

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA

LICIA MARIA HENRIQUE DA MOTA

**ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL: ESTUDO DE COORTE PARA AVALIAÇÃO DE
MARCADORES SOROLÓGICOS DE ATIVIDADE, DETERMINANTES PROGNÓSTICOS
FUNCIONAIS E RADIOGRÁFICOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de Brasília

Orientador:

Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Co-orientadora:

Profa. Dra. Ieda Maria Magalhães Laurindo

Brasília

2009

Mota, Licia Maria Henrique da

Artrite reumatóide inicial: estudo de coorte para avaliação de marcadores sorológicos de atividade, determinantes prognósticos funcionais e radiográficos.

Brasília: UnB/FM, 2009.

xxii, 408 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Prof. Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Co-orientadora: Profa. Ieda Maria Magalhães Laurindo

Tese (doutorado) – Universidade de Brasília/ Faculdade de Medicina/
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2009.

Referências bibliográficas: f. 303-365

1. Artrite reumatóide inicial 2. Marcadores sorológicos 3. Questionários de qualidade de vida 4. Prognóstico 5. Reumatologia 6. Clínica Médica I. Santos-Neto, Leopoldo Luiz dos. II. Laurindo, Ieda Maria Magalhães. III. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, IV. Título

Licia Maria Henrique da Mota

Artrite reumatóide inicial: estudo de coorte para avaliação de marcadores sorológicos de atividade, determinantes prognósticos funcionais e radiográficos

(Tese de Doutorado)

Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

Data de defesa da tese

25 de novembro de 2009

Banca Examinadora

(em ordem alfabética)

Angélica Amorim Amato (Doutora)

Universidade de Brasília

Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro (Doutor)

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Lenora Gandolfi (Pós-Doutora) (Suplente)

Universidade de Brasília

Leopoldo Luiz dos Santos Neto (Doutor)

Universidade de Brasília

Nilzio Antônio da Silva (Doutor)

Universidade Federal de Goiás

Wilton Silva dos Santos (Doutor)

Fundação de Ensino e Pesquisas em Ciências da Saúde

PREFÁCIO

Não fosse a artrite reumatóide a doença mais emblemática da Reumatologia, ou não acomettesse o expressivo número de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, ainda assim seria de meu interesse estudá-la. Entender melhor essa doença multifacetada me permite, de alguma forma, compreender melhor a vida e a obra de um dos mais célebres pintores de todos os tempos, e um dos mais importantes nomes do movimento impressionista: Pierre-Auguste Renoir (1841-1919).

Durante sua vida, Renoir enfrentou uma série de dificuldades, a começar pela pobreza, que o obrigou a abandonar os estudos aos 13 anos e trabalhar em uma fábrica de porcelana, onde teria desenvolvido o gosto pela pintura. O trabalho árduo lhe permitiu os meios para realizar seu grande sonho, e, aos 21 anos, conseguiu entrar para a École des Beaux-Arts de Paris e, mais tarde, para o atelier de Charles Glevre, onde pintou seus primeiros quadros.

Outro grande desafio para Renoir foi a falta de reconhecimento de seu talento no início da carreira. Atribui-se a Manet a frase: “Esse rapaz, Auguste Renoir, não tem o menor talento. Diga a ele para desistir de pintar”. Talvez por isso Renoir tenha destruído Esmeralda (1864), um de seus primeiros quadros. Felizmente, no entanto, o conselho de Manet foi esquecido e Renoir continuou a produzir.

Vencidas a pobreza e o descrédito, Renoir era, em 1892, casado e pai de dois filhos, um pintor bem-sucedido, célebre pelo quadro Le Moulin de la Galette (1876), quando surgiram os primeiros sintomas de uma forma grave, deformante e incapacitante de artrite reumatóide, que o acompanhou até o fim de sua vida.

Embora não haja registros médicos, é possível, graças a fotografias, cartas pessoais e notas biográficas de pessoas próximas a Renoir, ter uma noção muito clara do curso de sua doença. A artrite reumatóide do pintor se iniciou por volta

dos 50 anos, tornou-se agressiva a partir de 1903, quando ele tinha cerca de 60 anos, e levou-o à quase completa incapacidade após os 70 anos.

Além das graves manifestações articulares, com sinovite poliarticular persistente, expressiva deformidade em mãos e pés e acometimento de coxofemurais, a doença de Renoir evoluiu com grave acometimento extra-articular e manifestações sistêmicas (nódulos reumatóides, derrame pleural, paralisia facial, caquexia reumatóide).

Em uma época em que muito pouco se sabia sobre a doença, e menos ainda sobre seu tratamento, os três médicos de Renoir (Dr. Baudot, Dr. Journeac e Dr. Gauchet, este último eternizado em uma pintura por outro de seus célebres pacientes, Van Gogh), prescreviam purgantes e antipirina, que traziam pouco ou nenhum alívio e causavam intoleráveis efeitos adversos. Renoir preferiu tentar minorar o sofrimento com banhos termais e atividades físicas, incluindo longas caminhadas, enquanto a doença lhe permitiu o uso das pernas.

A dor intensa e a limitação tornaram-se constantes na vida do pintor, que relatou suas angústias em inúmeras cartas a amigos e familiares. Apesar disso, a tristeza e o desespero nunca transpareceram em sua obra, que se manteve focada em temas como a felicidade e a beleza, sobretudo de crianças e de mulheres, até o fim de seus dias.

Embora as deformidades que a artrite reumatóide impingiu a Renoir tenham sido incapacitantes, o pintor nunca deixou de pintar ou apresentou queda na qualidade de suas obras em função da doença. A transição entre os estilos adotados pelo pintor (períodos impressionista, seco e iridescente) não parece ter qualquer relação com as fases de (re)agudização e o estabelecimento das deformidades articulares pela artrite reumatóide.

O mestre foi capaz de superar todas as limitações, e se valeu de artifícios como amarrar os pincéis aos pulsos, usar bandagens para reduzir a maceração dos dedos, cadeira de rodas, liteiras e até mesmo um dispositivo desenhado por ele e executado pelos filhos, que movimentava as telas vertical e horizontalmente. Dessa forma, no fim da vida, quando sua amplitude de movimento para pintar não

ia além de uns poucos 20 a 30 cm, em decorrência da anquilose dos ombros e punhos e ruptura de vários tendões extensores dos dedos, Renoir foi capaz de produzir um de seus últimos e mais belos quadros, Les Grandes Baigneuses (1818-1819), de inacreditáveis dimensões (160 X 110 cm).

Pierre-Auguste Renoir foi, sem dúvida, um dos maiores gênios da pintura em toda história da humanidade. Mas, muito mais do que isso, um exemplo da capacidade humana de luta contra a adversidade e, principalmente, um ícone do amor à vida e à beleza em seu sentido mais amplo e profundo.

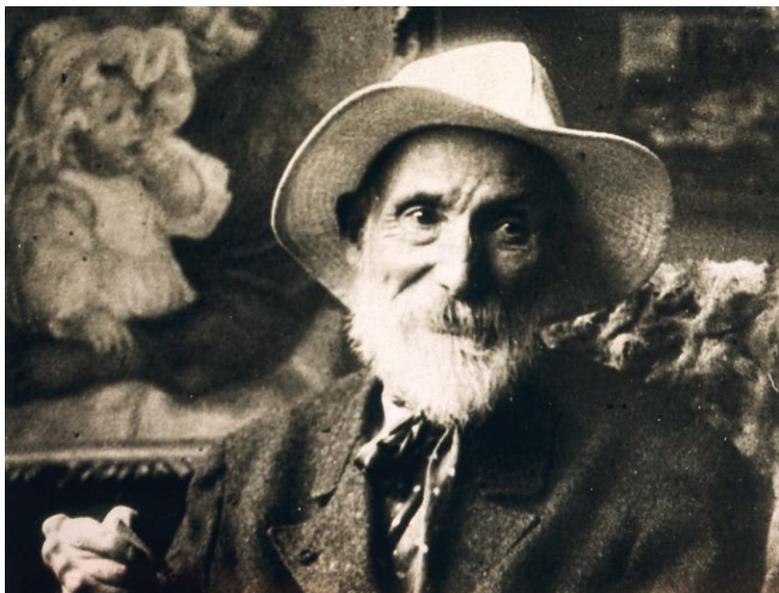
A fascinação pela obra de Renoir me acompanha desde a infância, quando me encantei pelo quadro Les Demoiselles Cahen d'Anvers – Rose et Bleue (1881). Anos depois, ao abraçar como profissão a Medicina, e, posteriormente, a Reumatologia, dei-me conta da gravidade da doença do pintor, e passei a admirar ainda mais seu talento e a imensurável magnitude da capacidade de superar a dor e limitação física.

Estudar o agravo que tão profundamente lhe marcou a vida, mas não lhe limitou a obra, é uma forma de homenagem não apenas a Renoir, mas aos milhões que convivem (e sofrem) com a artrite reumatóide. Contribuir de alguma forma para ampliar o conhecimento sobre essa doença é também meu tributo a cada um dos meus pacientes, que me ensinaram ao longo dos anos, e continuam me ensinando, a jamais desistir.

“A dor passa. Mas a beleza permanece”.

Pierre-Auguste Renoir (1841-1919)

Brasília, março de 2009.



Pierre-Auguste Renoir (1841-1919), célebre pintor francês e um dos mais importantes nomes do movimento impressionista. Acometido por uma forma grave de artrite reumatóide nos últimos vinte e cinco anos de sua vida.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Les Demoiselles Cahen d'Anvers – Rose et Bleue,
Pierre-Auguste Renoir, 1881

Óleo sobre tela - 119 x 74 cm
São Paulo, Brasil. Museu de Arte de São Paulo

AGRADECIMENTOS

“Aqueles que passam por nós,
não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si,
Levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944)

Esse trabalho de pesquisa foi fruto da colaboração de muitas pessoas e instituições, que direta ou indiretamente contribuíram para os resultados apresentados e discutidos. Meus agradecimentos a todos aqueles que passaram por mim nos últimos anos, e deixaram um pouco (ou muito) de si nessa tese.

À Universidade de Brasília, da qual tenho imenso orgulho, onde venho estudando, pesquisando e trabalhando nos últimos quinze anos, por ter me acolhido e se tornado minha segunda casa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto, pelo exemplo profissional, respeito, estímulo e incentivo constantes, e, sobretudo, pela confiança e paciência demonstradas durante os longos anos de convívio.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Ieda Maria Magalhães Laurindo, ícone de sucesso e equilíbrio na vida pessoal, profissional, acadêmica e na Sociedade Brasileira de Reumatologia, por ter sempre encontrado tempo na sua atribulada agenda para discutir e orientar nosso trabalho.

Ao meu grande mestre, Dr. Francisco Aires Corrêa Lima, médico no sentido mais amplo da palavra e modelo de ser humano, com quem tive a honra de aprender (e a felicidade de continuar aprendendo) a arte da Reumatologia. Parafraçando seu poeta predileto: “O seu coração é nobre, foi assim que Deus o fez” (Deixa a vida me levar, Serginho Meriti).

Ao Dr. Rodrigo Aires Corrêa Lima, meu amigo desde os anos de Residência Médica, a quem devo o incentivo para seguir a Reumatologia e o amparo em muitos percalços durante o caminho, por ter me mostrado que “A gente espera do mundo e o mundo espera de nós um pouco mais de paciência” (Paciência, Lenini).

Aos demais colegas do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Professora Ana Patrícia de Paula, Professor Cezar Kozak Simaan, Professor Wilton Silva dos Santos, Dr. José Antônio Braga da Silva e Dr. Hermes Matos Filho, pelo exemplo profissional e companheirismo que tanto me auxiliaram na realização desse trabalho.

Aos residentes atuais e pregressos do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Leandro Crispim de Oliveira Lacerda, Alexandre Shigemi Vicente Hidaka, Gustavo Pavlik Haddad, Cleandro Pires de Albuquerque, Jamille Nascimento Carneiro, Regina Alice Fontes von Kircheheim, Luciana Alves Almeida, Francieli de Sousa Rabelo, Talita Yokoy de Souza, Ana Cristina Vanderley Oliveira e Clarissa de Castro Ferreira, por terem me incentivado e auxiliado na coleta dos dados.

Às técnicas do Laboratório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Wilma Maria de Ávila Godinho e Eliane da Silva Miranda, que, de forma sempre solícita, me auxiliaram na coleta de sangue, identificação e armazenamento das amostras.

Ao Dr. Paulo Sérgio Rocha Mendlovitz, do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário de Brasília, pelo espírito investigativo, disponibilidade e profissionalismo na interpretação das radiografias realizadas no decurso desse trabalho.

Ao Dr. Rufus Burlingame e Dra. Andrea Seaman, da INOVA Diagnostics, San Diego, Califórnia, Estados Unidos, pela realização das sorologias para fator reumatóide e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos. Ao Dr. Rufus, em especial, agradeço pela imensurável cortesia, pelo interesse científico e espírito de cooperação, e pelos valiosíssimos conselhos e sugestões.

Ao Prof. Dr. Henry Menard e Dr. Maximilien Lora, da Divisão de Reumatologia da McGill University Health Center, Quebec, Canadá, por permitirem a utilização de suas placas originais para a realização das sorologias para anticorpos anti-vimentina citrulinada, pela gentileza e disponibilidade para discussão e interpretação dos dados obtidos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas da Silva, do Departamento de Estatística do Instituto de Ciências Exatas da Universidade de Brasília, pelo valioso auxílio com a análise estatística dos dados.

Aos pacientes do ambulatório de Artrite Reumatóide Inicial do Hospital Universitário de Brasília, por terem confiado em mim para conduzir seu tratamento e consentido na utilização de seus dados nesse trabalho.

Ao meu marido, melhor amigo e grande amor da minha vida, Rodrigo Barbosa Aires, pela felicidade plena e equilíbrio que trouxe à minha existência, pelo companheirismo, dedicação, paciência, e por ter-me emprestado seu brilhantismo, lendo e revisando essa tese inúmeras vezes, tornando-se assim, provavelmente, o anestesista mais versado em artrite reumatóide inicial que já existiu. “Mesmo que eu tivesse o dom da profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência; mesmo que tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se não tivesse amor, não seria nada” (I Cor 13,2).

A meu filho Pedro Mota Aires, que nasceu durante o trabalho dessa tese, e foi muitas vezes amamentado diante do computador, e à minha filha Beatriz Mota Aires, que está em gestação e nascerá em breve, por terem dado um novo sentido à nossa vida e ao significado do amor.

Aos meus pais, João da Mota Júnior e Rosa de Lourdes Henrique da Mota, que não mediram esforços para que os filhos recebessem a melhor educação possível, e que sempre incentivaram o desenvolvimento de nosso potencial. Meu pai me ensinou desde muito cedo o valor da responsabilidade e do trabalho honesto, árduo e incansável. Minha mãe foi minha melhor professora e colega, desde as primeiras letras até a faculdade, e sempre me amou e apoiou incondicionalmente.

Aos meus irmãos, João Ricardo e Isabella de Lourdes Henrique da Mota, e ao meu sobrinho, João Lucas da Mota Ferreira, por seu companheirismo e carinho, em todas as horas.

À minha grande família, avós, tios, primos, em especial à querida tia Cacá (Maria da Graça Gomes Henrique), assim como a toda família do Rodrigo, agora minha também, em especial à minha sogra Maria Esperança Barbosa Aires, minhas cunhadas Nádia e Tatiane Barbosa Aires, meu concunhado Fábio Medeiros e meus “tios” José Antônio Barbosa Carrijo, Antônio Claret Barbosa Carrijo e Sônia Dantas, pelo incentivo, interesse e confiança.

Àquelas que, de maneira dedicada e carinhosa, auxiliaram-me nos cuidados com nossa casa e nosso filho, para que eu pudesse redigir o documento da tese: Rosa Paula Gomes da Silva, Ana Cristina Alves do Nascimento e Maria do Carmo Alves de Medeiros.

À querida Frida, fiel companheira durante as longas horas de estudo e redação da tese.

E acima de tudo, a Deus, que me presenteou com uma vida onde houve sempre motivos demais para agradecer e muito pouco para pedir.

"Deste Planalto Central, desta solidão que em breve se transformará em cérebro das mais altas decisões nacionais, lanço os olhos mais uma vez sobre o amanhã do meu país e antevejo esta alvorada, com fé inquebrantável e uma confiança sem limites no seu grande destino."

Juscelino Kubitschek de Oliveira (1902-1976)

RESUMO

Introdução: A associação entre marcadores sorológicos e escores de questionários de qualidade de vida, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e o *Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey* (SF – 36) com o desfecho da artrite reumatóide (AR) inicial é controversa.

Objetivos: Avaliar prospectivamente uma coorte de pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de sintomas), a fim de: 1) Caracterizar os aspectos demográficos, clínicos, sorológicos e radiográficos, além do padrão de respostas aos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36; 2) Determinar a possível associação entre marcadores sorológicos (fator reumatóide - FR, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos -anti-CCP e anti-vimentina citrulinada -anti-Sa) com parâmetros de desfecho clínico, radiográfico e terapêutico; 3) Avaliar a correlação entre os escores do HAQ e SF-36, os marcadores sorológicos e desfechos da AR.

Pacientes e métodos: Foram avaliados 65 pacientes com diagnóstico de AR inicial no momento do diagnóstico, 40 dos quais foram acompanhados por 3 anos, em uso de esquema terapêutico padronizado. Registrados dados demográficos, clínicos, DAS 28, realizadas sorologias (ELISA) para FR (IgM, IgG e IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa, e aplicados os questionários HAQ e SF-36 na avaliação inicial, e aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de acompanhamento. Radiografias de mãos e pés foram solicitadas na avaliação inicial, aos 12, 24 e 36 meses. Como desfechos de evolução da AR, considerou-se a ocorrência de erosões radiográficas, remissão (DAS 28 < 2,6) e a necessidade ou não de terapia biológica durante o acompanhamento. Comparações feitas através do teste *t de Student*, análise de regressão de efeitos mistos e análise de variância (nível de significância de 5%).

Resultados: A idade média foi de 45 anos e predominou o sexo feminino (90%). A forma de apresentação aguda (76%) e poliarticular (69%) foi a mais frequente e nódulos reumatóides foram detectados em 15% dos pacientes. No momento do diagnóstico, FR foi observado em 50% dos casos (FR IgA – 42%, FR IgG – 30% e FR IgM – 50%), anti-CCP em 50% (não houve diferença entre CCP2, CCP3 e

CCP3.1) e anti-Sa em 10%. Após 3 anos, não houve mudança na prevalência de FR e anti-CCP, mas a de anti-Sa aumentou para 17,5% ($p=0,001$). Erosões radiográficas foram detectadas em 42% e 70% dos pacientes, na avaliação inicial e após 3 anos ($p<0,001$). A porcentagem de pacientes em remissão, atividade de doença baixa, moderada e intensa, segundo o DAS 28, foi de 0%, 0%, 7,5% e 92,5% (avaliação inicial) e 22,5%, 7,5%, 32,5% e 37,5% (após 3 anos). A média do escore do HAQ inicial foi 1,89, com declínio progressivo até 0,77, no terceiro ano ($p<0,0001$). A maioria dos domínios do SF-36 apresentou significativa melhora durante os 3 anos de seguimento, com exceção de estado geral e vitalidade. Terapia biológica foi necessária em 22,5% dos pacientes. Nenhum dos autoanticorpos avaliados se associou à ocorrência de remissão. A positividade para FR IgM e anti-CCP (CCP2, 3 e 3.1), na avaliação inicial, foi fator de risco para ocorrência de erosão radiográfica. Os níveis médios de FR IgA e FR IgM e de anti-CCP (CCP2, 3 e 3.1) ao longo dos 3 anos foram maiores entre os pacientes que evoluíram com erosões radiográficas ($p<0,05$ para todos). Os níveis médios de FR IgA e anti-CCP 2 ao longo dos 3 anos foram mais elevados entre os pacientes que necessitaram de terapia biológica ($p<0,05$ para ambos). Os escores do HAQ e SF-36 não se associaram aos autoanticorpos ou aos desfechos avaliados.

Conclusão: Nessa população de pacientes com AR inicial no momento do diagnóstico, observou-se intensa atividade de doença, elevada prevalência de erosões radiográficas e importante impacto na qualidade de vida. A pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribuiu para o diagnóstico de AR. A pesquisa de anti-CCP pelas técnicas de terceira geração também não agregou informações ao anti-CCP2. Títulos mais elevados de FR e anti-CCP ao longo do tempo se associaram à ocorrência de erosões radiográficas e à necessidade de terapia biológica. A significativa elevação da porcentagem de positividade para anti-Sa durante os 3 anos de acompanhamento sugere que esse anticorpo possa ter implicações na fisiopatogenia da doença. Os questionários de qualidade de vida não foram úteis para prever a evolução da doença.

Palavras-chave: Artrite reumatóide inicial. Fator reumatóide. Anti-CCP. Anti-Sa. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: The association between serological markers and scores of quality of life questionnaires such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey (SF - 36) with the outcome of the early rheumatoid arthritis (ERA) is controversial.

Objectives: To prospectively evaluate a cohort of patients with ERA (less than 12 months of symptoms) in order to: 1) Describe the demographic, clinical, serological and radiographic aspects, and the pattern of responses to quality of life questionnaires HAQ and SF-36, 2) Determine the possible association between serological markers (rheumatoid factor - RF, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies anti-CCP, and citrullinated anti-vimentin -anti-Sa) with parameters of clinical, radiographic and therapeutic outcome; 3) Evaluate the correlation between HAQ and SF-36 scores, serological markers and RA outcomes.

Patients and methods: Sixty-five patients diagnosed with early RA at the time of diagnosis were evaluated, 40 of them were followed for 3 years, in use of standardized therapeutic treatment. Demographic and clinical data were recorded, DAS 28, as well as serology tests (ELISA) for RF (IgM, IgG and IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 and CCP3.1) and anti-Sa, with the application of HAQ and SF-36 questionnaires in the initial evaluation and at 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months of follow-up. Hands and feet radiographs were requested in the initial evaluation, and at 12, 24 and 36 months of follow-up. As outcomes of the RA development, the occurrence of radiographic erosions, remission (DAS 28 <2.6) and the need or not for biological therapy during the follow-up period were considered. Comparisons were made through the Student t test, mixed-effects regression analysis and analysis of variance (significance level of 5%).

Results: The mean age was 45 years and a female predominance was observed (90%). The acute form of presentation (76%) and polyarticular (69%) was the most frequent and rheumatoid nodules were detected in 15% of patients. At the time of diagnosis, RF was observed in 50% of cases (RF IgA - 42%, RF IgG - 30% and RF IgM - 50%), anti-CCP in 50% (no difference between CCP2, CCP3 and CCP3.

1) and anti-Sa in 10%. After 3 years, no change in the RF prevalence and anti-CCP was observed, but the anti-Sa increased to 17.5% ($p = 0.001$). Radiographic erosions were found in 42% and 70% of patients in the initial evaluation and after 3 years ($p < 0.001$). The percentage of patients in remission, low, moderate and intense disease activity, according to the DAS28, was of 0%, 0%, 7.5% and 92.5% (initial evaluation) and 22.5%, 7.5%, 32.5% and 37.5% (after 3 years). The average initial HAQ score was 1.89, with progressive decline up to 0.77 in the third year ($p < 0.0001$). Most SF-36 domains showed significant improvement over the 3 years of follow-up, except for general state and vitality. Biological therapy was necessary in 22.5% of patients. None of the autoantibodies evaluated were associated with the occurrence of remission. The positivity for RF IgM and anti-CCP (CCP 2, 3 and 3.1) in the initial evaluation was a risk factor for the occurrence of radiographic erosion. The mean RF IgA, RF IgM and anti-CCP (CCP2, 3 and 3.1) levels along the 3 years were higher among patients who progressed with radiographic erosions ($p < 0.05$ for all). The mean RF IgA and anti-CCP 2 levels along the 3 years were higher among patients who needed biological therapy ($p < 0.05$ for both). The HAQ and SF-36 scores were not associated with autoantibodies or with the outcomes evaluated.

Conclusion: This population of patients with early RA at the time of diagnosis showed intense disease activity, high prevalence of radiographic erosions and important impact on quality of life. The research on serotypes RF IgA and RF IgG did not increase the positivity frequency of RF and therefore did not contribute for the RA diagnosis. The research for anti-CCP through third-generation techniques did not aggregate information to the anti-CCP2 either. Higher titles of RF and anti-CCP over time were associated with the occurrence of radiographic erosions and the need for biological therapy. The significant increase in the positivity percentage for anti-Sa during the 3 years of follow-up suggests that this antibody may have implications in the pathophysiology of the disease. The quality of life questionnaires were not useful in predicting the evolution of the disease.

Keywords: Early rheumatoid arthritis. Rheumatoid factor. Anti-CCP. Anti-Sa. Quality of life.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 23 |
| 1.1. ARTRITE REUMATÓIDE – CONCEITOS | 24 |
| 1.2. ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 26 |
| 1.3. DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 30 |
| 1.3.1. Marcadores sorológicos | 32 |
| 1.3.2. Exames de imagem | 38 |
| 1.4. PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 45 |
| 1.4.1. Reconhecimento da importância do diagnóstico e tratamento precoce da AR | 46 |
| 1.4.2. Importância da estratificação de risco de evolução para formas graves .. | 47 |
| 1.4.3. Mudança na forma de prescrição dos esquemas terapêuticos | 47 |
| 1.4.4. Utilização de novos agentes terapêuticos, incluindo as drogas modificadoras da resposta biológica | 47 |
| 1.5. AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL . | 51 |
| 1.5.1. Avaliação da atividade da doença | 52 |
| 1.5.2. Remissão | 58 |
| 1.5.3. Dano articular | 61 |
| 1.5.4. Incapacidade e qualidade de vida | 62 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 69 |
| 3. OBJETIVOS | 72 |
| 3.1. OBJETIVO GERAL | 73 |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 73 |
| 4. PACIENTES E MÉTODOS | 74 |
| 4.1. TIPO DE ESTUDO | 75 |
| 4.2. LOCAL DO ESTUDO | 75 |

| | |
|--|------------|
| 4.3. DURAÇÃO DO ESTUDO | 75 |
| 4.4. DEFINIÇÕES UTILIZADAS E DESFECHOS CONSIDERADOS | 76 |
| 4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 77 |
| 4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 77 |
| 4.7. SELEÇÃO DE PACIENTES | 79 |
| 4.8. CRONOGRAMA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES | 79 |
| 4.8.1. Visita de triagem - Possível inclusão | 80 |
| 4.8.2. Visita 1 – Inclusão na coorte | 80 |
| 4.8.3. Visitas 2 a 7 – Acompanhamento | 82 |
| 4.9. PARÂMETROS MEDIDOS E FORMA DE AVALIÁ-LOS | 84 |
| 4.9.1. Características gerais | 84 |
| 4.9.2. Dados da história clínica e exame físico | 86 |
| 4.9.3. Exames laboratoriais | 91 |
| 4.9.4. Avaliação radiográfica | 97 |
| 4.9.5. Escalas visuais analógicas | 98 |
| 4.9.6. DAS 28 | 99 |
| 4.9.7. Critérios classificatórios ACR | 99 |
| 4.9.8. Classe funcional | 99 |
| 4.9.9. Questionários de qualidade de vida | 100 |
| 4.9.10. Esquemas terapêuticos | 100 |
| 4.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA | 100 |
| 4.11. PLANO AMOSTRAL | 103 |
| 4.12. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 104 |
| | |
| 5. RESULTADOS..... | 107 |
| 5.1. PACIENTES EXCLUÍDOS | 108 |
| 5.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES | 108 |
| 5.3. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA INICIALMENTE | 110 |
| 5.3.1. Características gerais | 110 |
| 5.3.2. Manifestações clínicas | 110 |
| 5.3.3. História patológica progressiva | 113 |
| 5.3.4. Exames laboratoriais | 115 |
| 5.3.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR | 119 |

| | |
|--|------------|
| 5.3.6. Escalas visuais analógicas | 121 |
| 5.3.7. Escore de atividade da doença (DAS 28) | 121 |
| 5.3.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia | 122 |
| 5.3.9. Classe funcional | 123 |
| 5.3.10. Questionários de qualidade de vida | 124 |
| 5.3.11. Esquemas terapêuticos | 124 |
| 5.4. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO - ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO POR 3 ANOS | 125 |
| 5.4.1. Características gerais | 125 |
| 5.4.2. Manifestações clínicas | 125 |
| 5.4.3. História patológica pregressa | 129 |
| 5.4.4. Exames laboratoriais | 129 |
| 5.4.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR | 140 |
| 5.4.6. Escalas visuais analógicas | 141 |
| 5.4.7. Escore de atividade da doença (DAS 28) | 142 |
| 5.4.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia | 144 |
| 5.4.9. Classe funcional | 145 |
| 5.4.10. Questionários de qualidade de vida | 145 |
| 5.4.11. Esquemas terapêuticos | 150 |
| 5.5. MARCADORES SOROLÓGICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 153 |
| 5.5.1. Desfecho clínico: remissão | 153 |
| 5.5.2. Desfecho radiográfico: ocorrência de erosões | 169 |
| 5.5.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia modificadora da resposta biológica | 187 |
| 5.6. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 205 |
| 5.6.1. Desfecho clínico: remissão | 205 |
| 5.6.2. Desfecho radiográfico: ocorrência de erosões | 205 |

| | |
|--|------------|
| 5.6.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia modificadora da resposta biológica | 205 |
| 5.7. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES SOROLÓGICOS NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 209 |
| 5.7.1. Fator reumatóide | 209 |
| 5.7.2. Anti-CCP | 209 |
| 5.7.3. Anti-Sa | 209 |
| 6. DISCUSSÃO | 217 |
| 6.1. POSSÍVEIS FONTES DE DESVIO | 218 |
| 6.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES | 227 |
| 6.2.1. Características gerais | 227 |
| 6.2.2. Manifestações clínicas | 230 |
| 6.2.3. Hábitos de vida, história patológica progressiva e história familiar | 237 |
| 6.2.4. Exames laboratoriais | 239 |
| 6.2.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR | 246 |
| 6.2.6. Escalas visuais analógicas | 250 |
| 6.2.7. Escore de atividade da doença (DAS 28) | 252 |
| 6.2.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia | 255 |
| 6.2.9. Classe funcional | 257 |
| 6.2.10. Questionários de qualidade de vida | 258 |
| 6.2.11. Esquemas terapêuticos | 261 |
| 6.3. MARCADORES SOROLÓGICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 264 |
| 6.3.1. Desfecho clínico: remissão | 264 |
| 6.3.2. Desfecho radiográfico: ocorrência de erosões | 268 |
| 6.3.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia modificadora da resposta biológica | 276 |
| 6.4. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 281 |

| | |
|---|------------|
| 6.4.1. Desfecho clínico: remissão | 281 |
| 6.4.2. Desfecho radiográfico: evolução para erosões | 282 |
| 6.4.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia biológica | 284 |
| 6.5. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES SOROLÓGICOS NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL | 284 |
| | |
| 7. CONCLUSÕES | 286 |
| | |
| 8. ARTIGOS PUBLICADOS. COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS E PREMIAÇÃO | 291 |
| | |
| 9. PERSPECTIVAS | 300 |
| | |
| 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 303 |
| | |
| 13. OBRAS CONSULTADAS | 366 |
| | |
| 14. ANEXOS | 369 |
| | |
| ANEXO A (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO) | 370 |
| ANEXO B (FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO INICIAL) | 373 |
| ANEXO C (FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO) | 380 |
| ANEXO D (ESCALA DE GRAFFAR) | 386 |
| ANEXO E (PROTOCOLO PARA COLETA E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS) | 389 |
| ANEXO F (PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE EXAMES RADIOGRÁFICOS) | 391 |
| ANEXO G (ROTINA DO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA DE TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATÓIDE) | 396 |

| | |
|--|-----|
| ANEXO H (APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA) | 401 |
| ANEXO I (APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA “ARTRITE REUMATÓIDE NA AMÉRICA LATINA: ESTUDO DE COORTE” – GRUPO LATINO AMERICANO DE ESTUDO DA ARTRITE REUMATÓIDE (GLADAR)” PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA) | 403 |
| ANEXO J (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO DE PESQUISA “ARTRITE REUMATÓIDE NA AMÉRICA LATINA: ESTUDO DE COORTE” – GRUPO LATINO AMERICANO DE ESTUDO DA ARTRITE REUMATÓIDE -GLADAR) | 405 |

1. INTRODUÇÃO



Pierre-Auguste Renoir, em fotografia de 1875, anterior ao início dos sintomas da artrite reumatóide.

Roger-Marx C. Les Litographies de Renoir. Montecarlo: André Sauret;1952.



Le moulin de la galette, Pierre-Auguste Renoir, 1876

Óleo sobre tela - 131 x 175 cm
Paris, França. Musée d'Orsay

1.1. ARTRITE REUMATÓIDE – CONCEITOS

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Eventualmente, pode haver acometimento de outros sistemas (1).

Trata-se de uma condição frequente (0,5 a 1% da população mundial, podendo chegar a 5% dependendo do grupo e da faixa etária estudados), sendo sua ocorrência observada em todos os grupos étnicos (2). Há nítido predomínio no sexo feminino (2,5 a 3 vezes em relação ao sexo masculino), acometendo sobretudo pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, embora haja registro em todas as faixas etárias (3).

A AR é uma doença com significativo impacto social devido à sua elevada morbimortalidade. A maioria dos pacientes terá sua independência afetada em graus variáveis, incluindo limitações nas atividades sociais, de lazer e profissionais (4). O índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença (5). A mortalidade também é alta, sendo proporcional à gravidade do quadro - pacientes com formas poliarticulares podem ter sobrevida de apenas 40% em 5 anos (6). Assim, tanto para o indivíduo acometido quanto para a sociedade, a AR acarreta considerável ônus sócio-econômico.

Nas últimas décadas, houve notável evolução nos conhecimentos da fisiopatogenia da doença, o que acarretou mudanças na forma de abordagem e na terapêutica da AR.

A generalização do conceito de “AR inicial ou precoce” e da existência de uma “janela de oportunidade terapêutica” – período de tempo no qual a instituição

de terapia adequada para a doença determinaria marcada melhora clínica – firmaram a noção de que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença (7).

Concomitantemente, desenvolveu-se ou aprimorou-se métodos laboratoriais e de imagem que contribuíram para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico da AR inicial (8).

Nas últimas duas décadas, a terapia da AR passou por intensas mudanças, reflexo tanto da modificação do paradigma da abordagem terapêutica quanto da introdução de novas classes de drogas modificadoras do curso da doença (DMARD), incluindo as medicações modificadoras da resposta biológica (terapia biológica) (9).

Apesar desses avanços, vale ressaltar que o fator limitante à boa resposta terapêutica continua sendo o retardo no diagnóstico e na instituição do tratamento adequado, bem como a dificuldade de manejo da medicação durante o acompanhamento do paciente (10).

Os indicadores diagnósticos e prognósticos existentes no momento (clínicos, laboratoriais e radiográficos) têm valor limitado para o diagnóstico precoce e estabelecimento de prognóstico individual, o que reduz os efeitos terapêuticos das medicações disponíveis (11).

1.2. ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

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).

Definir 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).

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, sendo o prognóstico melhor do que em fases mais tardias da evolução (14).

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 5 anos (15). 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).

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)

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).

Reconhecendo a imprecisão da definição de AR inicial, muitos estudos têm sugerido que, entre pacientes com artrite inflamatória de curta duração (menos de 8 semanas), uma proporção substancial terá resolução espontânea do quadro e que, entre aqueles com quadro persistente, somente alguns desenvolverão AR propriamente dita (19-21). Dessa forma, é de suma importância determinar marcadores clínicos, sorológicos ou genéticos que permitam a identificação, entre pacientes com doença inicial, daqueles que evoluirão com AR e, dessa forma, necessitarão de terapia apropriada para diminuir a probabilidade de doença persistente e dano articular.

Apesar de toda a ênfase dada à referência precoce, há grandes problemas no reconhecimento e diagnóstico da AR inicial, incluindo a dificuldade de acesso do paciente ao especialista em uma fase inicial da doença, sua impossibilidade em determinar o momento preciso do início dos sintomas (22), as divergências entre os especialistas na definição da condição (18), além da baixa sensibilidade e especificidade dos critérios classificatórios atualmente utilizados (23).

A classificação da AR é baseada nos critérios introduzidos em 1987 – os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (24). Infelizmente, esses critérios não apresentam boa performance na AR inicial (23).

Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos inicialmente em 1957, e revisados em 1987, com base em indivíduos com AR de longa duração (média de 7,7 anos de sintomas), e são o padrão atual 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 raras na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatóides, sendo considerados sub-ótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40-90% e especificidade de 50-90%) (25). Por isso, vem se discutindo a necessidade do estabelecimento de novos critérios classificatórios / diagnósticos para a AR (26), entre os quais estariam incluídos modelos multivariados para predição de artrite persistente (27).

A extensa experiência acumulada pelo grupo do “Registro de Artrite de Norfolk” (NOAR) (28), tem sido utilizada para produzir uma síntese moderna sobre artrite inicial, o que foi abordado em uma revisão por Dixon e Symmons (29). Esses autores sugeriram que pacientes com artrite inflamatória inicial não deveriam ser imediatamente classificados e, somente após serem avaliados por um período mais prolongado (meses), seria possível decidir pelo diagnóstico final (AR soropositiva, AR soronegativa ou outros diagnósticos).

Dixon e Symmons publicaram que o “ciclo de vida” da AR poderia ser dividido em quatro fases. Primeiramente, haveria o período da ocorrência dos fenômenos que desencadeariam o início da artrite; em segundo lugar, o período durante o qual a persistência ou remissão da artrite seria determinada; em terceiro, a evolução para uma forma específica de artrite, e finalmente, o desfecho da doença. Em alguns pacientes, essas quatro fases ocorreriam em rápida sucessão, mas em outros, o curso se prolongaria por meses ou anos. Os autores sugeriram que, ao invés do conceito de AR inicial, dever-se-ia considerar o paciente como apresentando ou o diagnóstico de AR estabelecida ou de artrite

inflamatória indiferenciada (29). A teoria de Dixon e Symmons está sintetizada na figura 1.

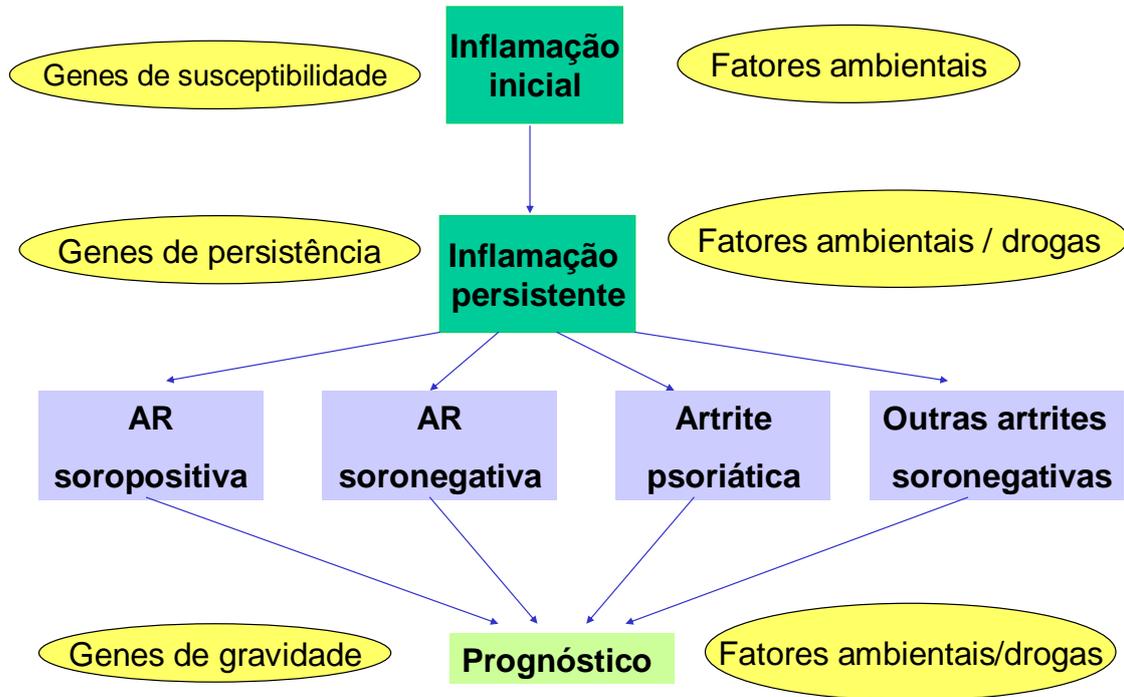


Figura 1 – O “ciclo de vida” da artrite reumatóide inicial (adaptado de Dixon WG, Symmons DP, Best Pract Res Clin Rheumatol 2005)

A maioria dos especialistas tem experimentado problemas semelhantes em definir AR inicial. Em uma análise dos primeiros 1000 pacientes avaliados na Clínica de Artrite Inicial de Leiden, van Aken e colaboradores (30) relataram que apenas 10% preenchem os critérios classificatórios para AR inicial (nas primeiras duas semanas) e cerca de um terço apresentava uma artrite indiferenciada.

A avaliação de uma série de estudos de coorte mostra que cerca de um terço dos pacientes com artrite indiferenciada desenvolve AR. Enquanto alguns

remitem espontaneamente, o restante permanece como forma indiferenciada ou desenvolve outros diagnósticos reumatológicos (30-34).

Embora todos os pacientes necessitem de avaliação e tratamento precoces, há razões específicas pelas quais é necessário o pronto envolvimento do especialista na avaliação de pacientes com diagnóstico de AR precoce, uma vez que a inflamação que caracteriza a doença deve ser suprimida o mais rápido possível. Não diagnosticar ou não tratar de forma adequada um paciente com AR em fase bem inicial da doença aumenta o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. Por outro lado, tratar agressivamente pacientes com artrite leve, que provavelmente não progredirão para formas erosivas é igualmente danoso – expõe o paciente a riscos sem qualquer benefício comprovado e representa o oposto do tratamento precoce efetivo (35).

Portanto, dentro do conceito atual de “janela de oportunidade”, é essencial fazer o diagnóstico precoce da AR e estabelecer o mais rapidamente possível quais pacientes evoluirão para formas mais graves, e, portanto, necessitarão de terapia mais agressiva.

1.3. DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se uma associação de achados clínicos. Nenhum teste laboratorial, achado histológico ou característica radiológica isoladamente confirma o diagnóstico. Quando a AR se apresenta em sua forma bem definida, com todos os comemorativos clássicos, o reconhecimento é simples. O diagnóstico na fase precoce da doença, contudo, é

especialmente difícil, já que alterações sorológicas e radiológicas características muitas vezes estão ausentes (36).

Visser e colaboradores (27) propuseram um modelo de predição de formas persistentes (erosivas) em pacientes com artrite na fase inicial, utilizando variáveis clínicas. A tabela 1 apresenta a sensibilidade, especificidade e acurácia de algumas variáveis ao exame físico, para discriminação entre artrite auto-limitada e persistente.

Tabela 1

Sensibilidade, especificidade e acurácia de algumas variáveis ao exame físico para discriminação entre artrite auto-limitada e persistente

| Variável ao exame físico | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Acurácia (%) |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------|
| Artrite em 3 ou mais grupos articulares | 63 | 73 | 68 |
| Artrite de mãos | 76 | 56 | 66 |
| Compressão de metacarpofalangeanas dolorosa | 48 | 84 | 66 |
| Artrite simétrica | 65 | 63 | 64 |
| Compressão de metatarsofalangenas dolorosa | 40 | 84 | 62 |
| Nódulos subcutâneos | 2 | 99 | 51 |

Fonte: Adaptado de Visser H et al, Arthritis Rheum 2002.

Embora o reconhecimento da AR inicial seja eminentemente clínico, diversos exames complementares podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico, diagnóstico diferencial, determinação de prognóstico e acompanhamento da doença. Alguns exames recentemente descritos, como a investigação dos anticorpos contra proteínas/peptídeos citrulinados, são especialmente úteis para o diagnóstico nas fases iniciais da doença.

1.3.1. Marcadores sorológicos

a) Autoanticorpos

a.1) Fator reumatóide

O fator reumatóide (FR) é um anticorpo (mais frequentemente da classe IgM, embora possa ser de outros isotipos) dirigido contra a porção Fc de outra imunoglobulina (IgG) (38). É encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes com AR e se correlaciona estatisticamente com pior prognóstico - níveis mais elevados se associam à doença agressiva, presença de nódulos reumatóides e manifestações extra-articulares (39). Pode ser pesquisado pelos métodos do látex, Waaler-Rose, nefelometria e ELISA (38). A positividade do FR faz parte dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para diagnóstico de AR (24).

Individualmente, no entanto, o valor diagnóstico do FR é limitado. Até 30% dos pacientes com AR são soronegativos para FR, sendo que na fase inicial da doença essa cifra pode chegar a mais de 50% (40). Além da baixa sensibilidade,

a especificidade do exame também é limitada. O FR pode ser positivo em pessoas sem artrite (5% até 40% dos indivíduos normais, aumentando a prevalência com o envelhecimento) e em diversas outras condições, reumatológicas ou não (38,41,42), conforme exposto na tabela 2.

Tabela 2

Condições associadas à positividade do fator reumatóide

| Condição | Positividade do fator reumatóide (%) |
|---------------------------------|---|
| Artrite reumatóide | 50 a 85 |
| Síndrome de Sjögren | |
| Crioglobulinemia | |
| Doença mista | |
| Lúpus eritematoso sistêmico | 25 a 50 |
| Esclerose sistêmica | |
| Endocardite bacteriana subaguda | |
| Hanseníase | |
| Hepatopatias | |
| Dermato/polimiosites | 10 a 25 |
| Artrite idiopática juvenil | |
| Doenças pulmonares | |
| Tuberculose | |
| Neoplasias | |
| Espondilite anquilosante | 5 a 10 |
| Febre reumática | |
| Osteoartrite | |
| Artrite psoriásica | |
| Gota | |
| Indivíduos normais | 5 a 40 |

Fonte: Renaudinau Y et al, Autoimmunity 2005; Lindqvist E et al, Ann Rheum Dis 2005; De Rycke L et al, Ann Rheum Dis 2004.

Assim, a negatividade do FR não exclui o diagnóstico de AR e sua positividade deve ser cuidadosamente interpretada de acordo com os achados clínicos.

A variação dos títulos de FR não serve como marcador de atividade da doença, não havendo, portanto, necessidade de dosagens repetidas durante o acompanhamento da doença (43).

Alguns estudos reportaram resultados conflitantes sobre o fato dos isotipos FR IgA e/ou FR IgG serem melhores marcadores diagnósticos ou prognósticos que FR IgM para a AR, e esse ainda é assunto controverso na literatura (41,43).

a.2) Anticorpos contra proteínas/peptídeos citrulinados

Recentemente, diversos anticorpos contra proteínas/peptídeos citrulinados (ACPA) emergiram como uma ferramenta diagnóstica importante para a AR, com sensibilidade semelhante e especificidade superior a do FR, além de possível participação na fisiopatogenia da doença (44). Sua função como possíveis marcadores de atividade da AR é questionável (45).

a.2.1) Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos

Entre os anticorpos dirigidos a antígenos do sistema flagrina-citrulina estudados, aqueles contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) demonstraram maior aplicabilidade clínica. Trata-se de um exame com elevada sensibilidade (70-75%) e especificidade (até 99% - ELISA II) para AR, sendo útil sobretudo no subgrupo de pacientes com artrite na fase inicial e FR negativo (46).

Sua pesquisa é válida na investigação de artrites inflamatórias indiferenciadas e parece agregar valor prognóstico adicional ao FR. Os anti-CCP

são detectados muito precocemente na evolução da AR e podem ser usados como um indicador de progressão e prognóstico da doença (47).

Existem vários questionamentos sobre os anti-CCP, incluindo a sua atuação como possíveis marcadores de atividade da doença (48), possível associação com a progressão da destruição articular (49) e a real diferença e custo-efetividade entre os ensaios ELISA atualmente disponíveis (CCP2, CCP3 e CCP3.1) (50).

a.2.2) Anticorpos anti- vimentina citrulinada

Demonstrou-se que a vimentina, encontrada nas células sinoviais da AR, é secretada e modificada por macrófagos, na dependência de sinais pró-inflamatórios, o que faz dessa proteína um auto-antígeno interessante para a avaliação da AR (51).

Os anticorpos contra vimentina citrulinada (anti-Sa) são anticorpos da classe IgG reativos contra um antígeno de 50 kDa presente na placenta, baço ou sinóvia humanos, de ocorrência independente do FR e dos demais ACPA. A sensibilidade para AR é de 20-68% e a especificidade de 92-99% (52-54).

Os anti-Sa estão presentes desde a fase precoce da doença e parecem identificar uma subpopulação de pacientes com AR inicial que evoluirão com doença agressiva e destrutiva (55). Sua ocorrência independe da presença de outros autoanticorpos, como FR e anti-CCP (56). A presença do antígeno Sa na sinóvia sugere que os anticorpos anti-Sa possam ter um papel patogênico do desencadeamento e/ou persistência da sinovite reumatóide (57). Embora os anti-Sa tenham sido descritos em 1994 (52), não existe até o momento um ensaio comercialmente disponível para sua detecção (58).

Os anticorpos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV), representam uma evolução do protocolo para detecção de anticorpos anti-Sa. O ensaio anti-MCV (ELISA) para detecção de anticorpos contra vimentina citrulinada usa um antígeno com uma sequência geneticamente modificada, que é mais abundante em pacientes com AR (51).

Tem-se proposto que os anticorpos anti-MCV seriam melhores marcadores prognósticos para AR que os anti-CCP (51), e que poderiam atuar como marcadores de atividade da doença, mas o tema é ainda controverso (59-61).

a.2.3) Outros anticorpos contra o sistema filagrina-citrulina

Outros anticorpos contra o sistema filagrina-citrulina incluem o anti-queratina (AKA) e fator anti-perinuclear (APF) (62), anti-filagrina (63), anti-fibrinogênio citrulinado (ACF) (64) e o anti-proteína A2 do complexo de ribonucleoproteína nuclear heterogêneo (anti-RA 33) (62). Esses anticorpos têm, em geral, boa especificidade, mas uma sensibilidade inferior ao anti-CCP para o diagnóstico de AR. Não há evidência de que a flutuação dos níveis desses marcadores possa ter correlação com a atividade da AR.

a.3) Outros autoanticorpos

Entre os demais autoanticorpos avaliados como possíveis marcadores diagnósticos e prognósticos na AR inicial, podemos citar o anti-interleucina 1 (65), anti BiP ou anti-P68 (proteína de ligação de cadeia pesada) (66), anti-1- α -enolase (67) e anti-produtos finais da glicação avançada (68), este último de especial interesse para a AR inicial.

Newkirk e colaboradores estudaram a relação entre anticorpos IgM anti IgG danificados por produtos finais da glicação avançada (AGE) –IgG e a AR. IgG-AGE ocorrem como resultado de hiperglicemia e/ou estresse oxidativo. Auto-anticorpos contra IgG-AGE haviam sido previamente demonstrados em pacientes com AR grave, de longa duração. Esses autores acompanharam uma coorte de 238 pacientes com artrite inflamatória com menos de um ano de duração e observaram que pacientes com níveis elevados de IgG-AGE tinham valores significativamente mais altos de VHS e PCR. Detectou-se IgG-AGE em todos os grupos de pacientes, mas a habilidade de produzir IgM anti-IgG-AGE estava restrita a uma subpopulação de pacientes FR positivo, com doença mais ativa (68).

1.3.2) Outros marcadores sorológicos

Outros exames vêm sendo utilizados na investigação da AR inicial. 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. Esses métodos incluem:

- Estudos genéticos (69);
- Dosagem de marcadores do metabolismo ósseo e cartilaginoso (70): metaloproteinases de matriz (71-75), ácido hialurônico (76), telopeptídeo carboxiterminal dos colágenos tipo I e II urinários (77-79), peptídeo helicoidal do colágeno tipo II urinário (80), osteocalcina (81), betatelopectídeo (81), proteína oligomérica de matriz cartilaginosa (82-84), anticorpos reativos a

glicosaminoglicanos (85), glicoproteína 39 da cartilagem humana (86-88), autoanticorpos que se ligam ao colágeno humano IX recombinante (89);

- Outros marcadores diversos: lecitina ligadora de manose (90,91), selectina E (92), leptina (93), interleucina 6 (94-95), marcadores de ativação do endotélio vascular (96,97).

Embora alguns desses marcadores sejam promissores, eles ainda não fazem parte do arsenal de investigação da rotina clínica.

1.3.2. Exames de imagem

Diversos métodos de imagem são utilizados na avaliação da AR inicial, incluindo radiografia convencional, ultrassonografia, cintilografia óssea, tomografia computadorizada (TC), imagem de ressonância magnética (IRM) e densitometria óssea (98). A cintilografia óssea é um método de alta sensibilidade para detectar inflamação, mas de baixa especificidade. A TC emite grande quantidade de radiação ionizante e a densitometria óssea, embora útil para detectar perda de massa óssea, ainda requer padronização para a finalidade específica de avaliar atividade da doença (98). Sendo assim, os três métodos mais utilizados atualmente são a radiografia convencional, a ultrassonografia e a IRM.

a) Radiografia convencional

A radiografia óssea convencional é ainda o método mais utilizado, e as alterações radiológicas fazem parte dos critérios diagnósticos da AR (24). Embora o método seja relativamente insensível para as fases precoces da doença,

alterações como edema de partes moles e rarefação óssea (osteopenia) just-articular podem ser vistos nos estágios iniciais da artrite (figura 2). Os locais primeiramente acometidos radiograficamente costumam ser as articulações metacarpofalangeanas (sobretudo a segunda e a terceira), metatarsofalangeanas (em especial a quinta), interfalangeanas proximais e processos estilóides da ulna e rádio (99).

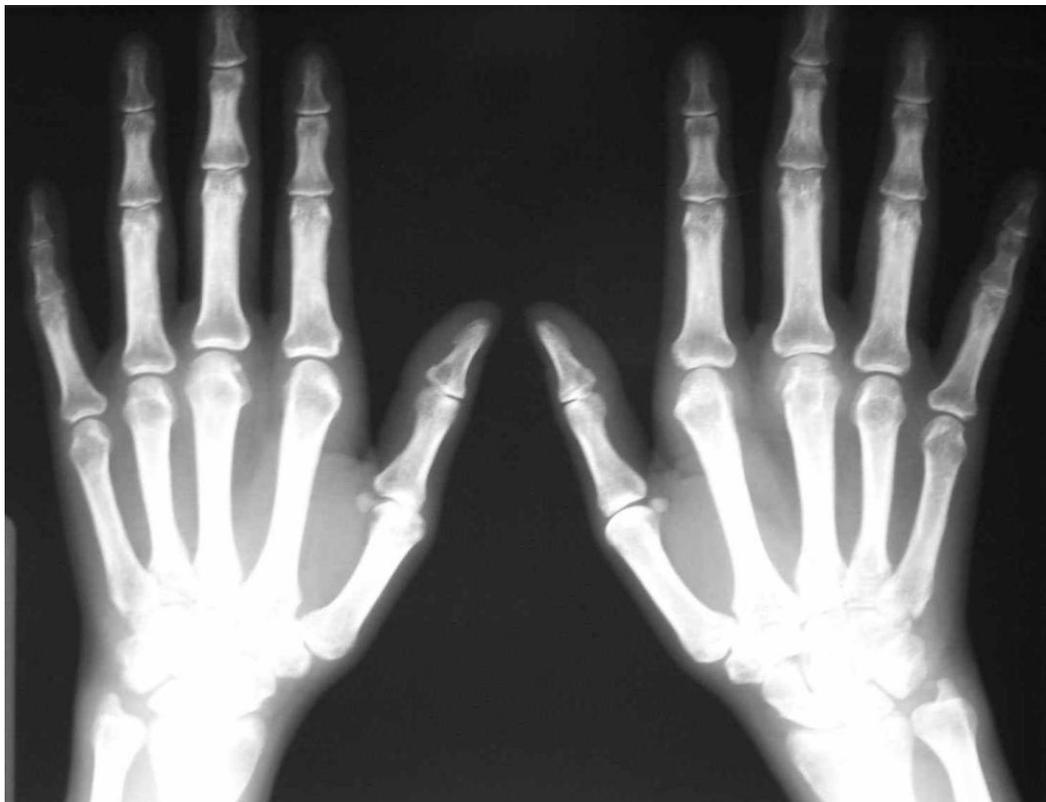


Figura 2: Aspecto radiográfico da artrite reumatóide na fase inicial (paciente com 28 semanas de sintomas): radiografia das mãos em antero-posterior, demonstrando rarefação óssea peri-articular e erosões subcondrais incipientes nas interfalangeanas proximais

Fonte: Mota LMH. Artrite reumatóide. In: Cavalcanti EFA, Martins HS, editors. Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento. 1ª. Ed. Barueri: Manole;2007. p.1171.

As lesões mais características só aparecem mais tardiamente à radiografia, e incluem redução do espaço articular (por destruição da cartilagem), cistos subcondrais e erosões ósseas (figura 3). Em pacientes com AR avaliados precocemente, apenas 13% apresentam erosões à radiografia convencional na primeira avaliação, 28% após 12 meses, 75% após 24 meses e 90% após 60 meses de acompanhamento (100,101).



Figura 3: Aspecto radiográfico da artrite reumatóide na fase avançada (paciente com 5 anos de diagnóstico): radiografia das mãos em ântero-posterior, mostrando acometimento das articulações do punhos, carpo, metacarpo-falangeanas e interfalangeanas proximais, com redução dos espaços articulares, erosões marginais, cistos subcondrais e subluxações

Fonte: Mota LMH. Artrite reumatóide. In: Cavalcanti EFA, Martins HS, editors. Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento. 1ª. Ed. Barueri: Manole;2007. p.1171.

Com a evolução do processo, sequelas e deformidades como anquilose e subluxações podem ser notados. Nenhuma dessas alterações é patognomônica, mas a sua presença, sobretudo se simétrica, associada ao quadro clínico, sugere fortemente a doença. O acompanhamento radiográfico se faz necessário para avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento (99).

b) Ultrassonografia

A ultrassonografia tem a vantagem de ser um método barato e permitir detecção de alterações inflamatórias (sinovite), presença de líquido em articulações, bursas e bainhas tendíneas, anormalidades em tendões, ligamentos e ênteses, além de ser até seis vezes mais sensível que a radiografia convencional para detecção de erosões (102).

Técnicas como o estudo com *Doppler* colorido e o *Doppler* de amplitude podem ajudar na avaliação de atividade da doença, diferenciando tecido inflamatório ativo (*pannus*) de inativo. Métodos de quantificação da atividade inflamatória ainda precisam ser melhor estabelecidos à ultrassonografia (103).

A ultrassonografia é, no entanto, um método que depende do examinador, de difícil reprodutibilidade e ainda não inteiramente padronizado para avaliação da AR inicial (104).

c) Imagem de ressonância magnética

A ressonância é sem dúvida, entre os métodos de imagem atualmente disponíveis, o mais sensível para detectar as alterações próprias da AR. Permite

avaliar todas as estruturas acometidas (incluindo partes moles, ossos e cartilagens) e detectar erosões precocemente (até 3 anos antes das radiografias convencionais). Sugere-se que o padrão e o local da alteração observada possa ter implicação prognóstica (104).

Entre as desvantagens, além do alto custo e do acesso ainda limitado à tecnologia, estão a falta de padronização do método e de determinação do ponto de corte para definição de lesão (alterações semelhantes a erosões e sinovite já foram descritas em indivíduos normais, sem qualquer evidência clínica de AR) (105).

Tentativas de reduzir os custos do exame incluem a utilização de novas técnicas. O estudo isolado do punho da mão dominante parece ser adequado para avaliação de pacientes com AR inicial, apresentando boa sensibilidade e especificidade para a detecção precoce das alterações típicas da doença (106). Uma nova técnica proposta (“mãos em prece” modificada) mostrou-se, em relação à técnica tradicional, igualmente sensível para detecção de alterações compatíveis com a fase precoce da doença, com grande vantagem em relação ao tempo de exame. Isso permitiria a redução dos custos e a realização de um maior número de exames no mesmo período de tempo (107).

A figura 04 (página 43) mostra uma comparação entre a sensibilidade da radiografia convencional e da ressonância magnética na detecção de alterações em um caso de AR inicial. Enquanto a radiografia permanece completamente normal, a ressonância precocemente revela sinais de sinovite e erosões (108).

A tabela 3 (páginas 44 e 45) compara as vantagens e desvantagens dos principais métodos de imagem utilizados na avaliação da AR inicial (108).

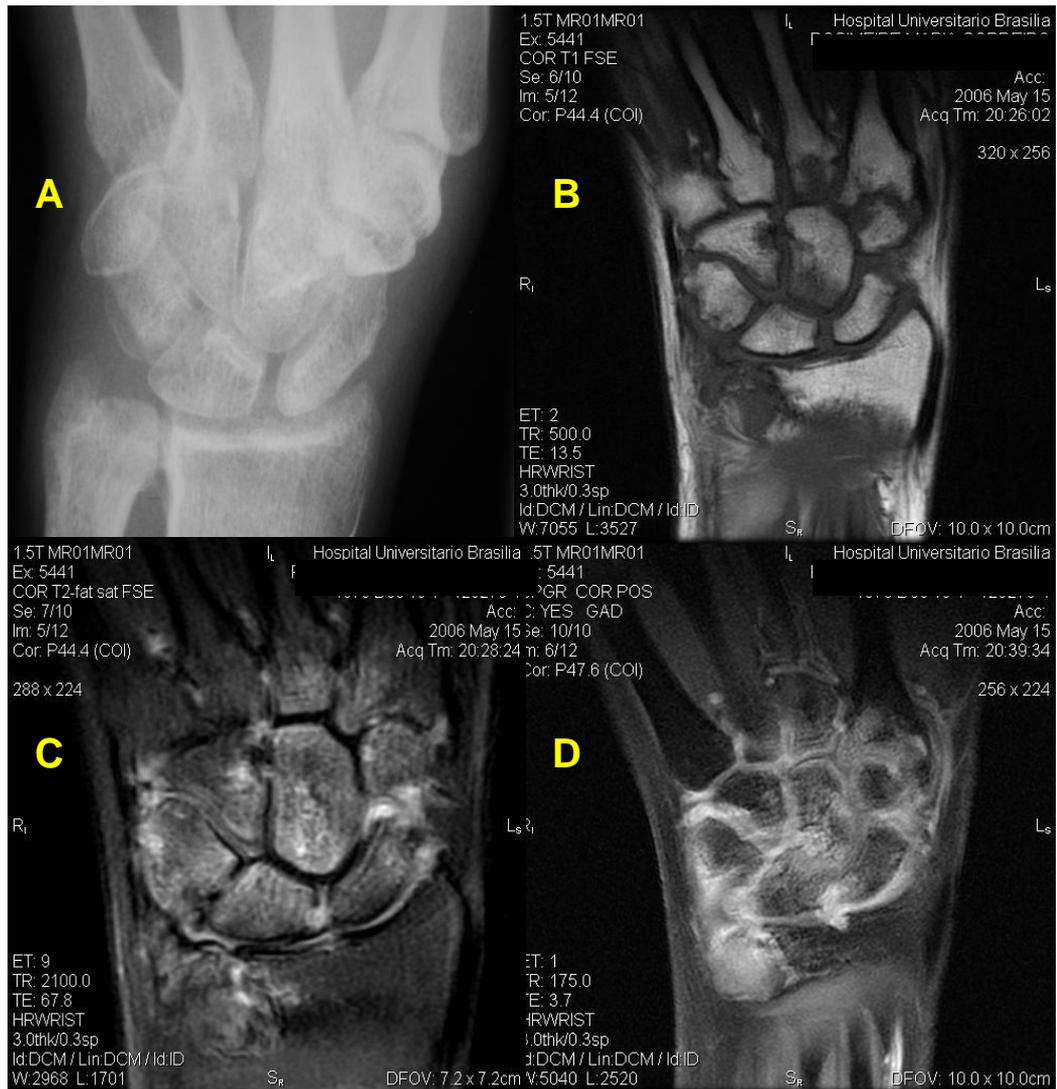


Figura 04: Aspecto radiográfico de artrite reumatóide em fase inicial (22 semanas de sintomas). A: Radiografia convencional de punho AP – sem alterações evidentes B: ressonância em plano coronal FSE T1, mostrando erosões incipientes em ossos do carpo e base do segundo e terceiro metacarpos. C: Ressonância plano coronal FSE T2 com supressão de gordura,mostrando padrão de edema nos ossos do carpo e base do segundo e terceiro metacarpos, cabeça da ulna e face medial do rádio, pelo processo inflamatório sinovial.D: Ressonância plano coronal FSE T1 com supressão de gordura, pós contraste endovenoso, mostrando impregnação pelo contraste na sinóvia nas articulações rádio-cárpica, rádio-ulnar, intercárpicas e carpo metacarpianas, devido à sinovite.

Fonte: Mota LMH. Artrite reumatóide. In: Cavalcanti EFA, Martins HS, editors. Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento. 1ª. Ed. Barueri: Manole;2007.

Tabela 3

Vantagens e desvantagens dos métodos radiológicos utilizados para avaliação da artrite reumatóide inicial

| Métodos radiológicos | Vantagens | Desvantagens |
|---------------------------------|--|---|
| Radiografia convencional | <ul style="list-style-type: none"> -Baixo custo -Grande disponibilidade e fácil acesso -Padronização disponível -Fácil reprodutibilidade -Métodos validados de avaliação -Critério do ACR -Permite alguns diagnósticos diferenciais | <ul style="list-style-type: none"> -Representação bidimensional de lesão tridimensional -Radiação ionizante -Relativa insensibilidade para dano ósseo precoce -Insuficiente para avaliação de partes moles (sinovite) |
| Ultrassonografia | <ul style="list-style-type: none"> -Método não invasivo -Baixo custo -Ausência de radiação ionizante -Detecção de alterações inflamatórias e destrutivas -Permite exame de várias articulações -Possibilita guiar intervenções diagnósticas, como biópsias -Permite realização de procedimentos terapêuticos, como infiltrações -Complementação com Doppler permite detecção de sinovite | <ul style="list-style-type: none"> -Dependência do examinador na documentação objetiva -Baixa reprodutibilidade -Ausência de padronização -Difícil visualização de algumas articulações (p.ex. punhos) -Valor prognóstico questionável |

Tabela 3 (continuação)

Vantagens e desvantagens dos métodos radiológicos utilizados para avaliação da artrite reumatóide inicial

| Métodos radiológicos | Vantagens | Desvantagens |
|------------------------------|--|--|
| Ressonância magnética | <ul style="list-style-type: none">-Método seguro-Ausência de radiação ionizante-Grande sensibilidade-Avaliação de todas as estruturas comprometidas-Diagnóstico diferencial de poliartrite indiferenciada-Monitorização da resposta terapêutica-Complementação com contraste e uso de técnicas dinâmicas | <ul style="list-style-type: none">- Altos custos-Disponibilidade limitada do equipamento-Tempo de exame prolongado-Limitação a uma articulação por exame-Correlação com prognóstico clínico ainda questionável |

Fonte: Mota LMH. Artrite reumatóide. In:Cavalcanti EFA, Martins HS, ed. Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento. 1ª. Ed. Barueri:Manole;2007. p1172.

1.4. PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

O objetivo do tratamento da AR deve ser sempre pautado em se atingir a mínima atividade de doença ou a remissão, cuja definição é controversa. A remissão seria a única forma de se evitar a evolução para formas erosivas e potencialmente deformantes. Detectar os parâmetros que possam indicar

atividade e prognóstico da doença é, portanto, de vital importância para a condução do tratamento adequado (109).

Os principais objetivos do tratamento de um paciente com AR são: reduzir a dor, o edema articular e os sintomas constitucionais, como a fadiga, melhorar a função articular, interromper a progressão do dano ósseo-cartilaginoso, prevenir incapacidades e reduzir a morbimortalidade (110).

Nos últimos anos, o conceito terapêutico da AR inicial sofreu grandes mudanças (111). Três aspectos, em particular, passaram a ser base do novo paradigma de tratamento: a precocidade do diagnóstico, o início imediato das drogas modificadoras do curso da doença (DMARD) e o controle rigoroso da atividade inflamatória (112).

1.4.1. Reconhecimento da importância do diagnóstico e tratamento precoce da AR

Uma vez que a maior parte das lesões erosivas se estabelece nos dois primeiros anos da doença, o reconhecimento e tratamento adequado nesta fase podem evitar ou retardar a progressão da doença (113).

Encontra-se bem estabelecido que pacientes tratados com DMARD, ainda nas primeiras semanas de enfermidade, evoluem melhor que os que iniciam tratamento mais tardiamente (17).

O conceito da “janela de oportunidade” enfatiza a necessidade do uso imediato de DMARD, associadas ou não aos corticoesteróides, visando ao controle precoce do processo inflamatório intra-articular, à prevenção da formação do *pannus* e da destruição da articulação acometida (114).

1.4.2. Importância da estratificação de risco de evolução para formas graves

Há diferentes subgrupos e subpopulações de pacientes com AR, que evoluirão de maneira diversa, com maior ou menor gravidade. Tenta-se hoje estabelecer modelos de estratificação a fim de tratar mais agressivamente o paciente com pior prognóstico (114).

1.4.3. Mudança na forma de prescrição dos esquemas terapêuticos

A antiga pirâmide (uso sequencial de anti-inflamatórios, drogas de ação lenta e imunossupressores) deu lugar à terapia combinada com múltiplas DMARD, desde o momento do diagnóstico. Tal abordagem evita que o paciente mais grave (com maior potencial erosivo) fique por longos períodos sem tratamento adequado (115).

1.4.4. Utilização de novos agentes terapêuticos, incluindo as drogas modificadoras da resposta biológica

Um dos mais notáveis avanços recentes em termos de terapia para a AR foi o desenvolvimento dos agentes modificadores da resposta biológica (agentes biológicos). Embora essas drogas pareçam ser hoje as medicações mais efetivas no controle da AR, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo. O uso dos agentes biológicos como primeira opção terapêutica na AR inicial, embora já avaliado em alguns estudos, é bastante controverso (116).

Atualmente os agentes biológicos mais utilizados são os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. Ela promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-8 e estimula a produção de proteases. A inibição dessa citocina demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença (117-119). Três drogas anti-TNF estão disponíveis para uso clínico: infliximabe (anticorpo monoclonal anti- TNF quimérico - humano/murino) (120), etanercepte (proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF + região Fc da IgG) (121) e adalimumabe (anticorpo humano contra o TNF) (122).

Outras terapias biológicas em utilização incluem o antagonista do receptor da IL-1 (anakinra) (123), anti-linfócitos B – anticorpos anti-CD20 (rituximabe) (124-126), inibidores de moléculas de co-estimulação, como proteínas de fusão CTLA-4-IgG (abatacepte) (127-129) e anti-citocinas, como o anticorpo anti-receptor solúvel de interleucina-6 (tocilizumabe) (130-132).

Todos os agentes biológicos são eficazes em controlar as manifestações articulares e deter a progressão radiológica da doença, embora possa haver falha terapêutica, sobretudo com o tratamento continuado, em até 30-40% dos pacientes. A falha a um agente biológico não prediz necessariamente ausência de resposta à outra droga da mesma classe, e a tentativa de um novo fármaco, após falência de resposta ao primeiro é aceitável (116).

A possível ocorrência de efeitos adversos múltiplos, sobretudo uma maior susceptibilidade a infecções diversas, incluindo, em alguns casos, a tuberculose (133), deve ser cuidadosamente avaliada.

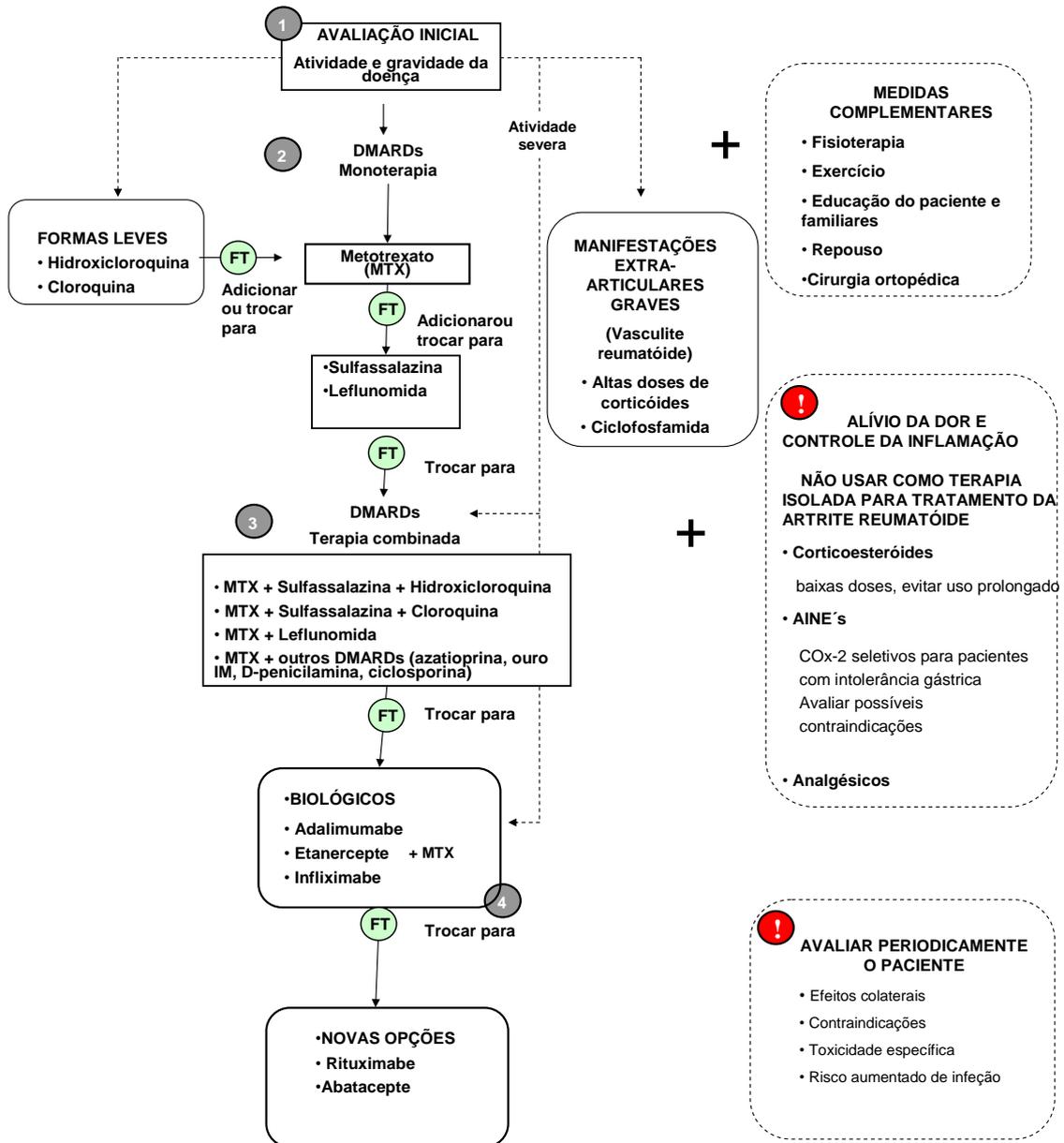
Um outro fator a ser considerado, especialmente em nosso meio, é o alto custo dessas medicações. São necessárias maiores análises de fármaco-economia, incluindo custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício desta terapia, sobretudo nas fases iniciais da doença (134).

Não há consenso formal sobre a sequência de introdução das medicações na AR inicial, sendo esta variável de acordo com a gravidade do caso e a resposta obtida. A Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide recomenda que a escolha e cronologia do agente biológico a ser prescrito sejam individualizadas, a critério do médico (135).

A figura 5 (página 50) ilustra uma possível abordagem terapêutica farmacológica para o tratamento da AR (136).

Em suma, o uso muito precoce de DMARD efetivas é um ponto chave no tratamento de pacientes com risco de desenvolver artrite persistente e erosiva. O tratamento intensivo em fase inicial da doença, como a combinação de DMARD e esteróides ou mesmo terapias biológicas, pode induzir altos índices de remissão e controlar a progressão radiológica (137).

Essa abordagem agressiva responde por um melhor prognóstico do que a monoterapia com DMARD em AR inicial, e deve ser considerada muito precocemente para esses pacientes. Além disso, a monitoração estrita da atividade da doença, progressão radiográfica e avaliação do prognóstico são mandatórias, com a finalidade de adaptar a estratégia terapêutica quando necessário (137).



FT: falha terapêutica (com doses máximas, após 8 a 12 semanas)

Figura 5: Algoritmo para o tratamento farmacológico da artrite reumatóide

(Fonte: Cardiel MH, PANLAR, GLADAR. Rheumatology 2006)

1.5. AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

A progressão da AR é bastante variável, não havendo estatísticas precisas. Descrevem-se desde formas muito leves ou subclínicas, com remissão espontânea, muitas vezes não diagnosticadas (cerca de 10%) até formas rapidamente progressivas e mutilantes (10 a 15%). A maioria dos pacientes apresenta uma evolução intermediária, com episódios de exacerbação intercalados por períodos de relativa inatividade, evoluindo com perda funcional progressiva (138).

O afastamento temporário ou definitivo do trabalho é uma consequência grave da AR, com sérias repercussões para o indivíduo e para a sociedade. Já durante o primeiro ano dos sintomas, descreve-se que até 30% dos pacientes são afastados das atividades laborais, cifra que sobe para cerca de 60% após 5 anos de doença (139).

A mortalidade em pacientes com AR é 1,5 vezes maior do que no restante da população (140). A sobrevida de pacientes com AR não acompanhou a melhora observada na população em geral nas últimas 4 décadas (141). Pacientes com formas graves têm sua sobrevida reduzida em 10 a 15 anos, em média. As causas de morte incluem doença cardiovascular, infecções, doenças pulmonar e renal, doenças linfoproliferativas e sangramento gastrointestinal (142). Além de indicadores clínicos, altos títulos de FR também se associam à maior mortalidade (143).

Fatores que sugerem um pior prognóstico articular e funcional incluem início precoce (antes dos 20 anos) ou tardio (após os 60 anos) da doença, grande

número de articulações envolvidas (mais de 20), marcadores inflamatórios persistentemente alterados, altos títulos de FR, positividade para anti-CCP, comprometimento extra-articular e aparecimento precoce de erosões radiológicas (37). A procura por outros marcadores de prognóstico é atualmente um vasto campo de pesquisa.

Para otimizar as condutas terapêuticas na AR inicial, faz-se necessária avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao tratamento instituído, bem como dos parâmetros que indiquem o prognóstico da doença. Em virtude da natureza multifacetada da AR, nenhum parâmetro clínico ou laboratorial, isoladamente, é capaz de traduzir, de forma satisfatória, o nível de atividade inflamatória ou o prognóstico da doença em um determinado momento (112).

1.5.1. Avaliação da atividade da doença

A persistência da atividade inflamatória na AR inicial está intimamente ligada a sintomas como dor e edema articular mantidos. Inicialmente, as avaliações da atividade da doença na AR eram focadas em medidas separadas de variáveis relevantes, incluindo sintomas como a duração da rigidez matinal, o número de articulações dolorosas e edemaciadas e medidas de provas de atividade inflamatória, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) (144).

Atualmente, medidas compostas são frequentemente usadas para uma avaliação mais ampla da atividade da doença. Os critérios de resposta do ACR (145), o critério de resposta e o índice de atividade de doença segundo a *European League Against Rheumatism* (EULAR) (146) são habitualmente

utilizados. São também instrumentos de grande utilidade para a medida da atividade da AR numa escala contínua os chamados índices compostos de atividade de doença (ICADs): o índice de atividade da doença – *disease activity score* (DAS) (147), o índice de atividade de doença baseado em 28 articulações (DAS 28) (148), o índice simplificado de atividade de doença – *simplified disease activity index* (SDAI) (149) e o índice clínico de atividade de doença – *clinical disease activity index* (CDAI) (149,150).

A tabela 4 (páginas 54 e 55) resume as características dos ICADs, como seus elementos e contribuição para o escore total, e a tabela 5 (página 56), os valores de corte para patamares de atividade da doença (135).

Diversos estudos têm demonstrado que esses ICADs correlacionam-se de maneira muito elevada entre si, podendo ser empregados indistintamente, à escolha do médico assistente (151, 152, 153). O DAS 28 demonstrou ótima correlação quando comparado com o DAS original, sendo muito mais prático, por avaliar apenas as articulações de membros superiores e joelhos (147).

Os ICADs permitem, tanto aos médicos quanto aos pacientes, o estabelecimento de uma meta terapêutica, um alvo a ser alcançado. O valor do ICAD deve ser utilizado para nortear o tratamento dos pacientes com diagnóstico de AR. Apesar de sua grande importância, os ICADs possuem algumas limitações e certos cuidados precisam ser tomados (112).

Em relação à contagem de articulações dolorosas, como os ICADs foram elaborados a partir da análise de pacientes com pouco tempo de evolução da AR, a dor, quando presente, traduzia predominantemente o processo inflamatório. Em pacientes com longo tempo de evolução, apresentando graus variados de

destruição e/ou deformidades articulares, a dor pode não traduzir, necessariamente, atividade de doença (112).

Tabela 4

Características dos índices compostos de atividade da artrite reumatóide -
elementos e contribuição para o escore total

| Elementos | SDAI | CDAI | DAS | DAS28 |
|--|------------------------------|----------------------------|--|---|
| Número de articulações edemaciadas | Contagem simples (0-28) | Contagem simples (0-28) | Contagem articular mais extensa (0-2,86) | Raiz quadrada da contagem simples (0-1,48) |
| Número de articulações dolorosas | Contagem simples (0-28) | Contagem simples (0-28) | Raiz quadrada do índice de Ritchie (0-4,77) | Raiz quadrada da contagem simples (0-2,96) |
| Reagentes de fase aguda | PCR em mg/dl (0,1-10) | ----- | Logaritmo transformado da VHS (0,23-1,51) | Logaritmo transformado da VHS (0,49-3,22) |
| Avaliação da saúde global pelo paciente | ----- | ----- | EVA em mm (0-0,72) | EVA em mm (0-1,40) |
| Avaliação da atividade de doença pelo paciente | EVA em cm (0-10) | EVA em cm (0-10) | ----- | ----- |
| Avaliação da atividade de doença pelo médico | EVA em cm (0-10) | EVA em cm (0-10) | ----- | ----- |
| Escore total | Contagem simples (0,1-86) | Contagem simples (0-76) | Necessita de calculadora (0,23-9,87) | Necessita de calculadora (0,49-9,07) |

Tabela 4 (continuação)

Características dos índices compostos de atividade da artrite reumatóide -
elementos e contribuição para o escore total

| Elementos | SDAI | CDAI | DAS | DAS28 |
|-------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Comentários | O cálculo é simples, porém não é imediato (PCR) | O cálculo é simples e imediato | Além da calculadora, necessita da VHS | Além da calculadora, necessita da VHS |

Fonte: Bértolo MB, Rev Bras Reumatol 2007

SDAI – Índice simplificado de atividade de doença; CDAI – Índice clínico de atividade de doença; DAS – Índice de atividade de doença; DAS 28 – Índice de atividade de doença (28 articulações); PCR – proteína C reativa; VHS – Velocidade de hemossedimentação; EVA – Escala visual analógica. Assumindo uma variação entre 2 e 100mm/h para a VHS e entre 0,1 e 10mg/dL para a PCR.

Da mesma forma, a observação de edema articular constitui-se num achado positivo, independentemente de parecer ou não uma “sinovite residual”, sem atividade inflamatória ativa. Em contrapartida, o aumento de volume articular secundário à deformidade articular e/ou à eventual osteoartrite associada não deve ser considerado para o cálculo de articulações com edema (112).

Em alguns casos, quando o componente emocional se mostra relevante, em particular quando ansiedade ou depressão estão presentes, a contagem das articulações dolorosas, a avaliação global da saúde e da atividade de doença pelo paciente não traduzem, necessariamente, o processo inflamatório reumático. Seguindo o mesmo raciocínio, os pacientes com diagnóstico de fibromialgia também merecem atenção especial (112).

Tabela 5

Características dos índices compostos de atividade da artrite reumatóide -
valores de corte para estados de atividade da doença

| Índice | Estado de atividade da doença | Definição |
|--------|-------------------------------|-----------|
| SDAI | Remissão | ≤ 5 |
| | Atividade de doença baixa | ≤ 20 |
| | Atividade de doença moderada | ≤ 40 |
| | Atividade de doença alta | > 40 |
| CDAI | Remissão | ≤ 2,8 |
| | Atividade de doença baixa | ≤ 10 |
| | Atividade de doença moderada | ≤ 22 |
| | Atividade de doença alta | >22 |
| DAS28 | Remissão | ≤ 2,6 |
| | Atividade de doença baixa | ≤ 3,2 |
| | Atividade de doença moderada | ≤ 5,1 |
| | Atividade de doença alta | >5,1 |

Fonte: Bértolo MB, Rev Bras Reumatol 2007

SDAI – Índice simplificado de atividade de doença; CDAI – Índice clínico de atividade de doença; DAS – Índice de atividade de doença; DAS28 – Índice de atividade de doença (28 articulações); PCR – proteína C reativa; VHS – Velocidade de hemossedimentação; EVA – Escala visual analógica. Assumindo uma variação entre 2 e 100mm/h para a VHS e entre 0,1 e 10mg/dL para a PCR.

A avaliação da atividade de doença pelo médico pode e deve levar em consideração todas as limitações descritas, bem como eventuais parâmetros laboratoriais presentes no momento da consulta (112).

É de fundamental importância que se tenha um parâmetro de referência para guiar a conduta terapêutica diante de um paciente com AR. Em particular,

quando do emprego de um agente biológico, é mandatório que se utilize algum ICAD para indicar início e manutenção da droga (154).

Um estudo observacional holandês de Welsing e colaboradores (155) demonstrou que, após uma melhora nos primeiros meses de tratamento, o escore DAS permanece estável durante o curso subsequente da AR. Nesse estudo, a média do DAS inicial foi 3,6, caindo para cerca de 3,0 após 6 a 9 meses de acompanhamento e permanecendo nesse nível posteriormente. Um padrão similar foi visto em um registro austríaco de AR inicial (156), no qual o escore do DAS passou de um valor inicial médio de 5,5 para uma média de 3,2.

Os estudos que examinaram mudanças em medidas isoladas de atividade da doença, como os índices de contagem articular ou as medidas de resposta de fase aguda mostraram um padrão similar. Inicialmente, a atividade de doença é suprimida pelo tratamento, mas não atinge a remissão. Por exemplo, um relato de 684 pacientes do Reino Unido, feito por Wiles e colaboradores (157), mostrou que a contagem média inicial de articulações edemaciadas caiu de 6 para 2 após 12 meses de seguimento, e assim permaneceu pelo período subsequente de acompanhamento.

Quando os pacientes são avaliados precocemente no curso da doença, há uma melhora potencialmente maior no escore do DAS. Um pequeno grupo de pacientes com AR muito inicial da Áustria, avaliados dentro dos 3 primeiros meses de sintomatologia e que receberam DMARD conforme necessidade, mostraram uma melhora do DAS de 2,8, em comparação a uma melhora do DAS de 1,7 entre aqueles pacientes vistos nos primeiros 12 meses de sintomas e que receberam tratamento similar (17).

1.5.2. Remissão

Remissão, ou seja, ausência de atividade de doença, é o alvo terapêutico a ser alcançado durante o tratamento de pacientes com AR, sobretudo em sua fase inicial (158). Entretanto, assim como o diagnóstico de AR inicial, a definição de remissão é controversa.

Muitos especialistas utilizam os critérios de remissão do ACR, que são relativamente restritos. Segundo o ACR, ao menos 5 dos seguintes critérios devem estar presentes por pelo menos 2 meses consecutivos para que o paciente esteja em remissão: 1) rigidez matinal inferior a 15 minutos, 2) ausência de fadiga, 3) ausência de dor articular pela história clínica, 4) ausência de sensibilidade articular ao movimento, 5) ausência de edema articular ou tendíneo e 6) um valor da VHS inferior a 20 mm/h para homens e 30 mm/h para mulheres (159).

Uma variedade de outras definições menos rígidas (os chamados estados de baixa atividade de doença) têm sido utilizadas para definir remissão na AR inicial. A definição de remissão de doença pela EULAR, atualmente muito utilizada, é mais simples e se baseia em um DAS 28 inferior a 2,6. Um SDAI menor do que 5 ou um CDAI menor que 2,8 igualmente configuram remissão (160).

Um problema adicional é o fato de que a remissão pode ocorrer independentemente da intervenção terapêutica, situação na qual ela é denominada “remissão natural”, ou pode ser decorrente de tratamento efetivo com

drogas, quando é, em essência, um estado persistente de baixa atividade de doença (161).

Embora cerca de um terço dos pacientes com artrite indiferenciada evoluam para remissão espontânea, essa porcentagem é mais baixa nos indivíduos com diagnóstico estabelecido de AR inicial (162). A maioria dos estudos sugere que cerca de 10% dos pacientes com AR evoluem para “remissão natural”. Por exemplo, um estudo americano de Wolfe e colaboradores encontrou que 14% de 458 pacientes com AR seguidos por mais de 1000 pacientes/ano alcançaram remissão mesmo sem tratamento (163), enquanto o estudo holandês de Prevoo e colaboradores relatou que 10% de 227 pacientes com AR seguidos por 4 anos atingiram remissão (164).

A porcentagem de pacientes que atingem remissão em decorrência da terapêutica instituída é bastante variável. A tabela 6 (página 60) ilustra a ocorrência de remissão em diversos estudos observacionais prospectivos de pacientes com AR inicial. Não é possível comparar esses estudos, uma vez que a definição de remissão e os critérios de remissão utilizados não são uniformes. Outra variável de confusão são os diferentes esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes ao longo do tempo. Mesmo nesses estudos, em que não há uma intervenção terapêutica planejada, é possível observar índices de remissão mais elevados nas coortes mais recentes. Esse fato poderia ser explicado também pela mudança de abordagem terapêutica ocorrida nos últimos anos (uso de metas terapêuticas, como um estado de baixa atividade da doença, avaliações mais frequentes, esquemas terapêuticos incluindo combinações de DMARD e terapia biológica em fase precoce) (165).

Tabela 6

Remissão em estudos observacionais prospectivos de artrite reumatóide inicial

| Estudo (referência) | Ano | Acompanhamento (anos) | Remissão n (%) |
|--------------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------|
| Mottonen et al (166) | 1996 | 6 | 45 (32) |
| Prevoe et al (164) | 1996 | 2 | 32 (20) |
| Sokka e Hannonen (167) | 1999 | 15 | 32 (24) |
| Harrison e Symmons (168) | 2000 | 3 | 42 (18) |
| Young et al (169) | 2000 | 5 | 94 (13) |
| Lindqvist et al (170) | 2002 | 10 | 30 (18) |
| Visser et al (27) | 2002 | 2 | 16 (10) |
| Schumacher et al (171) | 2004 | 5 | 2 (10) |
| Tengstrand et al (172) | 2004 | 2 | 279 (33) |
| Vázquez et al (173) | 2007 | 2 | 34 (32) |
| Forslind et al (174) | 2007 | 5 | 269 (38) |
| Pascual-Ramos et al (175) | 2009 | 2 | 48 (64) |
| Verschueren et al (176) | 2009 | 1 | 61 (69) |

1.5.3. Dano articular

Um dos desfechos possíveis para pacientes com AR inicial é a evolução para doença articular erosiva, que pode ser avaliada através de radiografias convencionais, ou outros métodos de imagem, como ultrassonografia e IRM. As alterações radiográficas, especialmente a ocorrência de erosões justa-articulares, são um indicador importante de dano progressivo, porque se correlacionam bem com incapacidade subsequente (138).

Em 1977, Brooks e Corbett (177) sumarizaram as alterações radiográficas observadas em 94 pacientes com AR inicial acompanhados por 5 anos. O dano radiográfico foi detectado precocemente na evolução da doença e acometeu 73% da população avaliada. As alterações erosivas precederam a redução do espaço articular e foram particularmente marcadas nos pés.

Desde então, muitos grupos relataram a frequência de alterações erosivas em pacientes com AR inicial acompanhados por pelo menos 12 meses. Em média, 44% dos pacientes apresentaram erosões na avaliação inicial desses estudos observacionais. Após um período médio de acompanhamento de 4 anos, a porcentagem de pacientes que apresentaram erosões aumentou para cerca de 63%, com considerável variação entre os estudos (178).

Machold e colaboradores (11) avaliaram 108 pacientes com AR muito inicial, avaliados dentro dos 3 primeiros meses de sintomas, e relataram que 13% apresentavam erosões na primeira avaliação; após 2 anos de acompanhamento esse valor aumentou para 28%.

Em contraste, no maior estudo britânico, o *Early Rheumatoid Arthritis Study* (ERAS), uma coorte de 866 pacientes com AR recebendo tratamento

convencional, encontrou-se que 32% dos pacientes apresentavam erosão radiográfica na primeira avaliação, e 70% após 3 anos (100).

As erosões radiográficas à radiografia convencional permanecem como a medida chave do desfecho estrutural na AR inicial, e seu uso foi recomendado por um comitê europeu de reumatologistas, após detalhada revisão de toda a evidência disponível (179).

A IRM e a ultrassonografia são técnicas promissoras que podem se tornar valiosas para a monitorização de atividade de doença e resposta terapêutica na AR inicial. Há muitos estudos sugerindo seu uso (180), embora o balanço da opinião dos especialistas seja que essas ainda são técnicas experimentais, de forma que seus achados podem ser controversos, e seus méritos na prática clínica rotineira ainda precisam ser definidos.

1.5.4. Incapacidade e qualidade de vida

A AR, sendo uma doença crônica que potencialmente evolui com deformidade articular e incapacidade funcional, não pode ser adequadamente avaliada pelas medidas epidemiológicas tradicionais, tais como morte ou cura (que refletiriam os extremos da doença) e sim por seu impacto na saúde individual em termos de bem-estar físico, mental e social (181).

Diversas definições podem ser utilizadas para a palavra incapacidade, que geralmente é interpretada como uma dificuldade de funcionamento em nível corporal, pessoal ou social, em um ou mais domínios da vida, experimentada por um indivíduo com uma condição de saúde em interação com fatores contextuais

(182). Ou seja, a incapacidade reflete a consequência da debilidade, defeito ou distúrbio orgânico (causado por um processo patológico) em termos de performance funcional (183).

A AR, mesmo em sua fase inicial, pode ocasionar considerável impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL – do inglês *health-related quality of life*) (184). HRQoL é um conceito bastante amplo, que pode ser simplificado como o impacto da saúde sobre uma habilidade funcional de um indivíduo e no bem-estar percebido nos domínios físico, mental e social da vida (185).

Uma parte importante do conceito da HRQoL é que ele inclui a sensação de satisfação do paciente ou sua resposta ao estado de saúde e limitações ocasionadas pela doença. O mesmo estado de doença ou limitação pode, dessa forma, afetar a HRQoL de forma diferente em pacientes diversos, dependendo de fatores individuais (186).

Vários instrumentos têm sido propostos com a finalidade de avaliar a qualidade de vida nos pacientes com AR, detectar alterações no estado de saúde ao longo do tempo, bem como avaliar prognóstico e os riscos e benefícios de determinada intervenção terapêutica (187).

Como, até o momento, não existe um instrumento único que possa ser utilizado na avaliação de todas essas situações, a escolha do instrumento depende do objetivo a que se propõe determinada avaliação (188,189). Classicamente, existem duas categorias de instrumentos: os genéricos e os específicos para AR.

Instrumentos genéricos são desenvolvidos para refletir o impacto de uma doença em ampla variedade de populações, avaliando a função, a incapacidade e o desconforto físico e mental. Subcategorias desses instrumentos incluem os

perfis de saúde (avaliação do estado de saúde) e as medidas de *utility* (preferência do paciente por determinado estado de saúde) (190). Diversos instrumentos ou índices genéricos têm-se mostrado úteis na avaliação da qualidade de vida de pacientes com doenças reumáticas (181).

Na subcategoria perfis de saúde, um único instrumento mede diferentes aspectos da qualidade de vida em grande variedade de condições. Pode ser utilizado, virtualmente, em qualquer população (191). Sua principal desvantagem é a potencial insensibilidade na detecção da melhora ou piora de doenças específicas (192). O *utility* pode ser medido solicitando-se aos indivíduos que realizem uma avaliação única de todos os aspectos de sua qualidade de vida. Três ou mais cenários distintos descrevem diferentes graus de atividade e gravidade da doença e abordam ainda aspectos referentes ao comprometimento clínico, emocional, social e econômico decorrente da doença (181).

Além dos instrumentos genéricos, desenvolveram-se vários instrumentos específicos para artrite com o intuito de obter informação mais especializada em relação ao impacto desse distúrbio na avaliação global dos pacientes. Portanto, o objetivo dos instrumentos específicos é avaliar determinados aspectos da qualidade de vida dos pacientes portadores de artrite, sendo sua principal característica o potencial de responsividade (susceptibilidade à alteração) (191). Esses instrumentos podem ser específicos para doenças, para determinada população de pacientes (idosos ou crianças, por exemplo), para certa função (capacidade física, sono ou função sexual, por exemplo) ou para determinado problema (dor, por exemplo) (192).

A tabela 7 (páginas 65 e 66) lista os instrumentos genéricos e específicos validados para avaliação de qualidade de vida na AR.

Tabela 7

Instrumentos para avaliação de qualidade de vida na artrite reumatóide

| Classificação dos instrumentos | Instrumentos (referência) |
|---------------------------------------|--|
| Instrumentos genéricos | |
| <i>Perfil de saúde</i> | MHIQ = <i>McMaster Health Index Questionnaire</i> (193) Rand HIS = <i>Rand Health Insurance Study</i> (194) SIP = <i>Sickness Impact Profile</i> (195,196) NHP = <i>Nottingham Health Profile</i> (197) SF-36 = <i>Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Survey</i> (198) |
| <i>Medidas de utility</i> | |
| Instrumentos específicos para artrite | <i>American Rheumatism Association functional class</i> (199) <i>Katz Activities of Daily Living instrument</i> (200) <i>Donaldson ADL instrument</i> (201) <i>Lee's Functional Status instrument</i> (202) <i>Convery scale</i> (203) FSI = <i>Functional Status Index</i> (204) HAQ = <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> (205) AIMS = <i>Arthritis Impact Measurement Scales</i> (206) TQ = <i>Toronto Questionnaire</i> (188) MHAQ = <i>Modified Stanford HAQ</i> (207) MACTAR = <i>McMaster-Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire</i> (208) PET = <i>Problem Elicitation Technique</i> (188) |

Tabela 7 (continuação)

Instrumentos para avaliação de qualidade de vida na artrite reumatóide

| Classificação dos instrumentos | Instrumentos (referência) |
|---------------------------------------|--|
| Instrumentos específicos para artrite | <p>ACRE = <i>National Institute of Health Activity Record</i>(188)</p> <p>IRGL = <i>Influence of Rheumatology Arthritis on Health and Lifestyle</i>(209)</p> <p><i>American College of Rheumatology (ACR) functional class</i>(210)</p> <p>AIMS2(211)</p> <p>RADAR = <i>Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology Questionnaire</i> (212)</p> |

Fonte: Brandão L et al, Rev Bras Reumatol 1997;37:275-81.

Tanto instrumentos genéricos como o SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Survey*) quanto instrumentos específicos como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) podem ser utilizado para avaliar o impacto da AR inicial na incapacidade e qualidade de vida.

O SF-36 avalia a qualidade de vida através de diversos domínios, incluindo dor e capacidade funcional. É um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas, componentes ou domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde (componente físico) e saúde mental, aspectos emocionais, aspectos sociais e vitalidade (componente mental). Ao contrário da maioria das medidas, nas quais escores mais altos representam uma pior função, o SF-36 apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero

corresponde ao pior estado de saúde e cem ao melhor estado de saúde (198, 213-215). O SF-36 foi traduzido e validado para a língua portuguesa por Ciconelli e colaboradores (216).

West and Jonsson relataram os escores do questionário SF-36 em um grupo de 40 pacientes com AR inicial acompanhados por 2 anos. Na avaliação inicial, os pacientes apresentaram valores mais baixos (piores) para todos os oito domínios do SF-36 em relação ao grupo controle. Após 2 anos, os pacientes relataram melhora em muitos dos domínios avaliados, incluindo dor e função física (217).

O HAQ (*Stanford Health Assessment Questionnaire*) (205) é um questionário auto-administrável que avalia cinco dimensões: incapacidade, desconforto, efeitos colaterais de drogas, custo e morte. Um fato a ser realçado, porém, consiste na observação de que, desde a publicação da proposição inicial do instrumento, grande valor tem sido dado à dimensão capaz de avaliar a capacidade funcional. As outras dimensões (desconforto, efeitos colaterais de drogas, custo e morte) têm sido esporadicamente citadas ou utilizadas em trabalhos científicos (181).

O HAQ-DI (Índice de Incapacidade – do inglês *Disability Index*) indica a extensão da capacidade funcional do respondedor, é sensível a mudanças e um bom preditor de incapacidade futura e custos com a doença. Avalia a capacidade habitual do paciente interrogando sobre dados da última semana. Composto de 20 questões agrupadas em 8 categorias (vestir-se e arrumar-se, comer, levantar-se, andar, higiene, pegar e abrir objetos, alcançar objetos, tarefas de casa e compras), avalia o nível de dificuldade que o paciente apresenta para realizar tais atividades, assim como a necessidade de assistência para realizá-las. As 8

categorias fornecem um escore médio que varia de zero (sem incapacidade) a três (incapacidade completa) (218).

O HAQ-DI mede tanto o processo (inflamação) quanto o desfecho (dano) da AR. No entanto, seu escore final pode ser influenciado por outros fatores, como a duração da doença, humor, personalidade e aspectos socioeconômicos. As mudanças do escore ao longo da evolução da doença podem refletir apenas novas prioridades ou expectativas do paciente, e algumas atividades importantes da rotina diária do paciente podem não estar sendo avaliadas pelas questões (219). O HAQ foi traduzido e validado para o português por Ferraz (220).

Uma modificação do HAQ, o mHAQ (207), foi desenvolvida para incluir questões referentes à satisfação do paciente em realizar suas atividades diárias, bem como questões para avaliar a alteração no grau de dificuldade para realizar essas tarefas. As questões foram reduzidas de 20 para 8, sem alteração nas características do instrumento (181).

Em geral, a incapacidade funcional medida pelo HAQ aumenta com a duração da doença, com uma média anual de aumento de 1 a 2% em pacientes acompanhados prospectivamente, embora pareça existir padrão diferente na AR inicial (221). Os resultados de muitos estudos observacionais, incluindo o registro NOAR (157) e uma coorte Sueca (221), mostraram exemplos de uma “curva em J” em pacientes com AR inicial, ou seja, uma queda inicial no escore do HAQ seguida por um aumento nos anos subsequentes.

Há poucos estudos sobre instrumentos de qualidade de vida na AR inicial, em especial, muito pouco se sabe sobre instrumentos genéricos, como o SF-36, em coortes de AR inicial (144).

2. JUSTIFICATIVA



Pierre-Auguste Renoir, fotografia de 1892, ano em que se iniciaram os sintomas da artrite reumatóide.

Roger-Marx C. Les Litographies de Renoir. Montecarlo: André Sauret;1952.



Portrait de deux filletes, Pierre-Auguste Renoir, 1890-1892

Óleo sobre tela – 46,5 x 55 cm
Paris, França. Musée de l'Orangerie

JUSTIFICATIVA 70

A AR permanece hoje como uma doença crônica, com potencial de dano ósseo e cartilaginoso irreversíveis, acarretando altos custos para o indivíduo acometido e para a sociedade.

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

Sabe-se que a AR apresenta características bastante variáveis de acordo com a população acometida. No entanto, a maior parte das informações disponíveis, sobretudo no que diz respeito à AR inicial, provém da Europa e Estados Unidos. São poucos os estudos realizados com populações latino-americanas.

Não há um estudo de coorte brasileiro envolvendo pacientes com diagnóstico de AR inicial. Dessa forma, não se conhece, na população brasileira, as características demográficas, clínicas, sorológicas e radiográficas da AR inicial, nem sua evolução ao longo do tempo, como os desfechos clínico (remissão e atividade da doença), radiográfico (ocorrência de erosão) e terapêutico (necessidade de terapia biológica).

Estabelecer uma coorte de pacientes avaliados de forma programada, em fase inicial da doença e sem tratamento prévio com drogas modificadoras da

JUSTIFICATIVA 71

doença, é de vital importância para avaliar a evolução da mesma e a sua resposta aos tratamentos. O fato de estabelecer uma coorte descritiva, sem intervenção terapêutica planejada, teoricamente poderia permitir que se conhecesse a evolução dos pacientes com diagnóstico de AR inicial na vida real, quando esses consultam os seus médicos.

Não se conhece também, na população brasileira, a possível associação, em pacientes com AR inicial, entre determinados marcadores sorológicos (como o fator reumatóide, anti-CCP e anti-Sa) com parâmetros de desfecho clínico, radiográfico e terapêutico. Estabelecer a utilidade de marcadores sorológicos, individualmente e em conjunto, para avaliação de prognóstico da doença é de grande importância, pois poderia validar ou não a necessidade da dosagem rotineira (e repetida durante o acompanhamento) desses marcadores.

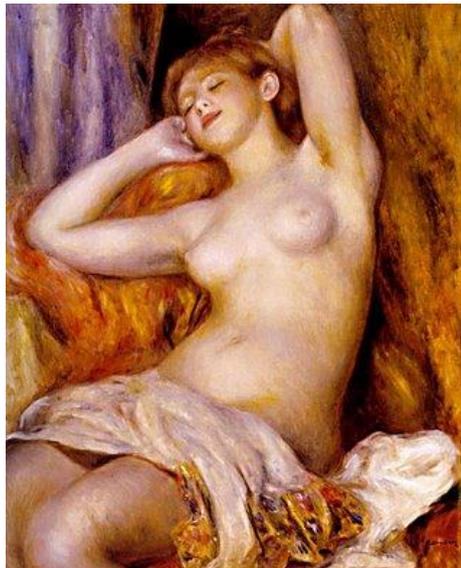
São poucos os estudos que avaliaram os instrumentos de aferição de qualidade de vida, tanto genéricos quanto específicos, em pacientes com AR inicial. Na população brasileira, não se conhece a possível associação entre esses instrumentos com parâmetros de desfecho ou com a presença de marcadores sorológicos. Tal informação poderia acrescentar novas ferramentas ao arsenal de avaliação rotineira da AR inicial.

3. OBJETIVOS



Renoir em um passeio de barco pelo rio Sena, próximo a Chatou, em 1896. É possível observar edema das metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



La domeuse (La baigneuse endormie), Pierre-Auguste Renoir, 1897

Óleo sobre tela – 66 x 81 cm
Winterthur, Suíça. Oskar Reinhart Collection

3.1. OBJETIVO GERAL

3.1.1. Caracterizar uma população de pacientes com AR inicial acompanhada prospectivamente quanto aos aspectos demográficos, clínicos, sorológicos e radiográficos, além do padrão de respostas aos questionários de qualidade de vida.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Determinar a possível associação entre determinados marcadores sorológicos (fator reumatóide, anti-CCP e anti-Sa) com parâmetros de desfecho clínico, radiográfico e terapêutico em um grupo de pacientes com AR inicial acompanhado prospectivamente.

3.2.2. Avaliar a possível relação entre os escores de determinados questionários de qualidade de vida (HAQ e SF-36) com parâmetros de desfecho clínico, radiográfico e terapêutico em um grupo de pacientes com AR inicial acompanhado prospectivamente.

3.2.3. Verificar a possível associação entre os escores de determinados questionários de qualidade de vida (HAQ e SF-36) e alguns marcadores sorológicos (fator reumatóide, anti-CCP e anti-Sa) em um grupo de pacientes com AR inicial em sua avaliação inicial.

4. PACIENTES E MÉTODOS



Em 1901, Renoir ainda podia usar suas mãos normalmente, conforme se constata pela maneira com que ele segura o cachimbo.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Pêches et amandes, Pierre-Auguste Renoir, 1901

Óleo sobre tela – 31,1 x 41,3 cm
Londres, Inglaterra. Tate Gallery

4.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo de coorte incidente, tendo sido incluídos pacientes consecutivos com o diagnóstico de AR inicial, avaliados pelo mesmo médico reumatologista regularmente e de forma planejada durante o período de duração do estudo.

4.2. LOCAL DO ESTUDO

Os paciente foram avaliados no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB) e as radiografias realizadas no Serviço de Radiologia Músculo-Esquelética do HUB-UnB, Brasília, Distrito Federal.

As sorologias para FR e anti-CCP foram realizadas no *INOVA Diagnostics*, Inc, San Diego, Califórnia, Estados Unidos.

A sorologia para anti-Sa foi realizada na Divisão de Reumatologia da *McGill University Health Center*, Quebec, Canadá.

4.3. DURAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes foram acompanhados durante um período de até 36 meses a partir do momento do diagnóstico. Esse período foi escolhido pelo fato de a maior parte das erosões radiográficas (um dos desfechos considerados no trabalho) se estabelecer nos primeiros 24 a 36 meses de evolução da doença (100,101).

4.4. DEFINIÇÕES UTILIZADAS E DESFECHOS CONSIDERADOS

Para efeito desse estudo, AR inicial foi definida como a ocorrência de sintomas articulares compatíveis com a doença, com duração superior a 6 semanas e inferior a 12 meses. O critério considerado foi o diagnóstico clínico de AR, realizado pelo reumatologista, independente do preenchimento dos critérios classificatórios do ACR.

Como marcadores sorológicos da AR inicial foram analisados FR, anti-CCP e anti-Sa. Os dois primeiros marcadores foram escolhidos por serem os mais freqüentemente utilizados na prática clínica diária atual (109) e o terceiro, por representar um grupo de anticorpos (anti-vimentina) altamente específicos, mas ainda pouco estudados na AR inicial (56).

Para analisar o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes com AR inicial, os questionários utilizados no estudo foram HAQ (instrumento específico) e SF-36 (instrumento genérico). Ambos foram escolhidos por terem sido traduzidos e validados na língua portuguesa (216, 220).

Como avaliação do prognóstico da AR inicial, foram considerados nesse estudo os desfechos clínico, radiográfico e terapêutico após 36 meses de acompanhamento.

O desfecho clínico considerado foi a ocorrência de remissão durante qualquer momento durante os 36 meses de acompanhamento. Utilizou-se a definição da EULAR de remissão ($DAS\ 28 < 2,6$) (160).

Como desfecho radiográfico, avaliou-se a ocorrência de erosão radiográfica à radiografia convencional em qualquer uma das avaliações durante o acompanhamento. A fim de evitar achados fortuitos de erosões isoladas, para

efeito desse estudo, apenas pacientes com pelo menos 2 erosões em 2 articulações distintas foram classificados como erosivos.

O desfecho terapêutico avaliado foi a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica em qualquer momento durante os 36 meses de acompanhamento.

4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade maior que 18 anos;
- Capacidade de preencher o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) e aceitar o acompanhamento a longo prazo;
- Diagnóstico de AR realizado por reumatologista;
- Duração dos sintomas articulares compatíveis com a doença superior a 6 semanas e inferior a 12 meses.

4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Diagnóstico de artrite idiopática juvenil;
- Gravidez;
- Diagnóstico de outra doença do colágeno estabelecido previamente (incluindo lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartropatia e vasculites não relacionadas à AR);
- Diagnóstico de doença infecciosa crônica (viral, bacteriana ou outra), incluindo infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV);

- Uso prévio ou atual de DMARD ou drogas modificadoras da resposta biológica (tabela 7), no momento da primeira avaliação;
- Uso prévio de esteróides em doses superiores a 20 mg de prednisona/dia (ou equivalente) – Observação: foram aceitos pacientes que suspenderam os esteróides pelo menos 30 dias antes da inclusão;
- Inclusão em ensaios clínicos controlados;
- Doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento em um futuro próximo.

Tabela 7

Lista de drogas consideradas modificadoras do curso da doença (DMARD) ou da resposta biológica, para efeito do estudo

| Mecanismo de ação | Drogas |
|---|---|
| Drogas modificadoras do curso da doença | Difosfato de cloroquina Hidroxicloroquina Metotrexato Sulfassalazina Leflunomida Sais de ouro Azatioprina Ciclosporina |
| Drogas modificadoras da resposta biológica (DMARD biológicos) | Infliximabe Etanercepte Adalimumabe Rituximabe Abatacepte Tocilizumabe |

4.7. SELEÇÃO DE PACIENTES

Durante 24 meses de seleção (janeiro de 2005 a janeiro de 2007), foram encaminhados para o pesquisador todos os pacientes avaliados por reumatologistas no ambulatório de Reumatologia do HUB, e para os quais a AR foi aventada entre as hipóteses diagnósticas.

Um único observador avaliou clinicamente todos os pacientes encaminhados, solicitando exames laboratoriais e radiográficos, quando pertinente, e selecionou aqueles que, segundo sua avaliação, teriam o diagnóstico de AR, independente do preenchimento dos critérios do ACR.

Os pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão (item 4.5) e nenhum dos critérios de exclusão (item 4.6), foram incluídos no estudo de forma consecutiva.

A partir do momento da seleção (visita 1 – momento zero), os pacientes foram avaliados de forma prospectiva mensalmente até o sexto mês de acompanhamento, e trimestralmente após, ou mais amiúde, a depender da necessidade clínica. Fichas clínicas (Anexos B e C) foram preenchidas na visita 1 (momento zero) e nas visitas protocolares subsequentes, nos meses 3, 6, 12, 18, 24 e 36, sempre pelo mesmo observador.

4.8. CRONOGRAMA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Foram coletados dados de identificação dos pacientes, características gerais, dados da história clínica (manifestações clínicas, hábitos de vida e história patológica pregressa) e exame físico, realizados exames laboratoriais (exames gerais, provas de atividade inflamatória, autoanticorpos) e radiografias

convencionais, aplicadas escalas visuais analógicas e questionários de qualidade de vida, preenchidos dados sobre critérios classificatórios do ACR e classe funcional e calculados escores de atividade da doença.

Todos os dados foram transcritos em fichas clínicas - ficha de avaliação inicial (Anexo B) e ficha de acompanhamento (Anexo C) previamente testadas em 10 pacientes pilotos.

Os parâmetros foram coletados sempre por um mesmo observador, conforme o cronograma que se segue.

4.8.1. Visita de triagem - Possível inclusão

Na visita inicial, os pacientes foram avaliados quanto ao preenchimento de critérios para inclusão no estudo, incluindo:

- a) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A);
- b) História clínica, exame físico geral e avaliação articular ;
- c) Solicitação de exames diagnósticos a critério do observador, quando não disponíveis;
- d) Solicitação de anticorpos antinucleares;
- e) Solicitação de sorologia para HIV, hepatite B e C;
- f) Verificação do preenchimento de demais critérios de inclusão e exclusão.

4.8.2. Visita 1 – Inclusão na coorte

Os pacientes avaliados na visita de triagem e que preenchem todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão foram agendados para a visita

1 da coorte, realizada em até 60 dias após a triagem. Quando todos os dados necessários ao diagnóstico já estavam disponíveis na primeira avaliação, a visita de triagem e a visita 1 eram realizadas no mesmo dia. Os dados coletados na visita 1 incluíram:

- a) Preenchimento dos dados de identificação e características gerais;
- b) Dados sobre as manifestações clínicas;
- c) História patológica pregressa;
- d) Hábitos de vida;
- e) História familiar de doenças reumáticas;
- f) Exame físico geral ;
- g) Avaliação articular, incluindo contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e busca ativa de nódulos reumatóides;
- h) Exames laboratoriais:
 - Hemograma completo
 - Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR)
 - Função hepática, enzimas hepáticas, parâmetros renais
 - Coleta de sangue para realização de sorologias (FR IgA, IgM e IgG, anti-CCP2, 3 e 3.1 e anti-Sa)
- i) Exames radiográficos (radiografia de mãos e punhos, pés e tornozelos)
- j) Aplicação de escalas visuais analógicas (dor, avaliação global do paciente, avaliação do médico em relação à atividade de doença);
- k) Cálculo do escore de atividade da doença DAS 28;
- l) Preenchimento dos critérios classificatórios para AR do ACR;
- m) Avaliação da classe funcional;
- n) Aplicação dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36;

o) Registro do esquema terapêutico.

4.8.3. Visitas 2 a 7 – Acompanhamento

Os pacientes foram avaliados de forma programada ao longo de 36 meses (Visita 2: 3 meses; Visita 3: 6 meses; Visita 4: 12 meses; Visita 5: 18 meses; Visita 6: 24 meses e Visita 7: 36 meses), considerando-se 30 dias de tolerância (até 15 dias antes da e/ou até 15 dias após a data agendada) para cada visita. Os dados coletados nas visitas de acompanhamento incluíram:

- a) Dados sobre as manifestações clínicas;
- b) Exame físico geral ;
- c) Avaliação articular, incluindo contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e busca ativa de nódulos reumatóides;
- d) Exames laboratoriais:
 - Hemograma completo
 - Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR)
 - Função hepática, enzimas hepáticas, parâmetros renais
 - Coleta de sangue para realização de sorologias (FR IgA, IgM e IgG, anti-CCP2, 3 e 3.1 e anti-Sa)
- e) Exames radiográficos (radiografia de mãos e punhos, pés e tornozelos) – realizadas apenas nas visitas 4 (12 meses), 6 (24 meses) e 7 (36 meses)
- f) Aplicação de escalas visuais analógicas (dor, avaliação global do paciente, avaliação do médico em relação à atividade de doença);
- g) Cálculo do escore de atividade da doença DAS 28;
- h) Preenchimento dos critérios classificatórios para AR do ACR;

- i) Avaliação da classe funcional;
- j) Aplicação dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36;
- k) Registro do esquema terapêutico.

A tabela 8 sumariza o cronograma de avaliação dos pacientes.

Tabela 8

Cronograma de avaliação dos pacientes a cada visita da coorte

| Parâmetros avaliados | Triagem | Inclusão | 3 m | 6 m | 12 m | 18 m | 24 m | 36 m |
|--|----------------|----------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Dias | -60 a 0 | 0 | 90 ± 15 | 180 ± 15 | 360 ± 15 | 540 ± 15 | 720 ± 15 | 1080 ± 15 |
| Consentimento Livre e Esclarecido | X | | | | | | | |
| Critérios inclusão/exclusão | X | | | | | | | |
| Características gerais | X | | | | | | | |
| Manifestações clínicas | | X | X | X | X | X | X | X |
| História patológica pregressa | | X | | | | | | |
| Hábitos de vida | | X | | | | | | |
| História familiar | | X | | | | | | |
| Exame físico geral | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Avaliação articular | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Hemograma | | X | X | X | X | X | X | X |
| Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) | | X | X | X | X | X | X | X |
| Função e enzimas hepáticas | | X | X | X | X | X | X | X |
| Avaliação renal | | X | X | X | X | X | X | X |

Tabela 8 (continuação)

Cronograma de avaliação dos pacientes a cada visita da coorte

| Parâmetros avaliados | Triagem | Inclusão | 3 m | 6 m | 12 m | 18 m | 24 m | 36 m |
|--|---------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Dias | -60 a 0 | 0 | 90 ± 15 | 180 ± 15 | 360 ± 15 | 540 ± 15 | 720 ± 15 | 1080 ± 15 |
| ANA | | X | | | | | | |
| Sorologia HIV, HBV e HCV | | X | | | | | | |
| Coleta de sangue para FR, anti-CCP e anti-Sa | | X | X | X | X | X | X | X |
| Radiografias | | X | | | X | | X | X |
| Escalas visuais analógicas | | X | X | X | X | X | X | X |
| DAS 28 | | X | X | X | X | X | X | X |
| Critérios classificatórios ACR | | X | X | X | X | X | X | X |
| Classe funcional | | X | X | X | X | X | X | X |
| HAQ | | X | X | X | X | X | X | X |
| SF-36 | | X | X | X | X | X | X | X |
| Esquema terapêutico | | X | X | X | X | X | X | X |

4.9. PARÂMETROS MEDIDOS E FORMA DE AVALIÁ-LOS

4.9.1. Características gerais

Na avaliação inicial, foram coletados dados de identificação do paciente e características gerais, tais como idade, gênero, grupo étnico, nível sócio-econômico e nível de educação.

a) Idade

Registro da idade em anos no momento do diagnóstico.

b) Gênero

Registro do gênero: masculino ou feminino.

c) Grupo étnico

A classificação segundo o grupo étnico foi baseada naquela utilizada pelo estudo “Artrite Reumatóide na América Latina: Estudo de Coorte” – Grupo Latino Americano de Estudo da Artrite Reumatóide (GLADAR) (223). Essa classificação utilizou a informação do paciente sobre a raça de seus pais e 4 avós. Os pacientes foram interrogados sobre o local de nascimento ou origem dos antepassados de seus pais e 4 avós e classificados como:

c.1) Brancos: indivíduos com os quatro avós brancos europeus.

c.2) Mestiços: indivíduos nascidos na América Latina, com mistura de ancestrais brancos e ameríndios.

c.3) Afro-Latino-americanos: indivíduos nascidos na América Latina, com pelo menos um ancestral africano, sem importar se os demais ancestrais eram brancos, ameríndios ou outros.

c.4) Ameríndios: indivíduos com os quatro ancestrais autóctones.

Considerou-se prerrogativa do observador a atribuição final do grupo étnico, levando em conta as características antropomórficas do paciente.

Permitiu-se a categorização dos seguintes grupos étnicos:

- Branco (quatro ancestrais brancos)
- Branco - Negro (pelo menos um ancestral negro)
- Branco - Indígena (pelo menos um ancestral indígena)
- Branco - Amarelo (pelo menos um ancestral asiático)
- Negro (quatro ancestrais negros)

- Negro - Indígena
- Negro - Amarelo
- Indígena (quatro ancestrais ameríndios)
- Indígena - Amarelo
- Amarelo (quatro ancestrais asiáticos)
- Outros

d) Nível sócio-econômico

O estado sócio-econômico foi avaliado de acordo com o método de Maurice Graffar (224), uma escala previamente validada na América Latina (225).

Conforme previsto pela escala de Graffar, foram consideradas quatro variáveis: profissão, nível de instrução, fonte de renda e condições de moradia. A pontuação final classificou os indivíduos em 5 categorias, a saber: classe alta, classe média-alta, classe média, classe média-baixa e classe baixa (Anexo D).

e) Nível de educação

O nível de educação foi registrado pelo número de anos formais de estudo.

4.9.2. Dados da história clínica e exame físico

a) História clínica

Os dados coletados na história clínica incluíram a ocorrência de sintomas relativos à doença (manifestações articulares e extra-articulares), hábitos de vida, história patológica pregressa e história familiar de doenças reumáticas.

a.1) Manifestações clínicas

a.1.1) Duração dos sintomas

Registrou-se a duração (em semanas) dos sintomas compatíveis com AR antes do diagnóstico.

a.1.2) Modo de início da artrite

Considerou-se as possibilidades do início agudo ou insidioso da artrite. Definiu-se como agudo o surgimento súbito dos sintomas, e como insidioso o início gradual das manifestações.

a.1.3) Acometimento articular

Foram consideradas três possibilidades quanto ao número de articulações acometidas no início da doença: acometimento monoarticular (uma única articulação ou grupo articular), oligoarticular (até três articulações ou grupos articulares) e poliarticular (mais de três articulações ou grupos articulares), conforme informado pelo paciente.

a.1.4) Sinovite persistente em mãos

Registrou-se como sinovite persistente a informação do paciente sobre a ocorrência de edema e dor, com ou sem limitação dos movimentos, nas articulações de mãos (interfalangeanas proximais, interfalangeanas distais, metacarpofalangeanas) e/ou punhos, com duração superior a 4 semanas.

a.1.5) Duração da rigidez matinal

Foi coletada a informação sobre a duração da rigidez matinal (em minutos), informada pelo paciente, caracterizada por enrijecimento e sensação de edema, percebida, sobretudo pela manhã.

a.1.6) Manifestações ou diagnósticos associados

Os pacientes foram interrogados quanto à ocorrência de manifestações clínicas de condições possivelmente associadas à artrite, incluindo: fadiga, fenômeno de Raynaud, vasculite cutânea, vasculite sistêmica, úlceras em membros inferiores, manifestações pulmonares, oculares e cardíacas, neuropatia periférica, fibromialgia, sintomas depressivos e síndrome *sicca*.

a.2) História patológica pregressa, hábitos de vida e história familiar de doenças reumáticas

a.2.1) Tabagismo

Foram coletados dados sobre tabagismo atual ou prévio, sendo que a definição de tabagismo utilizada nessa pesquisa foi "ter fumado durante um ou mais dias nos últimos 30 dias". Foram considerados como ex-tabagistas os pacientes que informaram ter abandonado o hábito tabágico há mais de 30 dias (226).

a.2.2) Etilismo

Quanto aos dados coletados sobre etilismo, o consumo atual foi caracterizado como o de pelo menos uma dose de bebida alcoólica nos últimos

30 dias. Foram considerados ex-etilistas aqueles que referiram ter interrompido o consumo há mais de 30 dias (227).

a.2.3) Antecedentes patológicos

Foram coletadas e registradas as informações fornecidas pelos pacientes com relação às condições mórbidas prévias e atuais, incluindo hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico (LES), tuberculose e outras informadas no momento da avaliação inicial.

a.2.4) História familiar de doenças reumáticas

Interrogou-se aos pacientes sobre a ocorrência de doenças reumáticas, destacando-se a AR e o LES, entre os familiares (considerando-se parentes até o terceiro grau).

b) Exame físico

b.1) Exame físico geral

Ao exame físico, foram registrados dados gerais, como peso, altura e os sinais vitais pressão arterial e frequência cardíaca.

Foi também realizado o exame físico geral (pele, fâneros e mucosas, aparelho cardiovascular, aparelho respiratório, abdome, extremidades, exame neurológico), buscando-se sistematicamente alguma manifestação sistêmica decorrente da AR ou de seu tratamento.

b.2) Avaliação articular

A avaliação articular incluiu a contagem articular e busca ativa de nódulos reumatóides.

b.2.1) Contagem articular

Foram avaliadas 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente).

Considerou-se como dolorosa uma articulação que apresentasse algum grau de desconforto, não necessariamente dor intensa, quando avaliada pela dígito-pressão de sua interlinha ou por sua mobilização passiva. A articulação foi considerada edemaciada (ou inflamada) quando o observador percebeu edema ao exame da mesma, independentemente de julgar a alteração decorrente de sinovite residual. O aumento de volume articular decorrente de deformidade estabelecida ou osteoartrite não foi considerado para o cálculo (228).

Articulações que receberam infiltrações com esteróides nas 8 semanas anteriores à avaliação ou submetidas a procedimentos cirúrgicos prévios não foram consideradas na contagem.

b.2.2) Avaliação de nódulos reumatóides

Realizou-se a busca durante o exame físico, independentemente da queixa do paciente, por nodulações subcutâneas de tamanhos variados, que apresentassem características sugestivas de nódulos reumatóides. Foram avaliadas detalhadamente as zonas de atrito, nas faces extensoras do antebraço, tendão do calcâneo, ísquio, metatarsfalangeanas e superfícies flexoras dos

dedos. Os nódulos encontrados foram biopsiados e encaminhados para análise histopatológica no laboratório de Patologia do Hospital Universitário de Brasília.

4.9.5. Exames laboratoriais

a) Exames gerais

Os exames hemograma completo, provas de atividade inflamatória (VHS, PCR), função e enzimas hepáticas, os parâmetros renais, sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C e demais exames necessários para monitorização terapêutica, quando pertinentes, foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília.

A pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) foi feita por imunofluorescência indireta (IFI) utilizando células HEp-2 no Laboratório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília.

b) Autoanticorpos

A cada visita da coorte, sangue foi coletado e armazenado segundo protocolo específico (Anexo E).

As amostras armazenadas foram posteriormente encaminhadas para INOVA *Diagnostics*, Inc, San Diego, Califórnia, Estados Unidos, onde foram realizadas as sorologias para FR IgA, IgG e IgM e anti-CCP2, CCP3 e CCP 3.1.

Amostras também foram levadas para a Divisão de Reumatologia da McGill *University Health Center*, Quebec, Canadá, onde foi feita a pesquisa de anti-Sa.

A identificação das amostras encaminhadas foi feita de forma que o observador responsável por realizar as dosagens de autoanticorpos desconhecesse a identidade do paciente e a seqüência dos exames.

b.1) Fator reumatóide

Foram utilizados os ensaios “Quanta Lite™ FR IgA ELISA”, “Quanta Lite™ FR IgG ELISA” e “Quanta Lite™ FR IgM ELISA” (Inova *Diagnostics*, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante. A fim de se obter os resultados, a curva de calibração foi realizada com cinco pontos, para todos os ensaios.

Quanta Lite™ FR IgA, Quanta Lite™ FR IgG e Quanta Lite™ FR IgM são ensaios ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de fase sólida semi-quantitativos concebidos para detecção de anticorpos FR IgA, IgG e IgM, respectivamente, no soro dos pacientes.

Em todos os ensaios, os micropoços foram revestidos com IgG de coelho, pois demonstrou-se que o material de coelho é mais específico para o diagnóstico de AR, do que a utilização de IgG humanas na fase sólida (229).

O soro de cada paciente foi diluído 1:100 em amostra de diluente e 100 µl do soro diluído foram adicionados aos diferentes poços, e incubados por 30 minutos, permitindo que quaisquer anticorpos FR IgA, IgG ou IgM (para os ensaios Quanta Lite™ FR IgA, Quanta Lite™ FR IgG e Quanta Lite™ FR IgM, respectivamente) presentes se ligassem ao antígeno imobilizado.

A amostra não ligada foi lavada e adicionados 100 µl de um conjugado anti- IgA, IgG ou IgM humano (para os ensaios Quanta Lite™ FR IgA, Quanta

Lite™ FR IgG e Quanta Lite™ FR IgM, respectivamente) marcado a cada poço, incubados por 30 minutos.

Os poços foram novamente lavados e 100 µl de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) foram adicionados a cada poço e uma nova incubação (por mais 30 minutos) permitiu ao conjugado enzimático ligar-se a quaisquer anticorpos de doentes que tenham ficado aderidos aos micropoços.

Depois de subsequente lavagem para retirar o excesso de conjugado, a atividade enzimática residual foi avaliada medindo-se a densidade óptica dos poços da placa de ELISA. Os ensaios foram lidos em um espectrofotômetro de 450 nm com subtração de fundo de 620 nm. Os valores de unidade das amostras foram calculados baseando-se em uma curva padrão realizada para cada ensaio.

Se o resultado de uma amostra era superior a 2,5 OD (densidade óptica), ela era re-testada com diluições de 1:500 e 1:2500, e a unidade de valor resultante multiplicada pelo fator de diluição.

Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo considerados como pontos de corte de positividade valores superiores a 15 UI/ml (FR IgM e IgA) e 20 UI/ml (FR IgG).

b.2) Anti-CCP

Foram utilizados os ensaios “Quanta Lite™ CCP IgG ELISA”, “Quanta Lite™ CCP3 IgG ELISA” e “Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA ELISA” (Inova *Diagnostics*, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante.

A fim de se obter os resultados, a curva de calibração foi realizada com cinco pontos, para todos os ensaios.

Quanta Lite™ CCP IgG é um ensaio ELISA semi-quantitativo de segunda geração para detecção de anticorpos IgG anti-CCP no soro do paciente. O antígeno utilizado é um peptídeo citrulinado cíclico sintético (peptídeo citrulinado cíclico de segunda geração) que possui alta sensibilidade e especificidade na detecção de anticorpos anti-CCP em pacientes com AR.

Quanta Lite™ CCP3 IgG é um ensaio ELISA semi-quantitativo de terceira geração para detecção de anticorpos IgG anti-CCP no soro ou plasma do paciente. O antígeno utilizado é um peptídeo citrulinado cíclico sintético (peptídeo citrulinado cíclico de terceira geração) que possui sensibilidade 5% superior a do ensaio de segunda geração, mantendo elevada especificidade na detecção de anticorpos anti-CCP em pacientes com AR.

Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA é um ensaio ELISA semi-quantitativo de terceira geração para detecção de anticorpos IgG anti-CCP no soro ou plasma do paciente. O antígeno utilizado é um peptídeo citrulinado cíclico sintético (peptídeo citrulinado cíclico mais recente de terceira geração). Esse kit utiliza um conjugado que detecta anticorpos IgA, além dos anticorpos IgG habituais, o que teoricamente melhoraria a sensibilidade do método, já que alguns pacientes com AR apresentam anticorpos IgA contra o CCP3, na ausência de anticorpos IgG.

Em todos os ensaios realizados, o antígeno é ligado a pequenos poços de uma superfície sólida.

O soro de cada paciente foi diluído 1:100 em amostra de diluente e 100 µl do soro diluído foram adicionados aos diferentes poços, e incubados por 30 minutos, permitindo que qualquer anticorpo anti-CCP presente se ligasse ao antígeno imobilizado.

A amostra não ligada foi lavada e adicionados 100 µl de um conjugado enzimático anti-imunoglobulina G humana a cada poço (no caso do ensaio Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA, acrescentou-se também um conjugado enzimático anti-imunoglobulina A humana), incubados por 30 minutos.

Os poços foram novamente lavados e 100 µl de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) foram adicionados a cada poço e uma nova incubação (por mais 30 minutos) permitiu que o conjugado se ligasse a qualquer IgG (ou IgA, no caso do ensaio Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA) que tenha ficado ligada aos micropoços.

Depois de subsequente lavagem para retirar o excesso de conjugado, a atividade enzimática residual foi avaliada medindo-se a densidade óptica dos poços da placa de ELISA. Os ensaios foram lidos em um espectrofotômetro de 450 nm com subtração de fundo de 620 nm. Os valores de unidade das amostras foram calculados baseando-se em uma curva padrão realizada para cada ensaio.

Se o resultado de uma amostra era superior a 2,5 OD (densidade óptica), ela era re-testada com diluições de 1:500 e 1:2500, e a unidade de valor resultante multiplicada pelo fator de diluição.

Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo negativo < 20 U, positivo fraco de 20-39 U, positivo moderado de 40-59 U e positivo forte ≥ 60 U, para todos os ensaios.

b.3) Anti-Sa

O ensaio para detecção de anti-Sa foi realizado nas placas originais desenvolvidas pelo McGill *University Autoimmune Research Laboratory* – ensaio MBP (Proteína mielina básica) bovina ELISA (56).

MBP bovina (Sigma™) era citrulinada *in vitro* através de incubação por 3 horas a 37°C em uma solução tampão para citrulinização contendo 0,2 U de peptidil arginina deaminase (PADI) 2 de coelho (Sigma™) por µg de MBP.

Placas de microtitulação (96 micropoços; Nunc Maxisorp, WWR International Ltd., Mississauga, ON, Canada) eram encubadas durante uma noite a 4°C com MBP nativa ou citrulinada (1 µg por micropoço). As placas eram bloqueadas por 1 hora à temperatura ambiente (20 a 25°C) com solução tampão fosfato (PBS) contendo *Based Blocking Solution* (BSA) a 1%, então lavada três vezes com BSA contendo *Tween 20* 0,05% (PBST).

Na sequência, as placas eram encubadas por 1 hora à temperatura ambiente com 100 µl por micropoço de soro do paciente diluído a 1:300 em PBS contendo BSA 1% (PBS-BSA), e mais uma vez lavada 3 vezes com PBST.

A IgG humana ligada era detectada com uma anti- IgG humana (de origem caprina) conjugada à fosfatase alcalina marcada (Jackson *ImmunoResearch Laboratories Inc.*, West Grove, PA, EUA) diluída 1:1000 em PBSBSA.

A reação foi detectada com 1 mg/ml de p-nitrofenilosfato (Sigma™) em substrato tampão (10% dietanolamina 0,5 mM MgCl₂, pH 9,8) por 20 minutos à temperatura ambiente. A absorbância A foi lida a 405 nm. Cada amostra foi feita em duplicata e em paralelo com MBP nativa (N), MBP citrulinada (C) e em BSA (B). Os resultados foram obtidos pela equação $A_{405} = AC - AN$.

Um teste positivo foi definido como $A_{405} > 0,2$. O soro de um controle conhecidamente positivo foi usado em cada placa como controle de qualidade. O controle BSA foi utilizado para detectar aderência espúria individual intrínseca apresentada por alguns soros de pacientes com AR. Quando um soro apresentava alta A₄₀₅ quando testado em BSA isoladamente, um resultado de

anti-Sa ELISA positivo era confirmado pela técnica de *Western Blot* para ser considerado positivo.

Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo negativo < 20 U, duvidoso de 21-79 U e positivo \geq 80 U.

4.9.6. Avaliação radiográfica

As radiografias de mãos e punhos, pés e tornozelos foram realizadas de acordo com o protocolo para realização de exames radiográficos (Anexo F).

Para efeito desse estudo, as erosões foram definidas como perda localizada de definição do osso cortical próximo às inserções capsulares ou áreas de lise óssea, englobando cortical e esponjosa.

Averiguou-se a ocorrência de erosão radiográfica à radiografia convencional em qualquer uma das avaliações durante o acompanhamento. A fim de evitar achados fortuitos de erosões isoladas, apenas pacientes com pelo menos duas erosões em duas articulações distintas foram classificados como erosivos.

As avaliações foram realizadas por dois observadores independentes (radiologista e reumatologista), ao final do estudo, sendo que os avaliadores desconheciam a seqüência dos exames. Os mesmos dois observadores laudaram todas as radiografias. Só se considerou ocorrência de erosão quando houve concordância entre os dois avaliadores.

4.9.5. Escalas visuais analógicas

Foram avaliadas as seguintes escalas visuais analógicas:

- a) Escala visual analógica da dor global ;
- b) Escala visual analógica de avaliação global da atividade da doença pelo paciente;
- c) Escala visual analógica de avaliação global da atividade da doença pelo médico;

Foram utilizadas escalas analógicas visuais horizontais de 10 cm, sendo o valor zero correspondente à melhor situação possível (ausência de dor ou de atividade) e o valor 10 (100 mm) correspondente ao pior cenário possível (pior dor ou atividade mais intensa). No caso das escalas preenchidas pelo paciente, considerou-se como período de tempo a última semana (incluindo o dia da avaliação). Na escala de avaliação global da atividade de doença pelo paciente, formulou-se a questão do AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scales*): “Considerando todas as formas pelas quais sua artrite afeta sua vida, em média, como você tem se sentido na última semana?” (181).

Os pacientes e o observador completaram suas respectivas escalas de maneira independente um do outro e, a cada visita, independentemente da anterior (nem pacientes nem observador tiveram acesso às avaliações prévias no momento em que completaram as escalas de cada visita).

4.9.6. DAS 28

Utilizou-se como escore quantitativo de avaliação da atividade da doença o DAS 28, um escore composto cujo cálculo se baseia no número de articulações dolorosas (número total – 28 articulações) e número de articulações edemaciadas (número total – 28 articulações), além da medida da VHS e da avaliação global da atividade da doença pelo paciente (148).

Para o cálculo do DAS 28, foi utilizada calculadora apropriada (230).

4.9.7. Critérios classificatórios do ACR

Verificou-se se os pacientes preenchiam os critérios revisados de Classificação da Artrite Reumatóide do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) – 1987 (24). Para a inclusão no estudo, o paciente não precisava, necessariamente, preencher algum dos critérios classificatórios. Bastava a hipótese clínica de AR realizada pelo médico assistente e confirmada pelo pesquisador.

4.9.8. Classe funcional

A classificação funcional de Hochberg (210), modificada a partir da de Steinbrocker (199) foi utilizada para avaliar a capacidade funcional dos pacientes e para estratificá-los em 4 grupos (classe I, classe II, classe III e classe IV).

4.9.9. Questionários de qualidade de vida

Como instrumentos de avaliação do impacto da AR inicial na qualidade de vida dos pacientes, foram utilizados as versões traduzidas e validadas para a língua portuguesa dos questionários *Health Assessment Questionnaire* –HAQ (220) e *Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Survey* - SF-36 (216).

4.9.10. Esquemas terapêuticos

Registrou-se o esquema terapêutico em uso pelo paciente e as modificações realizadas durante o acompanhamento, bem como se as mesmas ocorreram por ineficácia terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos.

Foi utilizado o esquema terapêutico padronizado preconizado pela Rotina do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília para Tratamento de Pacientes com Diagnóstico de Artrite Reumatóide (Anexo G). O observador tinha liberdade para modificar o esquema terapêutico do paciente a qualquer momento, durante o seguimento.

Considerou-se como desfecho terapêutico para esse estudo a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica, em qualquer momento, segundo o protocolo terapêutico padronizado anteriormente mencionado.

4.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em muitas observações clínicas realizadas, a análise foi meramente descritiva, sem a aplicação de testes estatísticos.

Os dados foram estatisticamente analisados no *software* SAS versão 9.1.3.

Empregou-se o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov entre as diferenças das medidas final e inicial, para as diversas variáveis analisadas, a fim de verificar se os dados da amostra provinham de uma distribuição normal. A distribuição foi considerada normal se $p > 0,05$.

Para a detecção de diferenças entre duas médias, utilizou-se o teste *t* de Student ou teste *t* pareado para as amostras de distribuição normal, considerando-se os valores de média e desvio-padrão. Para os casos em que a normalidade foi rejeitada, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon ou de Mann-Whitney levando-se em conta o valor de mediana e a amplitude interquartil.

Foi calculada a estimativa da razão de chances por ponto e por intervalo de 95 % para avaliar a intensidade da associação entre duas variáveis.

Para cada um dos desfechos analisados, considerou-se tratar-se de um estudo observacional em que medidas de marcadores sorológicos foram tomadas ao longo do tempo em pacientes pertence a dois grupos (presença ou ausência do desfecho em questão).

Para essa análise utilizou-se o seguinte modelo de efeitos mistos:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + b_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

onde:

y_{ijk} é a medida do log do marcador no tempo k , sobre a j -ésimo paciente grupo i

$\mu + \alpha_i + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik}$ é a média do log do marcador do grupo i no tempo k

b_{ij} é o efeito aleatório associado com o paciente j no no grupo i , $N(0, \sigma_B^2)$

ε_{ijk} é o erro aleatório associado com o paciente j , do grupo i no tempo k , com matrix de variância e covariância com estrutura autorregressiva de primeira ordem.

Havendo grande assimetria das medidas dos marcadores ao longo do tempo, optou-se pela utilização do logarítmo do valor do marcador em questão.

Avaliou-se a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação entre tempo e grupo e comparou-se as médias dos marcadores por grupo ao longo do tempo.

Optou-se pela utilização da regressão de efeitos mistos, incluindo o teste de efeitos fixos tipo III, por se tratar de estudo em que os dados eram longitudinais e apresentavam uma estrutura de dependência ao longo do tempo (medidas repetidas para o mesmo indivíduo). O modelo de regressão de efeitos mistos permite analisar dados longitudinais desbalanceados (medidas obtidas em cada indivíduo observadas em tempos diferentes), incorporando a dependência e a estrutura de correlação dos erros (231).

O modelo de regressão de efeitos mistos permite analisar dados longitudinais com grande fidedignidade, apesar de suas características complicadoras, como medidas repetidas ao longo do tempo e variabilidade heterogênea (232).

A comparação entre os grupos para cada um dos meses foi feita através do teste *effect slices* e utilizou-se de um teste de variância para efeitos fixos para avaliação dos efeitos de grupo, do tempo e da interação entre grupo e tempo.

A representação gráfica utilizada incluiu gráficos de perfil por grupo, gráficos das médias observadas por grupo e tabelas de teste de análise de variância.

Em geral, a significância foi considerada em caso de $p < 0,05$.

4.11. PLANO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando tratar-se de um estudo observacional em que pacientes foram divididos em 2 grupos para cada um dos 3 desfechos considerados e acompanhados ao longo de 3 anos. Medidas dos marcadores sorológicos (FR IgA, FR IgM, FR IgG, anti-CCP e anti-Sa) e escores dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36 foram obtidas de cada paciente 7 vezes ao longo do acompanhamento.

Inicialmente, uma amostra piloto com 10 pacientes em cada grupo foi obtida e os marcadores e escores dos questionários foram colhidos ao longo dos 3 anos, para se obter os parâmetros necessários para o cálculo do tamanho da amostra, incluindo a variação da média, do desvio padrão, ou da mediana e da amplitude interquartil, bem como da correlação entre as 7 medidas, para cada marcador, questionário e desfecho.

Foi realizada uma análise de medidas repetidas com 2 grupos e 7 repetições, partindo-se do princípio de que a metodologia estatística utilizada na análise dos dados foi uma análise de variância multivariada para medidas repetidas com interação entre os grupos.

Considerando-se um nível de significância de 5 %, um poder de teste de 80% e as informações obtidas da amostra piloto, chegou-se aos seguintes tamanhos mínimos de amostra para cada marcador sorológico considerado: FR IgA – 18 pacientes, FR IgG – 35 pacientes, FR IgM – 36 pacientes, anti-CCP – 14 pacientes, anti-Sa – 40 pacientes, HAQ – 38 pacientes, SF-36 – 39 pacientes.

Assim sendo, para que o nível de significância de 5 % e o poder do teste de 80% fossem atingidos em todas as medidas, adotou-se para o estudo o tamanho amostral de no mínimo 40 pacientes.

4.12. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa seguiu as normas de Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice – GCP*) (233) e os princípios éticos da Declaração de Helsinki (234) e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (235).

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina da UnB (FM-UnB) em 15 de junho de 2007, analisado e aprovado em 22 de agosto de 2007 (Registro do projeto: CEP-FM 028/2007) (Anexo H).

Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, após o devido esclarecimento verbal sobre seus objetivos e métodos, assinaram e dataram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que também foi datado e assinado pelo pesquisador responsável. Uma cópia foi entregue ao paciente e outra cópia foi arquivada sob a responsabilidade do pesquisador (Anexo A).

Alguns dos pacientes foram encaminhados para fazer parte do protocolo do projeto de pesquisa “Artrite Reumatóide na América Latina: Estudo de Coorte” –

Grupo Latino Americano de Estudo da Artrite Reumatóide (GLADAR) (223), aprovado pela CONEP e pelo CEP da FM-UnB em 28 de março de 2005 (Registro CONEP: 11839, Registro CEP: 002/2005) (Anexo I), e preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido desse projeto (Anexo J).

Tais pacientes não foram incluídos no projeto GLADAR, que encerrou sua captação no HUB em dezembro de 2004, no entanto, foram avaliados periodicamente segundo o protocolo daquele projeto, que previa o acompanhamento clínico, laboratorial e radiográfico prospectivo e a coleta e estocagem de soro para possíveis análises futuras. Posteriormente, quando da aprovação do atual projeto de pesquisa, em 22/08/2007 (registro CEP-FM 028/2007), os pacientes preencheram também o termo de consentimento do projeto atual (Anexo A).

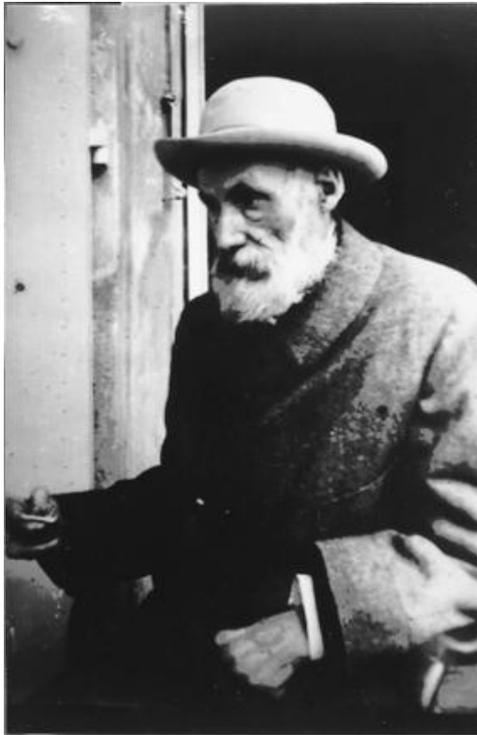
Todos os pacientes foram avaliados clinicamente pelo pesquisador responsável e receberam o devido tratamento para a AR, preconizado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (135). Durante o processo de esclarecimento sobre os métodos de estudo, os pacientes receberam aconselhamento pré-teste para HIV e hepatites virais. Após o resultado dos exames sorológicos para estas infecções virais, os mesmos foram contatados para o aconselhamento pós-teste e, se necessário, orientação quanto ao seguimento clínico nos ambulatórios especializados do HUB, de acordo com as condutas recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (236, 237).

Não houve subsídio financeiro de terceiros para esse trabalho. Todos os exames radiológicos e laboratoriais realizados (a exceção dos autoanticorpos) foram os mesmos exames de diagnóstico e avaliação rotineira solicitados para todos os pacientes com AR. Os autoanticorpos foram realizados em outras

instituições (INOVA *Diagnostics*, Inc, San Diego, Califórnia, Estados Unidos e Divisão de Reumatologia da McGill *University Health Center*, Quebec, Canadá), e o material necessário para armazenamento e envio das amostras foi pago pelo pesquisador.

Qualquer outro gasto extra (papel, fotocópias de material) foi também pago pelo pesquisador com recursos próprios. Quando o paciente referia não ter condições financeiras de comparecer às consultas ou à realização dos exames, ou se assim o desejasse, os gastos relativos ao transporte e alimentação também foram pagos pelo pesquisador com recursos próprios.

5. RESULTADOS



As fotografias de 1903 mostram a dramática progressão da artrite reumatóide nas mãos de Renoir. As bandagens eram usadas para absorver o suor e evitar a maceração. Após o estabelecimento dessas deformidades, Renoir ainda pintou mais de quatrocentas obras.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Baigneuse aux cheveux dénoués (detalhe), Pierre-Auguste Renoir, 1903

Óleo sobre tela – 92 x 73 cm
Viena, Áustria. Kunsthistorisches Museum

5.1. PACIENTES EXCLUÍDOS

Os pacientes elegíveis para o estudo foram 72. Foram excluídos 7 pacientes *a priori*, sendo que 4 foram excluídos por apresentarem diagnósticos outros distintos de AR, 1 por ter tido o diagnóstico de doença infecciosa crônica viral (infecção por hepatite C), 1 por ter feito uso prévio de DMARD (metotrexato) e 1 por estar incluído em ensaio controlado com medicação experimental.

Dentre os pacientes restantes, não houve exclusões *a posteriori*. Assim, foram analisados, no final, 65 pacientes.

Na figura 6 (página 109), está discriminado o diagrama de fluxo de seleção dos pacientes e as respectivas causas de exclusão.

5.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Foram analisados 65 pacientes com diagnóstico de AR inicial, acompanhados por até 3 anos. Não houve perda de qualquer paciente da coorte durante o período de seguimento.

Como a captação inicial levou 18 meses, no momento da análise final, os 65 pacientes inicialmente avaliados haviam atingido 1 ano de acompanhamento, 50 pacientes, 2 anos e 40 pacientes, 3 anos de seguimento.

Para efeitos desse estudo, foram analisados os dados de dois grupos:

- Dos 65 pacientes inicialmente avaliados;
- Dos 40 pacientes que atingiram 3 anos de acompanhamento.

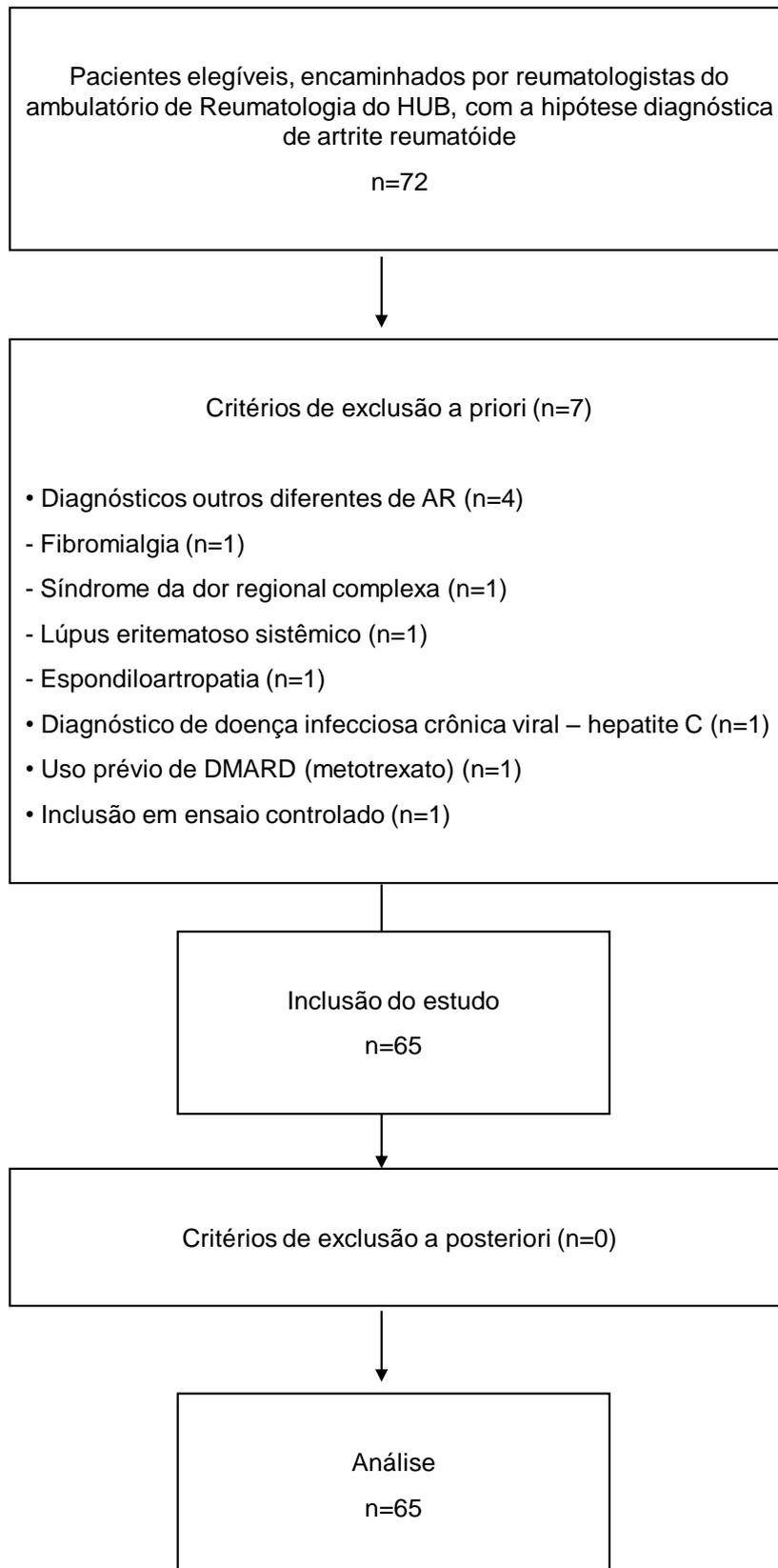


Figura 6: Diagrama de fluxo de seleção dos pacientes do estudo

5.3. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA INICIALMENTE

5.3.1. Características gerais

Entre os 65 pacientes inicialmente avaliados com o diagnóstico de AR inicial, a média de idade foi de 45,64 anos ($\pm 14,51$), variando de 26 a 71 anos. Predominaram o sexo feminino (56 pacientes, 86,15%), o grupo étnico branco (31 pacientes, 47,69%) e a classe social média-baixa (35 indivíduos, 53,84%). O tempo médio de escolaridade foi de 8,3 anos ($\pm 4,95$ anos).

A tabela 9 (página 111) sumariza as características gerais dos 65 pacientes analisados na avaliação inicial.

5.3.2. Manifestações clínicas

Segundo dados da história clínica, a média da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico foi de 32 semanas ($\pm 15,4$), sendo que 23 pacientes (35,3%) tinham menos de 12 semanas de sintomas ao diagnóstico—artrite muito inicial ou muito precoce.

A maioria dos 65 pacientes iniciou os sintomas articulares de forma aguda (50 indivíduos, 76,02%), com acometimento poliarticular (45 pacientes, 69,23%) e sinovite persistente em mãos (59 pacientes, 90,76%). A média de duração do sintoma de rigidez matinal foi de 157,53 minutos ($\pm 108,64$ minutos). Ao exame físico inicial, observou-se que o número médio de articulações dolorosas foi de 18,64 ($\pm 7,02$) e o de articulações edemaciadas de 13,92 ($\pm 4,94$). Dez dos pacientes avaliados (15,38%) apresentavam nódulos reumatóides já na avaliação inicial.

Tabela 9

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo suas características gerais
(avaliação inicial, n:65)

| Característica | | n (±) ou n (%) |
|-------------------------|-------------------------|----------------|
| Idade (anos) | | 45,64 (±14,51) |
| Gênero | Masculino | 9 (13,80%) |
| | Feminino | 56 (86,15%) |
| Grupo étnico | Branco | 31 (47,69%) |
| | Branco/negro | 18 (27,69%) |
| | Branco/indígena | 13 (20%) |
| | Branco/asiático | 0 (0) |
| | Negro | 1 (1,53%) |
| | Negro/indígena | 2 (3,07%) |
| | Negro/asiático | 0 (0) |
| | Indígena | 0 (0) |
| | Indígena/asiático | 0 (0) |
| | Asiático | 0 (0) |
| | Outras | 0 (0) |
| Classe social (Graffar) | I – classe alta | 3 (4,61%) |
| | II – classe média-alta | 10 (15,38%) |
| | III – classe média | 12 (18,46%) |
| | IV – classe média-baixa | 35 (53,84%) |
| | V – classe baixa | 5 (7,69%) |
| Escolaridade (anos) | | 8,3 (±4,95) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio padrão) ou n (%)

Na primeira avaliação, como manifestações associadas à AR, 42 pacientes (64,61%) relataram fadiga, 12 (18,46%) fenômeno de Raynaud, 9 (13,84%) sintomas de síndrome *sicca* e outros 9 (13,84%) sintomas depressivos. Foram feitos os diagnósticos (clínico, laboratorial e histopatológico, quando pertinente)

de anemia (12 pacientes, 18,46%), fibromialgia (10 pacientes, 15,38%), vasculite cutânea (3 pacientes, 4,61%), episclerite (2 pacientes, 3,07%), doença intersticial pulmonar (2 pacientes, 3,07%) e polineuropatia periférica (1 paciente, 1,53%).

A tabela 10 sumariza as manifestações clínicas dos pacientes analisados na avaliação inicial.

Tabela 10

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo manifestações clínicas (avaliação inicial, n:65)

| Informação da história clínica e exame físico | n (±) ou n (%) |
|--|--|
| Duração dos sintomas antes do diagnóstico (semanas) | 32 (±15,41) |
| Modo de início da artrite | Agudo Insidioso |
| | 50 (76,92%) 15 (23,07%) |
| Acometimento articular | Monoarticular Oligoarticular Poliarticular |
| | 3 (4,61%) 17 (26,15%) 45 (69,23%) |
| Sinovite persistente de mãos | 59 (90,76%) |
| Duração da rigidez matinal (minutos) | 157,53 (±108,64) |
| Número de articulações dolorosas | 18,64 (±7,02) |
| Número de articulações edemaciadas | 13,92 (±4,94) |
| Nódulos reumatóides | 10 (15,38%) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio padrão) ou n (%)

Tabela 10 (continuação)

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo manifestações clínicas (avaliação inicial, n:65)

| Informação da história clínica e exame físico | | n (%) |
|--|-------------------------------|-------------|
| Outras manifestações ou diagnósticos associados à AR | Fadiga | 42 (64,61%) |
| | Anemia | 12 (18,46%) |
| | Fenômeno de Raynaud | 6 (9,23%) |
| | Vasculite cutânea | 3 (4,61%) |
| | Vasculite sistêmica | 0 (0) |
| | Úlceras em membros inferiores | 0 (0) |
| | Manifestações pulmonares | 2 (3,07%) |
| | Manifestações oculares | 2 (3,07%) |
| | Manifestações cardíacas | 0 (0) |
| | Neuropatia periférica | 1 (1,53%) |
| | Fibromialgia | 10 (15,38%) |
| | Sintomas depressivos | 9 (13,84%) |
| | Síndrome <i>sicca</i> | 9 (13,84%) |

As variáveis estão representadas em média (\pm desvio padrão) ou n (%)

5.3.3. História patológica progressa

Entre os 65 pacientes inicialmente avaliados, 7 (10,76%) se declararam tabagistas e 5 (7,69%) etilistas. Segundo dados da história clínica coletados na avaliação inicial, 19 pacientes (29,23%) eram hipertensos, 1 (1,53%) relatava diagnóstico prévio de neoplasia de colo uterino (tratada cirurgicamente há 15

anos, sem recidiva) e 1 (1,53%) diagnóstico de tuberculose pulmonar tratada há 6 anos.

Treze pacientes (20%) referiram história familiar de alguma doença reumática, sendo que 11 desses (16,92% do total) de AR e 3 (4,61% do total de pacientes avaliados) apresentavam história familiar de lúpus eritematoso sistêmico.

Os dados da história patológica pregressa e história familiar dos 65 pacientes analisados na avaliação inicial estão expostos na tabela 11.

Tabela 11

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo hábitos de vida, história patológica pregressa e história familiar (avaliação inicial, n:65)

| Informação da história | n (%) |
|---|--------------------------------------|
| clínica | |
| Tabagismo | 7 (10,76) |
| Etilismo | 5 (7,69) |
| Hipertensão arterial sistêmica | 19 (29,23) |
| Insuficiência cardíaca congestiva | 0 (0) |
| Diabetes mellitus | 0 (0) |
| Neoplasias | 1 (1,53) |
| Lúpus eritematoso sistêmico | 0 (0) |
| Tuberculose | 1 (1,53) |
| História familiar de doenças reumáticas | 13 (20) |
| | Artrite reumatóide 11 (16,92) |
| | Lúpus eritematoso sistêmico 3 (4,61) |

5.3.4. Exames laboratoriais

a) Hematimetria

Na avaliação inicial, a média do valor de hemoglobina dos 65 pacientes avaliados foi de 12,73 g/dl ($\pm 1,06$). Doze pacientes (18,46%) tiveram o diagnóstico laboratorial de anemia (hemoglobina menor do que 12 g/dl), com média do valor de hemoglobina de 10,91 g/dl ($\pm 1,21$).

b) Provas de atividade inflamatória

Quanto à VHS, 51 pacientes (78,46%) apresentaram valores superiores ao de referência do exame, sendo que a média do valor encontrado foi de 40,43 mm na primeira hora ($\pm 16,97$).

A dosagem de PCR apresentou valores superiores ao de referência do exame (1,0 mg/dl) em 46 pacientes (70,76%), e a média do valor encontrado foi 2,46 mg/dl ($\pm 1,72$).

c) Autoanticorpos

c.1) Fator reumatóide

Na primeira avaliação, entre os 65 pacientes, 32 indivíduos (49,23%) foram positivos para pelo menos um dos isotipos de FR, sendo que 28 pacientes

(43,07%) foram positivos para FR IgA, 19 (29,23%) para FR IgG e 32 (49,23%) para FR IgM, respectivamente.

Entre aqueles com sorologia positiva para FR, a média dos títulos de FR IgA na avaliação inicial foi de 76 UI/dl (\pm 56,17), a de FR IgG 71 UI/ml (\pm 51,21) e a de FR IgM 105 UI/ml (\pm 73,13).

Vinte e oito pacientes (43,07% do total da amostra e 87,50% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR), foram positivos para mais de um sorotipo.

Dezessete pacientes (26,15% do total da amostra e 53,12% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos para os três sorotipos de FR. Dois pacientes (3,07% do total da amostra e 6,25% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgA, e 6 pacientes (9,23% do total da amostra e 18,75% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgM e negativos para os demais sorotipos. Nenhum paciente apresentou resultados positivos apenas para FR IgG.

Cinco indivíduos (7,69% da amostra total e 15,62% daqueles positivos para pelo menos um sorotipo de FR) foram positivos para FR IgA e IgM e negativos para FR IgG, enquanto 2 (3,07% do total da amostra e 6,25% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR), foram positivos para FR IgG e IgM, mas apresentaram resultado negativo para FR IgA. Nenhum paciente foi positivo para FR IgA e IgG e negativo para IgM.

A figura 6 (página 117) sumariza o perfil de positividade para o FR dos 65 pacientes inicialmente avaliados.

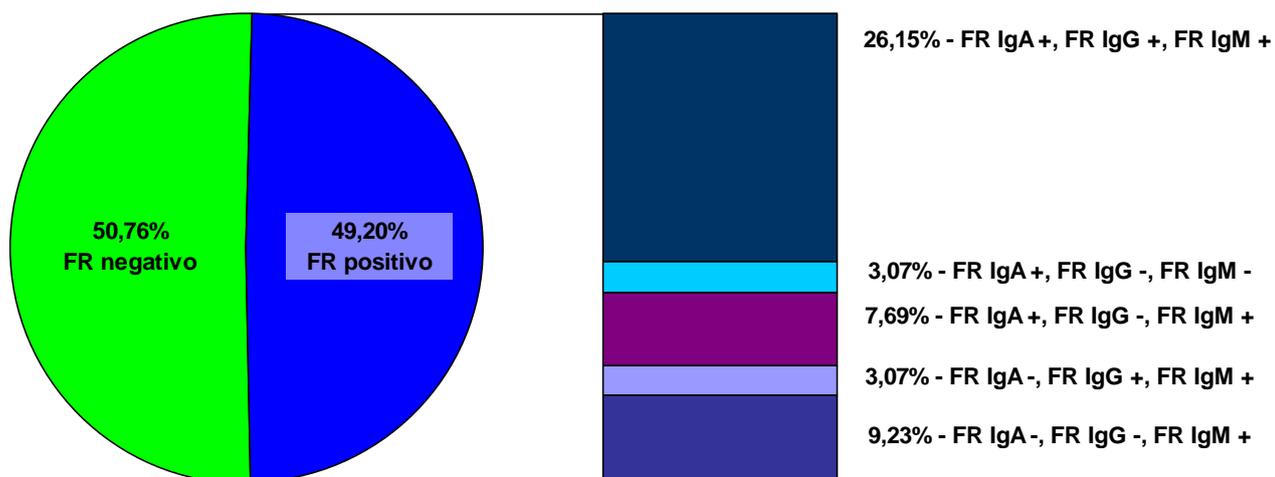


Figura 6: Pacientes com o diagnóstico de AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade para o FR (avaliação inicial, n:65)

c.2) Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

Quanto aos anticorpos anti-CCP, 34 pacientes (52,30% do total) foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1). Utilizando-se a técnica ELISA 2 (CCP2), 33 pacientes (50,77% da população total avaliada) foram negativos, 5 (7,69%) positivo fraco e 27 (41,54%) positivo forte. Quando se utilizou a técnica ELISA 3 (CCP3), 30 pacientes (46,15%) foram negativos, 5 (7,69%) positivo fraco, 2 (3,08%) positivo moderado e 28 (43,08%) positivo forte. Pela técnica ELISA 3.1 (CCP3.1), 31 pacientes (47,69%) foram negativos, 2 (3,08%) positivo fraco, 3 (4,62%) positivo moderado e 29 (44,62%) positivo forte.

A figura 7 sumariza o perfil de positividade para o anti-CCP dos 65 pacientes inicialmente avaliados.

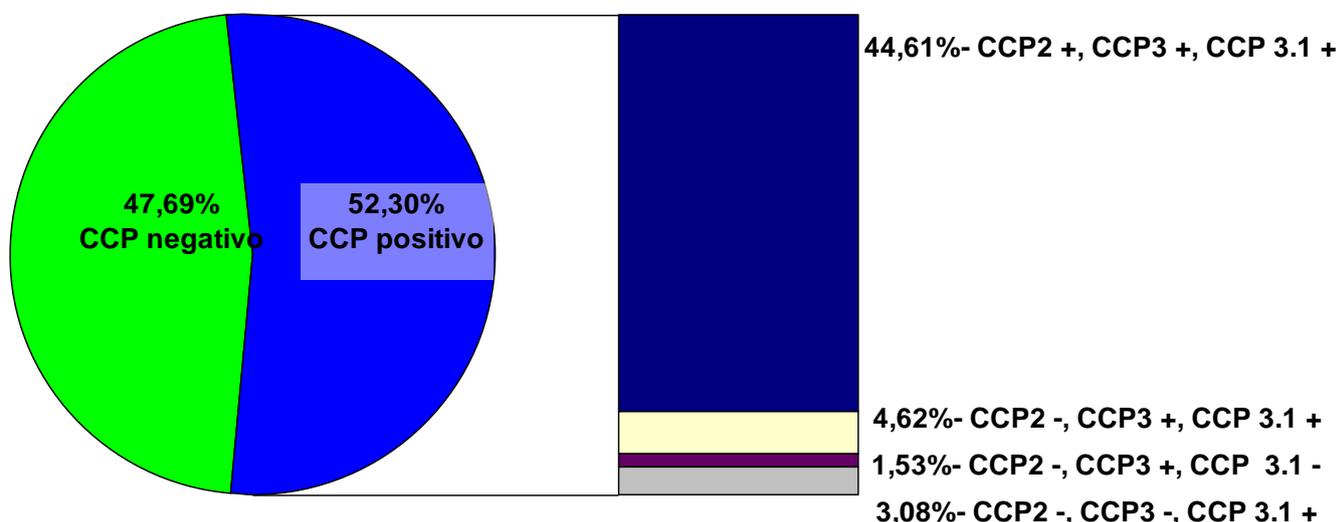


Figura 7: Pacientes avaliados no HUB com o diagnóstico de AR inicial, segundo perfil de positividade para o anti-CCP (avaliação inicial, n:65)

Entre aqueles com sorologia positiva para anti-CCP, a média dos valores obtidos pela técnica CCP2 na avaliação inicial foi de 568 UI/dl (\pm 833,28), por CCP3 1148 UI/ml (\pm 1584,15) e por CCP3.1, 1272 UI/ml (\pm 1721,97). Os títulos obtidos pelas técnicas de terceira geração não foram significativamente mais altos do que os obtidos pela técnica de segunda geração ($p > 0,05$).

Trinta e dois pacientes (49,23% da população total e 94,11% daqueles com resultado positivo para pelo menos uma das técnicas avaliadas) foram positivos para anti-CCP por mais de uma técnica, sendo que 29 pacientes (44,61% do total e 85,29% daqueles positivos) foram positivos para as três técnicas utilizadas. Três pacientes (4,62% do total e 8,82% dentre os positivos) foram positivos para anti-

CCP3 e anti-CCP3.1 e negativos para CCP2 e 1 paciente (1,53% do total e 2,94% dentre os positivos) foi positivo para CCP3 e negativo para CCP2 e CCP3.1 (em todos os casos, os resultados positivos foram positivo fraco). Dois pacientes (3,08% do total e 5,88% dos positivos) foram positivos para anti-CCP 3.1 e negativos para CCP 2 e CCP3 (em ambos os casos, o resultado pela técnica CCP3.1 foi positivo fraco). Não houve diferença estatística entre a positividade para anti-CCP pelas diferentes técnicas analisadas – CCP 2, CCP 3 e CCP 3.1 ($p>0,05$).

c.3) Anti-vimentina citrulinada (anti-Sa)

Na avaliação inicial, dos 65 pacientes analisados, 52 (80%) eram negativos para anti-Sa, 4 (6,15%) apresentaram um resultado duvidoso e 9 (13,85%) foram positivos. Entre aqueles com sorologia positiva para anti-Sa, a média dos valores obtidos na avaliação inicial foi de 370,2 UI/dl ($\pm 263,80$).

O perfil de positividade para o anti-Sa dos 65 pacientes inicialmente avaliados é ilustrado na figura 8 (página 120).

5.3.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR

Na avaliação inicial, 31 pacientes (47,69%) apresentavam ao menos uma erosão às radiografias de mãos e punhos, pés e tornozelos.

As demais alterações radiográficas encontradas na avaliação inicial dos 65 pacientes estão expressas na tabela 12 (página 120).

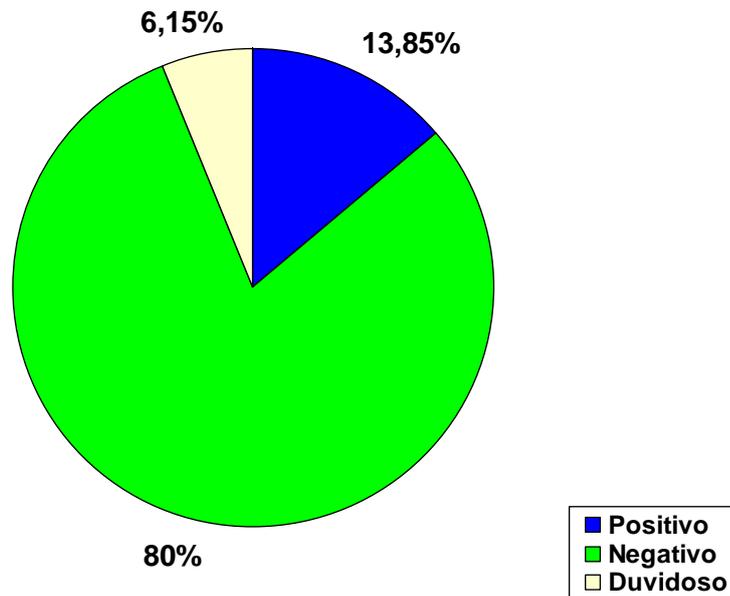


Figura 8: Pacientes com o diagnóstico de AR inicial, avaliados no HUB, segundo perfil de positividade para o anti-Sa (avaliação inicial, n:65)

Tabela 12

Alterações radiográficas observadas na avaliação inicial dos 65 pacientes com diagnóstico de AR inicial, avaliados no HUB

| Alterações radiográficas | n (%) |
|-----------------------------|------------|
| Porose justa-articular | 36 (55,38) |
| Redução do espaço articular | 29 (44,61) |
| Erosão | 31 (47,69) |

5.3.6. Escalas visuais analógicas

A tabela 13 sumariza os valores atribuídos em escalas visuais analógicas para dor (pelo paciente) e avaliação global (pelo paciente e pelo médico), na avaliação inicial dos 65 pacientes.

Tabela 13

Pacientes com diagnóstico de AR inicial, avaliados no HUB, segundo valores atribuídos em escalas visuais analógicas para dor e avaliação global pelo paciente e médico (avaliação inicial, n:65)

| Escalas | mm média (desvio padrão) |
|---|------------------------------------|
| Dor | 60,09 (25) |
| Avaliação global do paciente | 64,55 (25,89) |
| Avaliação do médico em relação à atividade da doença | 59,47 (20,94) |

5.3.7. Escore de atividade da doença (DAS-28)

Na avaliação inicial dos 65 pacientes, a média do valor do DAS 28 foi de 6,79 ($\pm 1,11$).

Cinco indivíduos (7,69%) apresentavam atividade moderada da doença pelos critérios do EULAR, enquanto 60 (92,30%) apresentavam atividade intensa da doença.

5.3.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia

Embora os critérios do ACR não tenham sido considerados para a definição de AR inicial nesse estudo, todos os 65 pacientes preenchiam ao menos 4 critérios na primeira avaliação, conforme demonstrado na tabela 14.

Tabela 14

Pacientes com diagnóstico de AR inicial, avaliados no HUB, segundo preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo ACR (avaliação inicial, n:65)

| Critérios do Colégio Americano de Reumatologia | n (%) |
|---|--------------|
| Artrite em 3 ou mais grupos articulares | 64 (98,46) |
| Artrite em articulações de mãos | 65 (100) |
| Poliartrite simétrica | 63 (96,92) |
| Rigidez matinal maior que 1 hora | 62 (95,38) |
| Nódulo reumatóide | 10 (15,38) |
| Fator reumatóide positivo | 32 (49,23) |
| Alterações radiográficas compatíveis | 36 (55,38) |
| Preenchimento de ao menos 4 critérios | 65 (100) |

5.3.9. Classe funcional

Na avaliação inicial, a maioria dos pacientes analisados foi classificada como classe funcional III (41 pacientes, 63,07%), segundo a classificação funcional de Hochberg (210), modificada a partir da de Steinbrocker (199).

A classificação funcional dos 65 pacientes inicialmente avaliados está exposta na tabela 15.

Tabela 15

Pacientes com diagnóstico de AR inicial, avaliados no HUB, segundo classificação funcional (avaliação inicial, n:65)

| Classe funcional | n (%) |
|-------------------------|--------------|
| I | 2 (3,07) |
| II | 11 (16,92) |
| III | 41 (63,07) |
| IV | 11 (16,92) |

5.3.10. Questionários de qualidade de vida

Os escores obtidos com a aplicação dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36 na avaliação inicial dos 65 pacientes estão expressos na tabela 16 (página 124).

Tabela 16

Pacientes com diagnóstico de AR inicial avaliados no HUB segundo os escores dos questionários HAQ e SF-36 (avaliação inicial, n:65)

| Questionários | Escore |
|-----------------------|-----------------------|
| | média (desvio padrão) |
| HAQ | 1,87 (0,81) |
| SF-36 (Domínios) | |
| Aspectos emocionais | 19,37 (37,04) |
| Aspectos sociais | 43,16 (34,78) |
| Dor | 25,43 (19,76) |
| Estado geral de saúde | 57,68 (26,30) |
| Saúde mental | 48,18 (15,89) |
| Vitalidade | 49,59 (15,44) |
| Aspectos físicos | 4,68 (15,98) |
| Capacidade funcional | 24,76 (27,05) |

5.3.11. Esquemas terapêuticos

Na avaliação inicial, os 65 pacientes vinham em uso de anti-inflamatórios não esteroidais de forma regular (mais de uma vez por semana) e 5 deles (7,69%) utilizavam prednisona em dose inferior a 10 mg/dia (tempo médio de uso de 10,2 ± 3,4 semanas).

Após a avaliação inicial, 61 pacientes (93,84%) iniciaram o uso de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana) e hidroxiclороquina (400 mg/dia). Dois indivíduos (3,07%) iniciaram o uso isolado de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com

suplementação de ácido fólico (5 mg/semana), por se recusarem a receber hidroxicloroquina. Dois pacientes (3,07%), com manifestações pulmonares, receberam prescrição de ciclofosfamida (0,8 e 1 g/m² de superfície corporal) e metilprednisolona (1 g) em pulsos mensais. Os 2 pacientes com vasculite cutânea utilizaram, além de DMARD, prednisona na dose inicial de 40 mg/dia.

5.4. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO - ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO POR 3 ANOS

5.4.1. Características gerais

Entre os 40 pacientes acompanhados prospectivamente com o diagnóstico de AR inicial, a média de idade foi de 45,37 anos (\pm 12,01).

Predominaram o sexo feminino (36 pacientes, 90%), o grupo étnico branco (14 pacientes, 35%) e a classe social média-baixa (24 indivíduos, 60%). O tempo médio de escolaridade foi de 7,65 anos (\pm 5,02 anos).

A tabela 17 (página 126) sumariza as características gerais dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados prospectivamente por 3 anos.

5.4.2. Manifestações clínicas

Segundo dados da história clínica, a média da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico foi de 27 semanas (\pm 15,59), sendo que 13 pacientes (32,5%) tinham menos de 12 semanas de sintomas ao diagnóstico—artrite muito inicial ou muito precoce.

Tabela 17

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo características gerais
(avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n:40)

| Característica | | n (±) ou n (%) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| Idade (anos) | | 45,37 (± 12,01) |
| Gênero | Masculino | 4 (10%) |
| | Feminino | 36 (90%) |
| Grupo étnico | Branco | 14 (35%) |
| | Branco/negro | 13 (32,5%) |
| | Branco/indígena | 11 (27,5%) |
| | Branco/asiático | 0 (0) |
| | Negro | 1 (2,5%) |
| | Negro/indígena | 1 (2,5%) |
| | Negro/asiático | 0 (0) |
| | Indígena | 0 (0) |
| | Indígena/asiático | 0 (0) |
| | Asiático | 0 (0) |
| | Outras | 0 (0) |
| Classe social (Graffar) | I – classe alta | 1 (2,5%) |
| | II – classe média-alta | 5 (12,5%) |
| | III – classe média | 7 (17,5%) |
| | IV – classe média-baixa | 24 (60%) |
| | V – classe baixa | 3 (7,5%) |
| Escolaridade (anos) | | 7,65 (± 5,02) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio padrão) ou n (%)

A maioria dos 40 pacientes analisados prospectivamente iniciou os sintomas articulares de forma aguda (32 indivíduos, 80%), com acometimento poliarticular (27 pacientes, 67,5%) e sinovite persistente em mãos (32 pacientes, 80%). A média de duração do sintoma de rigidez matinal foi de 155,5 minutos (± 117,97 minutos).

Ao exame físico inicial, observou-se que o número médio de articulações dolorosas foi de 20,07 (\pm 6,74) e o de articulações edemaciadas de 14,15 (\pm 7,64). Cinco dos pacientes avaliados (12,5%) apresentavam nódulos reumatóides já na primeira avaliação.

Na avaliação inicial, como manifestações associadas à AR, 28 pacientes (70%) relataram fadiga, 4 (10%) fenômeno de Raynaud, 7 (17,5%) sintomas de síndrome *sicca* e 8 (20%) sintomas depressivos. Foram feitos os diagnósticos (clínico, laboratorial e histopatológico, quando pertinente) de anemia (7 pacientes, 17,5%), fibromialgia (9 pacientes, 22,5%), vasculite cutânea (2 pacientes, 5%), episclerite (2 pacientes, 5%) e doença intersticial pulmonar (2 pacientes, 5%). A tabela 18 sumariza as manifestações clínicas da AR dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados prospectivamente por 3 anos.

Tabela 18

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo manifestações clínicas
(avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n: 40)

| Informação da história clínica e exame físico | n (\pm) ou n (%) |
|--|--------------------------------------|
| Duração dos sintomas antes do diagnóstico (semanas) | 27,22 (\pm 15,59) |
| Modo de início da artrite | |
| Agudo | 32 (80%) |
| Insidioso | 8 (20%) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (\pm desvio padrão) ou n (%)

Tabela 18 (continuação)

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo manifestações clínicas
(avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n: 40)

| Informação da história clínica e exame físico | | n (±) ou n (%) |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Acometimento articular | Monoarticular | 2 (5%) |
| | Oligoarticular | 11 (27,5%) |
| | Poliarticular | 27 (67,5%) |
| Sinovite persistente de mãos | Sim | 32 (80%) |
| Duração da rigidez matinal (minutos) | | 155,5 (±117,97) |
| Número de articulações dolorosas | | 20,07 (±6,74) |
| Número de articulações edemaciadas | | 14,15 (±7,64) |
| Nódulos reumatóides | Sim | 5 (12,5%) |
| Outras manifestações ou diagnósticos associados | Fadiga | 28 (70%) |
| | Anemia | 7 (17,5%) |
| | Fenômeno de Raynaud | 4 (10%) |
| | Vasculite cutânea | 2 (5%) |
| | Vasculite sistêmica | 0 (0) |
| | Úlceras em membros inferiores | 0 (0) |
| | Manifestações pulmonares | 2 (5%) |
| | Manifestações oculares | 2 (5%) |
| | Manifestações cardíacas | 0 (0) |
| | Fibromialgia | 9 (22,5%) |
| | Sintomas depressivos | 8 (20%) |
| | Síndrome sicca | 7 (17,5%) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio padrão) ou n (%)

5.4.3. História patológica progressa

Entre os 40 pacientes avaliados prospectivamente, 5 (12,5%) se declararam tabagistas e 2 (5%) etilistas eventuais.

Segundo dados da história clínica coletados na avaliação inicial desses pacientes, 11 (27,5%) eram hipertensos e 1 (2,5%) relatava diagnóstico prévio de neoplasia de colo uterino (tratada cirurgicamente há 15 anos, sem recidiva).

Onze pacientes (27,5%) referiram história familiar de alguma doença reumática, sendo que 9 desses (22,5% do total de pacientes avaliados) apresentavam história familiar de AR e 3 (7,5% do total) de LES.

Os dados da história patológica progressa, hábitos de vida e história familiar dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados prospectivamente por 3 anos estão sumarizados na tabela 19 (página 130).

5.4.4. Exames laboratoriais

a) Hematimetria

Na avaliação inicial, a média do valor de hemoglobina dos 40 pacientes avaliados prospectivamente foi de 12,78 (\pm 1,15). Sete pacientes (17,5%) tiveram o diagnóstico laboratorial de anemia (hemoglobina menor do que 12 g/dl), com média do valor de hemoglobina de 10,52 (\pm 1,15).

Tabela 19

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo hábitos de vida, história patológica pregressa e história familiar (avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n:40)

| Informação da história clínica | n (%) |
|---|-------------------------------------|
| Tabagismo | 5 (12,5) |
| Etilismo | 2 (5) |
| Hipertensão arterial sistêmica | 11 (27,5) |
| Insuficiência cardíaca congestiva | 0 (0) |
| Diabetes mellitus | 0 (0) |
| Neoplasias | 1 (2,5) |
| Lúpus eritematoso sistêmico | 0 (0) |
| Tuberculose | 0 (0) |
| História familiar de doenças reumáticas | 11 (27,5) |
| | Artrite reumatóide 9 (22,5) |
| | Lúpus eritematoso sistêmico 3 (7,5) |

b) Provas de atividade inflamatória

Quanto à VHS, 33 pacientes (82,5%) apresentaram valores superiores ao de referência do exame, sendo que a média do valor encontrado foi de 40,75 mm na primeira hora ($\pm 16,10$).

A dosagem de PCR apresentava-se acima do valor de referência do laboratório (1,0 mg/dl) em 33 pacientes (82,5%), sendo que o valor médio encontrado foi de 2,97 ($\pm 1,12$).

c) Autoanticorpos

c.1) Fator reumatóide

Na primeira avaliação, dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente, 21 indivíduos (52,5%) foram positivos para pelo menos 1 dos sorotipos de FR, sendo que 17 pacientes (42,5%) foram positivos para FR IgA, 12 (30%) para FR IgG e 20 (50%) para FR IgM, respectivamente.

Entre aqueles com sorologia positiva para FR, a média dos títulos de FR IgA na avaliação inicial foi de 70 UI/dl ($\pm 54,81$), a de FR IgG 69,1 UI/ml ($\pm 41,09$) e a de FR IgM 95 UI/ml ($\pm 73,22$).

Dezesseis pacientes (40% do total da amostra e 76,19% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR), foram positivos para mais de um sorotipo.

Dez pacientes (25% do total da amostra e 47,61% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos para os 3 sorotipos de FR. Dois pacientes (5% do total da amostra e 9,52% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgA, e 3 pacientes (7,5% do total da amostra e 14,28% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgM e negativos para os demais sorotipos. Nenhum paciente apresentou resultados positivos apenas para FR IgG.

Seis indivíduos (15% da amostra total e 28,57% daqueles positivos para pelo menos um sorotipo de FR) foram positivos para FR IgA e IgM e negativos para FR IgG. Nenhum paciente foi positivo para FR IgA e IgG e negativo para IgM, ou positivo para FR IgG e IgM, mas negativo para FR IgA.

A figura 9 sumariza o perfil de positividade inicial para o FR dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente.

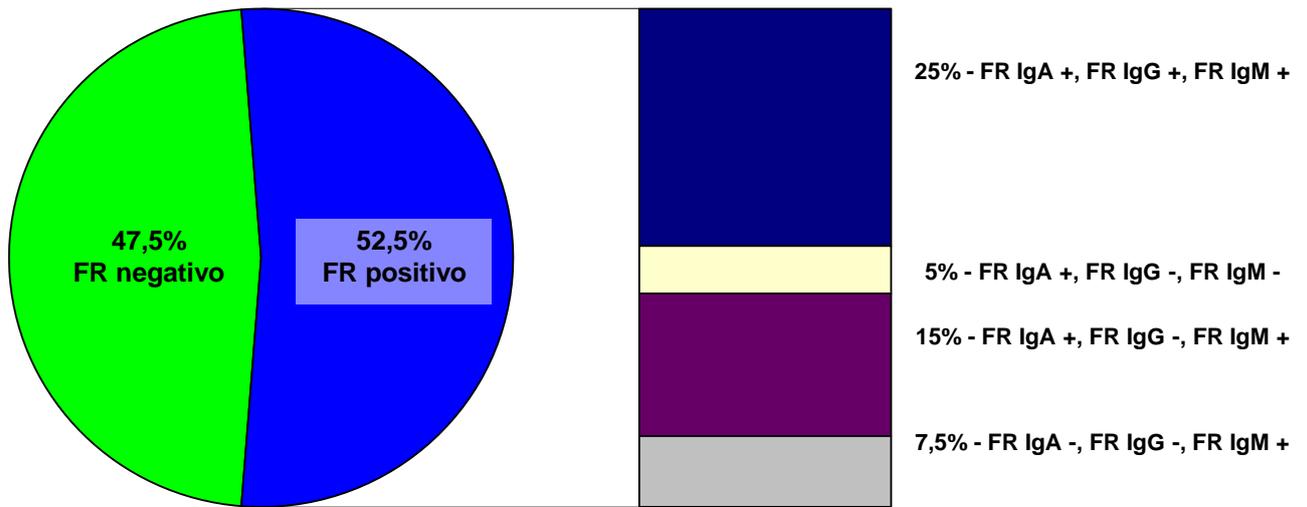


Figura 9: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade inicial para FR (avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n:40)

Após 3 anos de acompanhamento, não houve mudanças significativas no perfil de positividade para o FR entre os 40 pacientes analisados prospectivamente. Vinte indivíduos (50%) continuavam positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR, sendo que 15 pacientes (37,5%) foram positivos para FR IgA, 12 (30%) para FR IgG e 17 (42,5%) para FR IgM, respectivamente ($p > 0,05$ para todos, teste t, em relação à avaliação inicial).

Entre aqueles com sorologia positiva para FR, a média dos títulos de FR IgA na avaliação após 3 anos de acompanhamento foi de 108,86 UI/dl (\pm 78,54), a de FR IgG 62,91 UI/ml (\pm 55,09) e a de FR IgM 114,29 UI/ml (\pm 67,93). Os títulos de FR IgA e FR IgM foram significativamente mais elevados após 3 anos de acompanhamento, em relação à avaliação basal ($p=$ 0,002 para FR IgA e $p=$ 0,003 para FR IgM, teste t pareado). Não houve mudança significativa em relação aos títulos de FR IgG ($p>$ 0,05, teste t pareado).

Treze pacientes (32,5% do total da amostra e 65% daqueles positivos para pelo menos um dos isotipos de FR), foram positivos para mais de um sorotipo.

Onze pacientes (27,5% do total da amostra e 55% daqueles positivos para pelo menos um dos isotipos de FR) foram positivos para os 3 isotipos de FR. Três pacientes (7,5% do total da amostra e 15% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgA, e 4 pacientes (10% do total da amostra e 20% daqueles positivos para pelo menos um dos isotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgM e negativos para os demais isotipos. Nenhum paciente apresentou resultado positivo apenas para FR IgG.

Um indivíduo (2,5% da amostra total e 5% daqueles positivos para pelo menos um isotipo de FR) foi positivo para FR IgG e IgM, mas negativo para FR IgA e outro indivíduo foi positivo para FR IgA e IgM e negativo para FR IgG. Nenhum paciente foi positivo para FR IgA e IgG e negativo para IgM,

Em relação a mudanças ocorridas no perfil de positividade para os diferentes sorotipos durante os 3 anos de acompanhamento, 4 pacientes que eram positivos para FR IgA tornaram-se negativos, enquanto dois que eram negativos positivaram a sorologia. Um indivíduo que era positivo para FR IgG tornou-se negativo, e 3 que eram negativos apresentaram resultados positivos

após três anos de seguimento. Três pacientes que eram positivos para FR IgM tornaram-se negativos, enquanto um que eram negativo positivou a sorologia.

A figura 10 sumariza o perfil de positividade após 3 anos para o FR dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente.

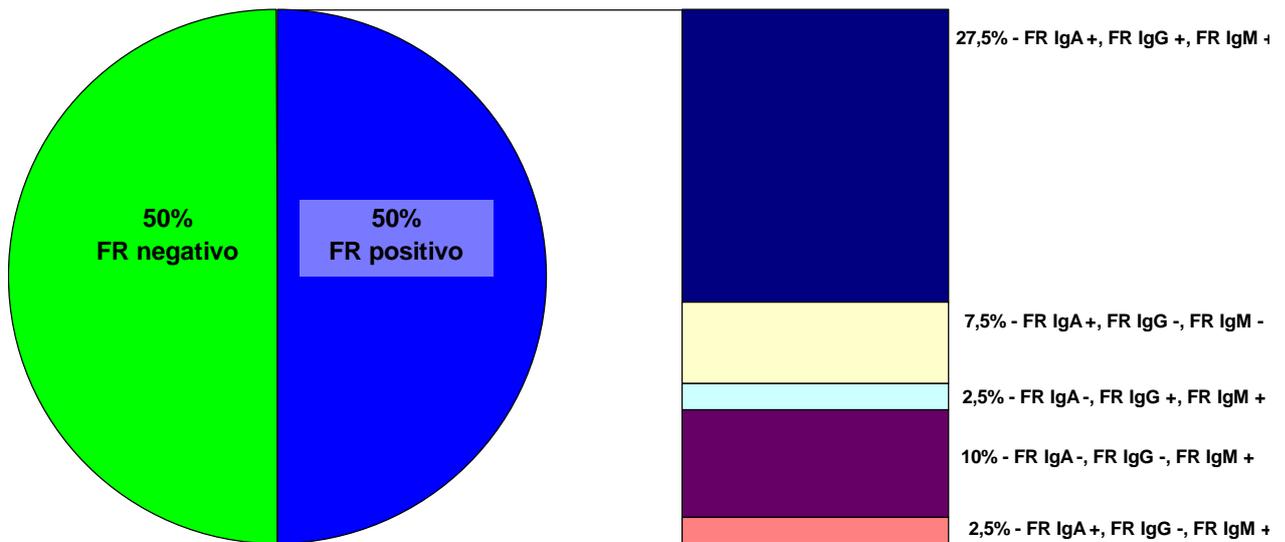


Figura 10: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade para FR (avaliação após 3 anos de acompanhamento, n:40)

c.2) Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

Quanto aos anticorpos anti-CCP, na avaliação basal dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente, 20 pacientes (50% do total) foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1). Utilizando-se a técnica ELISA 2 (CCP2), 21 pacientes (52,5% da população total avaliada) foram negativos, 4 (10%) positivo fraco e 15 (37,5%) positivo forte. Quando se utilizou a técnica ELISA 3 (CCP3), 19 pacientes (47,5%) foram negativos, 2 (5%) positivo fraco, 3 (7,5%) positivo moderado e 16 (40%)

positivo forte. Pela técnica ELISA 3.1 (CCP 3.1), 19 pacientes (47,5%) foram negativos, 2 (5%) positivo fraco, 2 (5%) positivo moderado e 17 (42,5%) positivo forte.

Entre aqueles com sorologia positiva para anti-CCP, a média dos valores obtidos pela técnica CCP2 na avaliação inicial foi de 533 UI/dl (\pm 1014,67), por CCP3 1065 UI/ml (\pm 1769,73) e por CCP3.1 1209 UI/ml (\pm 1991,28) ($p > 0,05$).

Os 20 pacientes positivos para anti-CCP o foram por mais de uma técnica, sendo que 18 pacientes (45% do total e 90% daqueles positivos) foram positivos para as 3 técnicas utilizadas. Dois pacientes (5% do total e 10% dentre os positivos) foram positivos para anti-CCP3 e anti-CCP3.1 e negativos para CCP2 (resultado positivo fraco para CCP3 e CCP3.1).

A figura 11 resume o perfil de positividade para o anti-CCP na avaliação basal dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente.

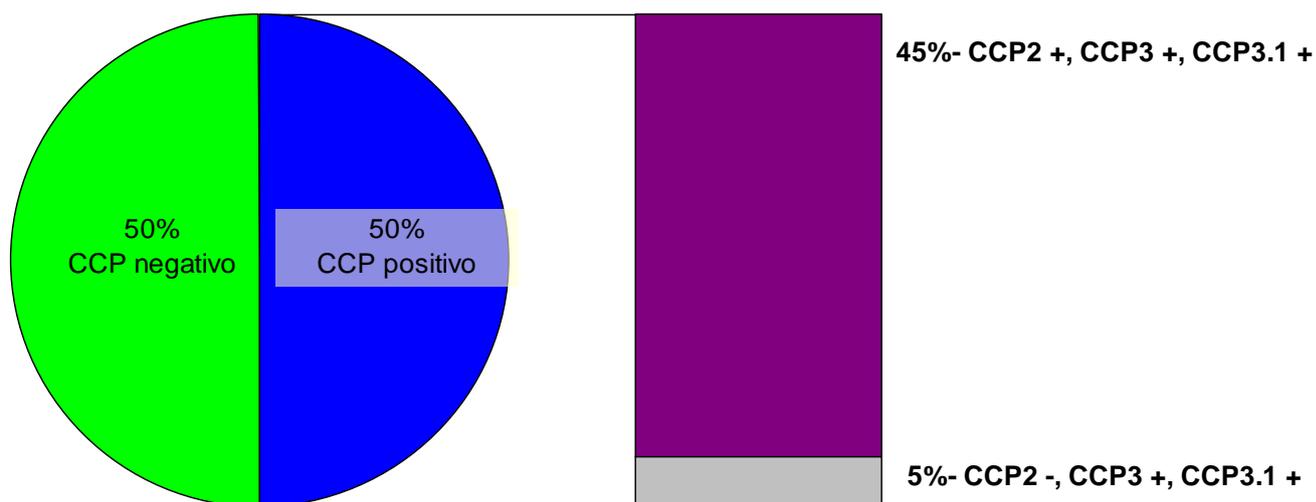


Figura 11: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade inicial para anti-CCP (avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n:40)

Após 3 anos de acompanhamento, não houve mudanças significativas no perfil de positividade para o anti-CCP. Vinte e um indivíduos (52,5%) continuavam positivos por pelo menos uma das técnicas utilizadas. Utilizando-se a técnica ELISA 2 (CCP2), 22 pacientes (55% da população total avaliada) apresentaram resultados negativos, 2 (5%) positivo fraco, 1 (2,5%) positivo moderado e 15 (37,5%) positivo forte. Quando se utilizou a técnica ELISA 3 (CCP3), 21 pacientes (52,5%) foram negativos, 1 (2,5%) positivo fraco, 2 (5%) positivo moderado e 16 (40%) positivo forte. Pela técnica ELISA 3.1 (CCP 3.1), 20 pacientes (50%) foram negativos, 1 (2,5%) positivo fraco, 2 (5%) positivo moderado e 17 (42,5%) positivo forte.

Entre aqueles com sorologia positiva para anti-CCP, a média dos valores obtidos pela técnica CCP2 na avaliação após 3 anos foi de 583,72 UI/dl (\pm 717,68), por CCP3, 1207,63 UI/ml (\pm 1768,31) e por CCP3.1, 1413,2 UI/ml (\pm 2156,69). Não houve diferença significativa em relação aos títulos de anti-CCP pelas 3 técnicas utilizadas ($p > 0,05$, teste t pareado)

Os 21 pacientes positivos para anti-CCP o foram por mais de uma técnica, sendo que 17 pacientes (42,5% do total e 80,95% daqueles positivos) foram positivos para as três técnicas utilizadas. Três pacientes (7,5% do total e 14,28% dentre os positivos) foram positivos para anti-CCP3 e anti-CCP3.1 e negativos para CCP2 (resultado positivo fraco para CCP3 e CCP3.1) e um indivíduo (2,5% do total e 4,76% dentre os positivos) foi positivo para CCP2 e CCP3.1 (em baixos títulos) e negativo para CCP3.

Em relação a mudanças ocorridas no perfil de positividade para os diferentes sorotipos durante os 3 anos de acompanhamento, para a técnica CCP2, 1 paciente com sorologia negativa tornou-se positivo fraco, 2 pacientes

RESULTADOS 137

positivos (1 positivo fraco e 1 positivo forte) negativaram seus resultados, 1 indivíduo com resultado positivo fraco passou a positivo moderado e outro a positivo forte. Pela técnica CCP3, 2 pacientes com títulos positivos fracos negativaram seus resultados, 1 indivíduo com resultado positivo fraco e outro positivo moderado passaram a positivo forte, enquanto 2 indivíduos com resultado positivo forte passaram a positivo moderado e fraco. Utilizando-se a técnica CCP3.1, 1 paciente inicialmente negativo tornou-se positivo moderado, 2 pacientes (1 positivo fraco e 1 positivo moderado) negativaram seus resultados, 1 indivíduo com resultado inicialmente positivo fraco tornou-se positivo forte, e outro com sorologia positivo forte na avaliação basal passou a positivo fraco após 3 anos de acompanhamento.

A figura 12 sumariza o perfil de positividade após t3 anos para o FR dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente.

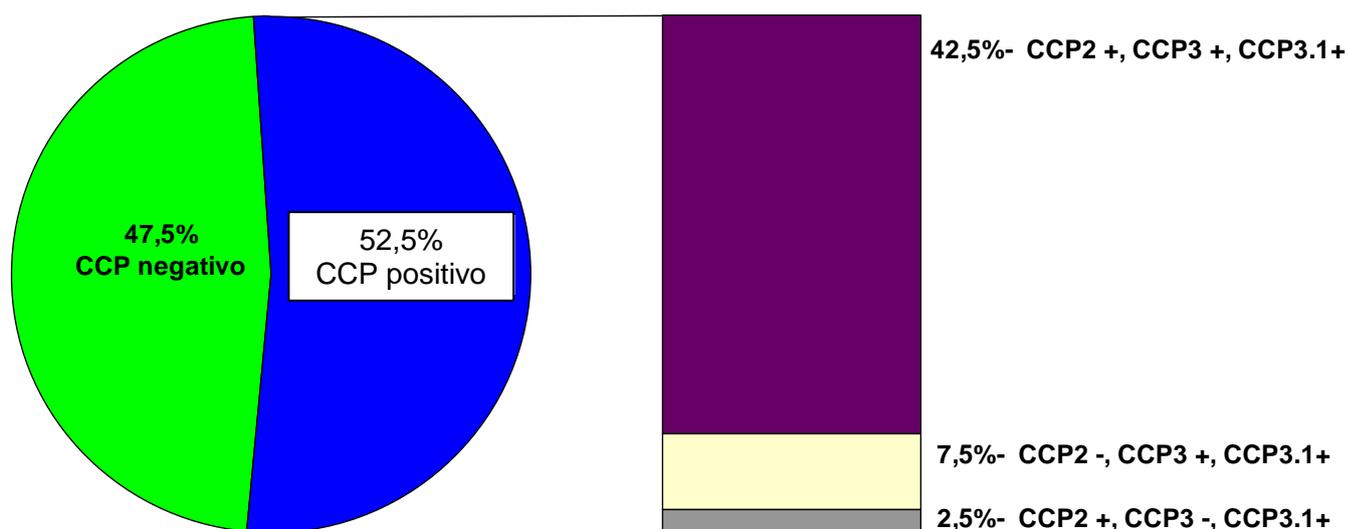


Figura 12: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade para anti-CCP (avaliação após 3 anos de acompanhamento, n:40)

c.3) Anti-vimentina citrulinada (anti-Sa)

Quanto aos anticorpos anti-Sa, na avaliação basal dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente, 34 (85%) eram negativos para anti-Sa, 2 (5%) apresentaram um resultado duvidoso e 4 (10%) foram positivos.

Entre aqueles com sorologia positiva, a média dos títulos obtidos na avaliação basal foi de 209,16 UI/dl (\pm 206,54).

O perfil de positividade para o anti-Sa dos na avaliação basal dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente é ilustrado na figura 13.

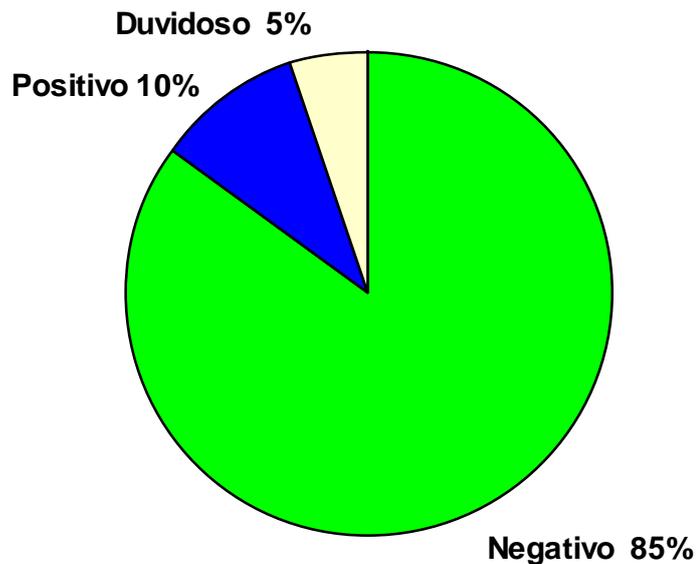


Figura 13: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade inicial para anti-Sa (avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n: 40)

Após 3 anos de acompanhamento, 32 indivíduos (80%) eram negativos para anti-Sa, 1 (2,5%) teve resultado duvidoso e 7 (17,5%) eram positivos. A

positividade para anti-Sa após 3 anos foi significativamente superior em relação à avaliação basal ($p=0,01$, teste t pareado).

Entre aqueles com sorologia positiva após três anos de acompanhamento, a média dos valores de anti-Sa obtidos foi de 274,14 UI/dl ($\pm 215,57$). Não houve diferença significativa em relação à avaliação basal ($p>0,05$, teste t pareado)

Em relação a mudanças ocorridas no perfil de positividade para o anti-Sa durante os 3 anos de acompanhamento, 3 pacientes com sorologia negativa tornaram-se positivos, 1 paciente positivo negativou seus resultados e 1 indivíduo com sorologia duvidosa passou a positivo.

A figura 14 sumariza o perfil de positividade após três anos para o anti-Sa dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente.

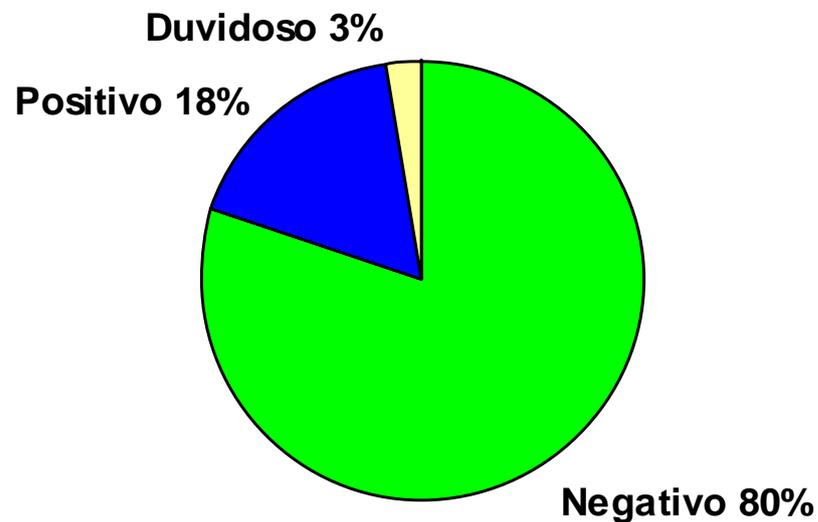


Figura 14: Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo perfil de positividade para anti-Sa (avaliação após 3 anos de acompanhamento, n:40)

5.4.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR

Na avaliação inicial dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente, 21 (52,5%) apresentavam porose justa-articular, 20 (50%) redução do espaço articular e 17 (42,5%) apresentavam erosões às radiografias de mãos e punhos, pés e tornozelos.

Após 3 anos de acompanhamento, porose justa-articular foi observada em 27 (67,5%) das radiografias, redução do espaço articular em 26 (65%) e erosões em 28 (70%) das radiografias. A presença das três alterações radiográficas foi significativamente maior após 3 anos de acompanhamento, em relação à avaliação basal ($p < 0,001$ para todos, teste t pareado)

A tabela 20 resume as alterações radiográficas encontradas na avaliação basal e após 3 anos de acompanhamento, enquanto a figura 15 (página 141) ilustra a evolução da presença de erosões radiográficas a cada avaliação anual.

Tabela 20

Alterações radiográficas observadas nos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB– avaliação basal e após 3 anos

| Alterações radiográficas | Avaliação basal n (%) | 3 anos n (%) | p valor |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------|
| Porose justa-articular | 21 (52,5) | 27 (67,5) | <0,001 |
| Redução do espaço articular | 20 (50) | 26 (65) | <0,001 |
| Erosão | 17 (42,5) | 28 (70) | <0,001 |

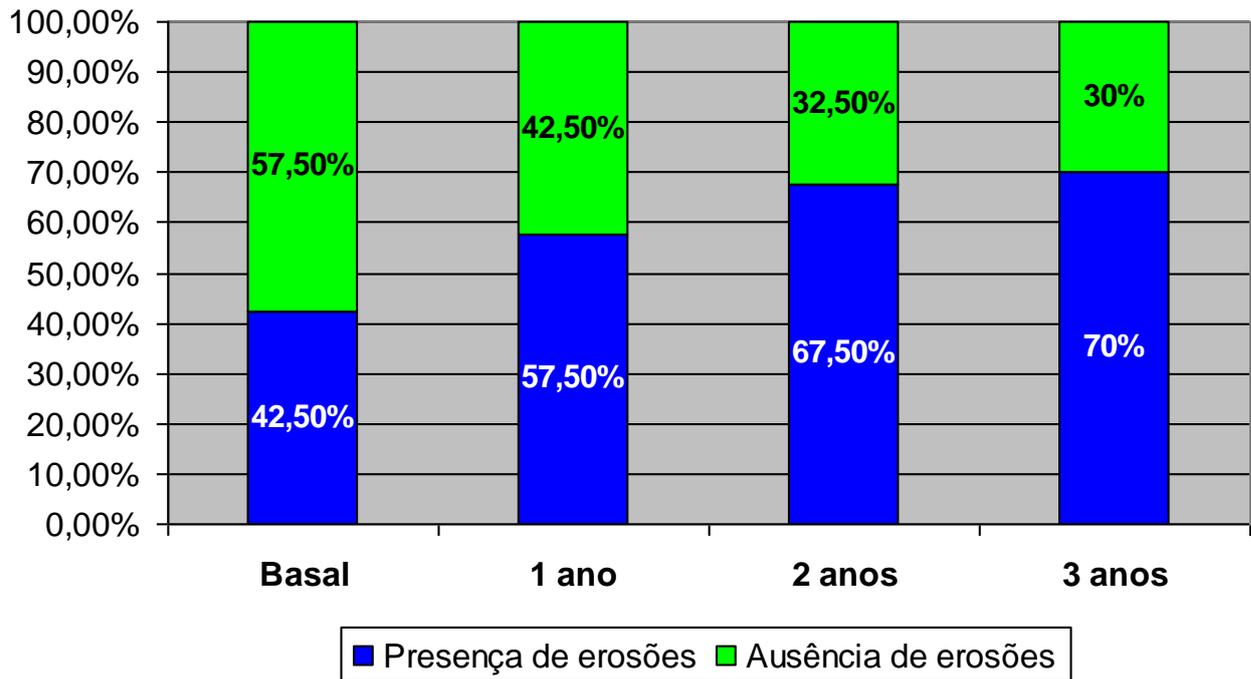


Figura 15: Erosões radiográficas observadas nos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB– avaliação basal e anual até 3 anos de seguimento

5.4.6. Escalas visuais analógicas

A tabela 21 (página 142) sumariza os valores atribuídos em escalas visuais analógicas para dor (pelo paciente) e avaliação global (pelo paciente e pelo médico), na avaliação basal e após 3 anos de acompanhamento dos 40 pacientes avaliados prospectivamente. A média dos valores atribuídos às 3 variáveis analisadas (dor, avaliação global do pacientes e avaliação do médico em relação à atividade da doença) foi significativamente menor após 3 anos de acompanhamento, em relação à avaliação basal ($p < 0,001$ para todos, teste t pareado).

Tabela 21

Valores atribuídos em escalas visuais analógicas para dor e avaliação global pelo paciente e médico, na avaliação dos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial acompanhados prospectivamente no HUB– avaliação basal e após 3 anos

| Escalas | Avaliação basal mm | 3 anos mm | p valor |
|--|-----------------------|---------------|---------|
| Dor | 61,3 (23,72) | 30,20 (15,86) | <0,001 |
| Avaliação global do paciente | 67,05 (24,87) | 36,4 (12,45) | <0,001 |
| Avaliação do médico em relação à atividade da doença | 62 (19,34) | 31,2 (10,9) | <0,001 |

As variáveis estão representadas em mm (média ± desvio padrão)

5.4.7. Escore de atividade da doença (DAS-28)

Na avaliação prospectiva dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados por 3 anos, as taxas de remissão, baixa atividade, atividade moderada e intensa, ao longo do acompanhamento, segundo os critérios EULAR, foram, respectivamente (figura 16 – página 143): avaliação inicial (0%, 0%, 7,5% e 92,5%), aos 3 meses (2,5%, 2,5%, 52,5%, 42,5%), aos 6 meses (12,5%, 5%, 47,5%, 35%), aos 12 meses (17,5%, 20%, 47,5%, 15%), aos 18 meses (20,5%, 30,7%, 33,3%, 15,4%), aos 24 meses (20%, 17,5%, 35%, 27,5%) e aos 36 meses (22,5%, 7,5%, 32,5%, 37,5%).

A melhora clínica foi mais importante aos 18 meses de acompanhamento, quando 51,25% dos pacientes estavam em remissão ou baixa atividade de doença. A taxa de remissão alcançada aos 18 meses (20,5%) permaneceu estável até o final do acompanhamento. A partir do segundo ano, observou-se um aumento da porcentagem de pacientes com atividade intensa e moderada da AR, em relação aos 2 primeiros anos de acompanhamento, com 70% dos pacientes em atividade moderada ou alta ao final de 36 meses.

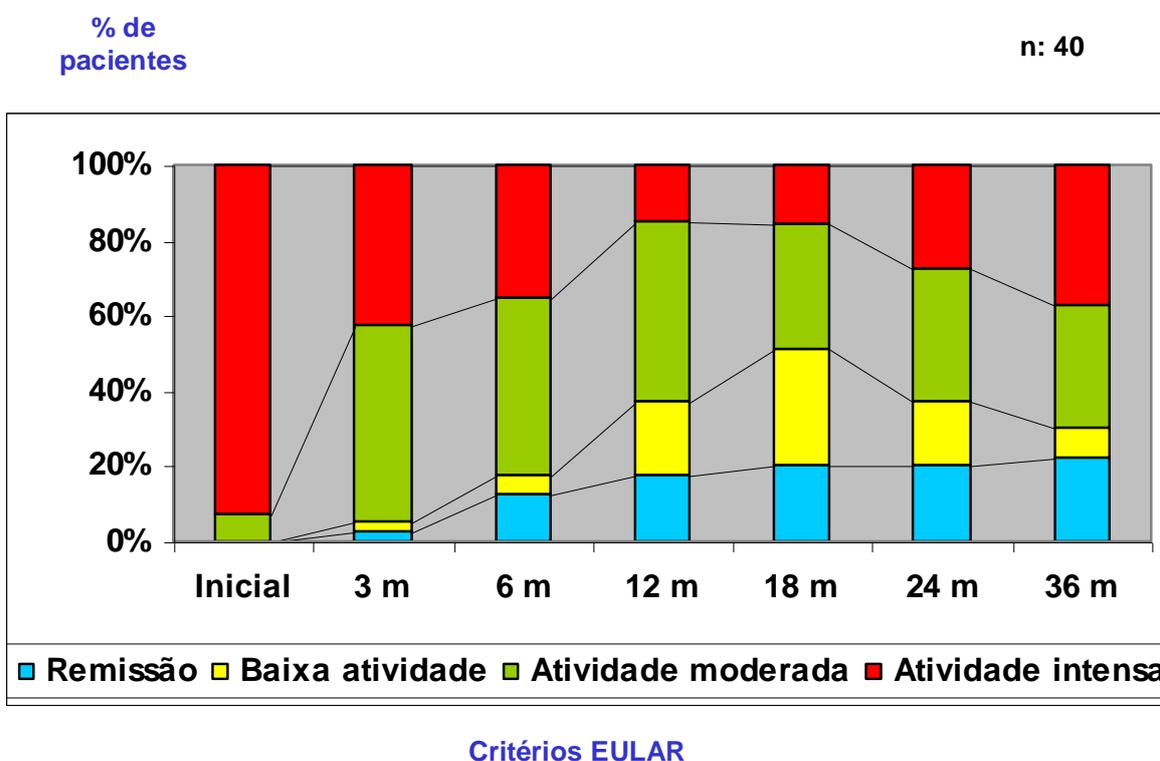


Figura 16: Evolução da atividade da doença (critérios EULAR) em uma coorte de 40 pacientes com AR inicial ao longo de 3 anos de acompanhamento no HUB.

5.4.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia

Todos os 40 pacientes avaliados prospectivamente preenchem, já na avaliação basal, ao menos 4 critérios do ACR. A tabela 22 mostra a positividade de acordo com os critérios do ACR para AR.

Tabela 22

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo ACR (avaliação basal do acompanhamento prospectivo, n:40)

| Critérios do Colégio Americano de Reumatologia | n (%) |
|---|--------------|
| Artrite em 3 ou mais grupos articulares | 39 (97,5) |
| Artrite em articulações de mãos | 40 (100) |
| Poliartrite simétrica | 39 (97,5) |
| Rigidez matinal maior que 1 hora | 39 (97,5) |
| Nódulo reumatóide | 6 (15) |
| Fator reumatóide positivo | 22 (55) |
| Alterações radiográficas compatíveis | 21 (52,5) |
| Preenchimento de ao menos 4 critérios | 40 (100) |

5.4.9. Classe funcional

Na avaliação basal dos 40 pacientes acompanhados prospectivamente, a maioria foi classificada como classe funcional III (26 pacientes, 65%), segundo a classificação funcional de Hochberg (210), modificada a partir da de Steinbrocker (199). Após 3 anos de acompanhamento, predominou a classe funcional II (18 pacientes, 45%). A classificação funcional dos 40 pacientes em acompanhamento prospectivo, na avaliação basal e após 3 anos está exposta na tabela 23.

Tabela 23

Pacientes com AR inicial avaliados no HUB, segundo classificação funcional (avaliação basal e após 3 anos de acompanhamento, n:40)

| Classe funcional | Avaliação basal n (%) | 3 anos n (%) | p valor |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------|
| I | 0 (0) | 12 (30) | <0,001 |
| II | 7 (17,5) | 18 (45) | <0,001 |
| III | 26 (65) | 7 (17,5) | <0,001 |
| IV | 7 (17,5) | 3 (7,5) | <0,001 |

5.4.10. Questionários de qualidade de vida

Aplicando-se o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, a hipótese de normalidade foi aceita para a diferença entre o valor final e inicial do escore do HAQ e de alguns domínios do SF-36, com exceção dos domínios aspectos emocionais e físicos, saúde mental e vitalidade.

A tabela 24 e as figuras 17 (página 148) e 18 (página 149) mostram os escores obtidos com a aplicação dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36, na avaliação basal e após 3 anos de acompanhamento. A tabela 24 apresenta análises realizadas pelo teste t pareado (amostras de distribuição normal) e pelo teste de Wilcoxon (amostras de distribuição não-normal). O escore do HAQ e da maioria dos domínios do SF-36 (com exceção dos domínios estado geral e vitalidade) apresentaram melhora significativa entre a avaliação basal e após 3 anos.

Tabela 24

Escores dos questionários HAQ e SF-36 dos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB– avaliação basal e após 3 anos- amostras de distribuição normal

| Questionários | Avaliação | | T-Valor | p-Valor |
|-------------------------|------------------------|--------------|---------|---------|
| | Média (desvio- padrão) | | | |
| | Basal | 3 anos | | |
| HAQ | 1,89(0,78) | 0,77(0,64) | 7,49 | <0,0001 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Sociais | 41,87(34,27) | 77,24(26,42) | -5,77 | <0,0001 |
| Dor | 23,00(19,77) | 57,51(23,14) | -7,08 | <0,0001 |
| Estado Geral | 57,35(25,86) | 66,33(23,72) | -1,77 | 0,08 |
| Capacidade Funcional | 23,50(25,32) | 56,28(29,22) | -5,32 | <0,0001 |

RESULTADOS 147

Tabela 24 (continuação)

Escores dos questionários HAQ e SF-36 dos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB– avaliação basal e após 3 anos – amostras de distribuição não-normal

| Questionários | Avaliação | | Teste de Wilcoxon | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|---------------|-------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Basal | 3 anos | | |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 56,00(12,00) | 133,00 | 0,03 |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 66,67(100,00) | 139,50 | <0,0001 |
| Vitalidade | 50,00(15,50) | 50,00(20,00) | 14,00 | 0,08 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 25,00(100,00) | 146,50 | <0,0001 |

O domínio “aspectos sociais” apresentou melhora progressiva durante os 36 meses de seguimento. Os domínios “capacidade funcional”, “limitação por aspectos físicos”, “dor” e “limitação por aspectos emocionais” apresentaram um padrão de evolução muito semelhante entre si: expressiva melhora da média dos escores nos primeiros 3 a 6 meses, com melhora menos marcada do sexto ao trigésimo mês - a partir de então, houve queda na performance desses domínios que mantiveram, no entanto, médias significativamente superiores ao apresentado na avaliação inicial.

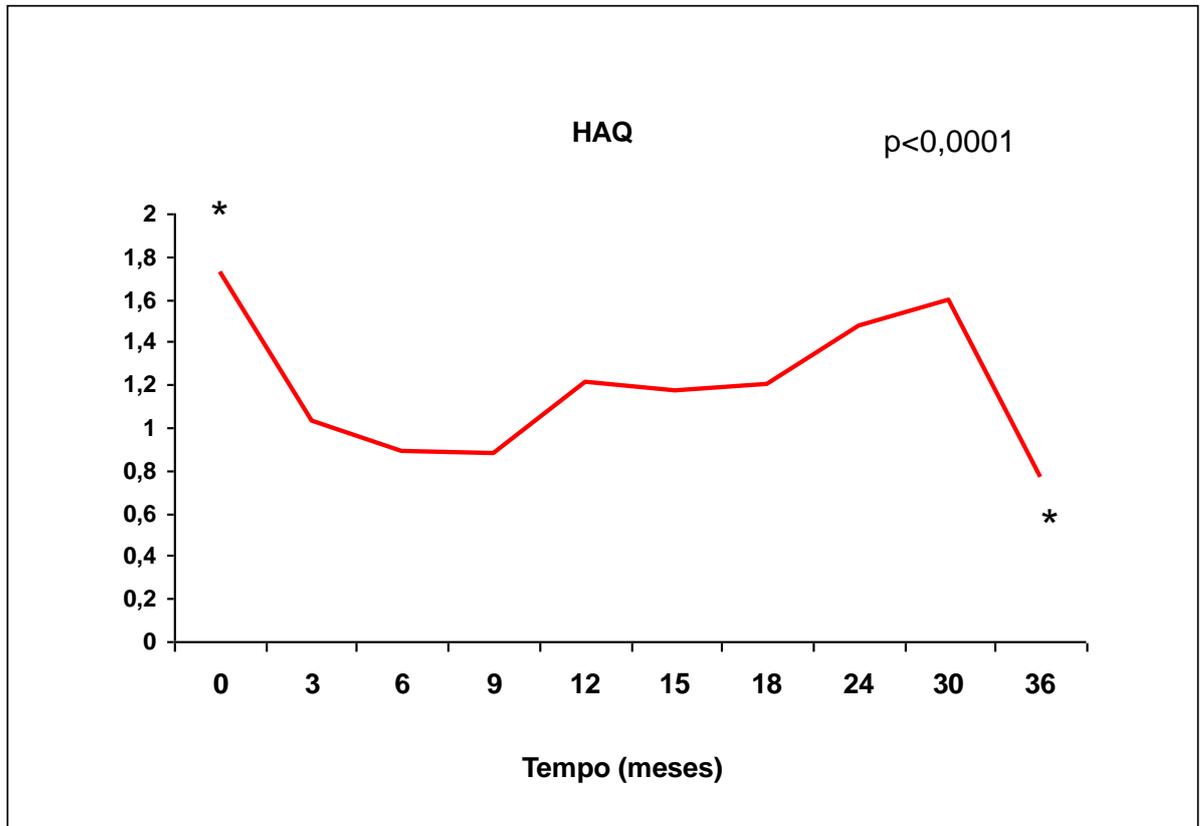


Figura 17: Escore médio do questionário HAQ dos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB por 3 anos

O escore do domínio “saúde mental” apresentou grande melhora nos primeiros 6 meses, com queda acentuada entre o sexto e o décimo segundo mês e melhora progressiva após. Já os domínios “estado geral” e “vitalidade” apresentaram grandes flutuações dos escores durante os 36 meses de avaliação, com períodos de melhora seguidos por expressivas pioras – ao final do terceiro ano, não houve melhora significativa em relação à avaliação inicial.

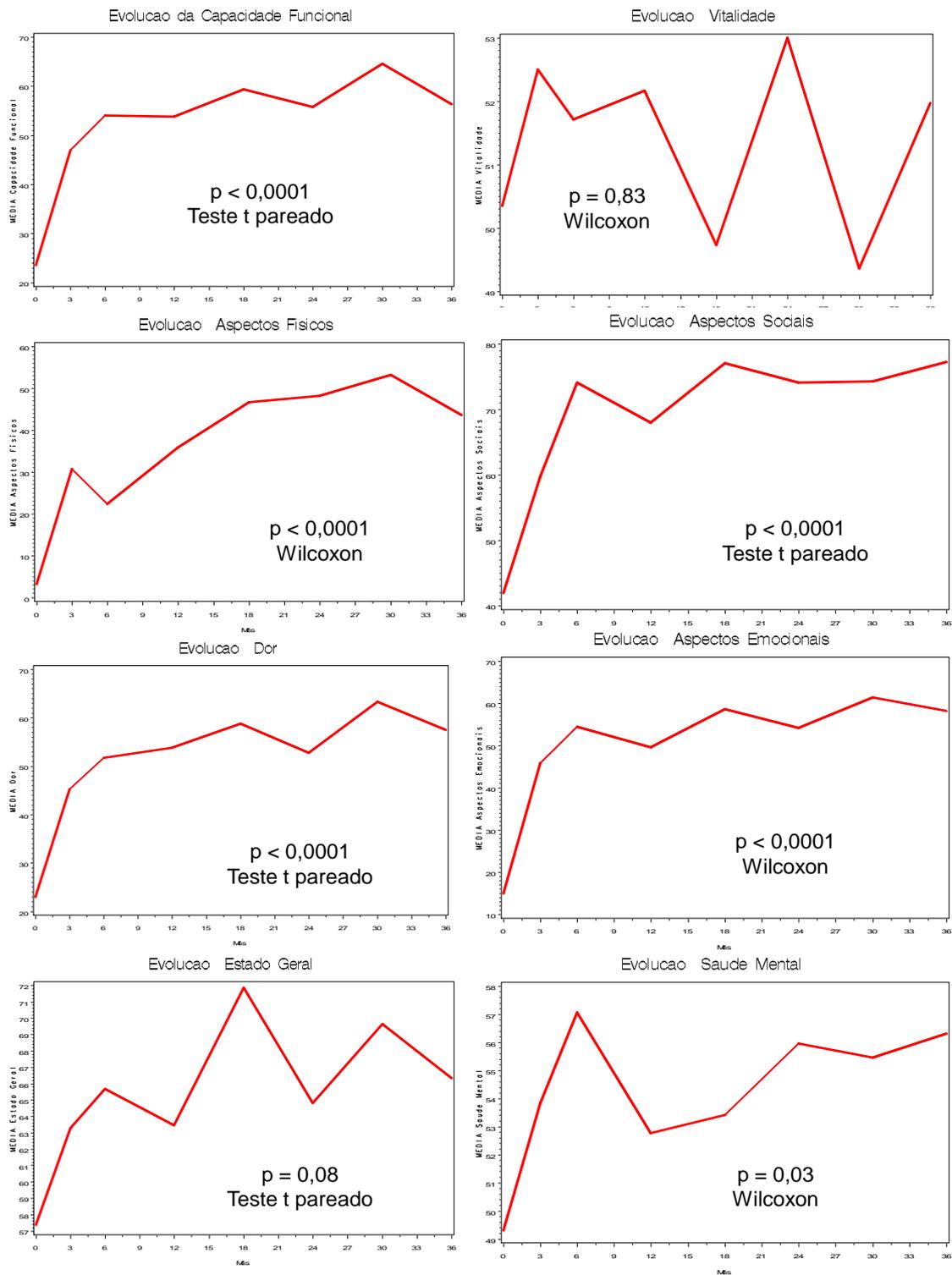


Figura 18: Escores (médias- teste t pareado e medianas- Wilcoxon) dos domínios do questionário SF-36 referentes aos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento prospectivo no HUB por 3 anos

5.4.11. Esquemas terapêuticos

Na avaliação inicial, os 40 pacientes vinham em uso de anti-inflamatórios não esteroidais e 2 deles (5%) utilizavam prednisona em dose inferior a 10 mg/dia (tempo médio de uso de $14,6 \pm 2,4$ semanas).

Após a avaliação inicial, 37 pacientes (92,5%) iniciaram o uso de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana) e hidroxicloroquina (400 mg/dia) e 1 indivíduo (2,5%) iniciou o uso isolado de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana), por se recusar a receber hidroxicloroquina. Dois pacientes (5%), com manifestações pulmonares, receberam prescrição de ciclofosfamida (0,8 e 1 g/m² de superfície corporal) e metilprednisolona (1 g) em pulsos mensais. Os 2 pacientes com vasculite cutânea utilizaram, além de DMARD, prednisona na dose inicial de 40 mg/dia.

Os esquemas terapêuticos utilizados após 3 anos estão sumarizados na figura 19 (página 151).

Após 3 anos de acompanhamento, 8 pacientes (20%) mantinham o uso da terapêutica inicialmente prescrita - hidroxicloroquina (dose média de 400 mg/dia) e metotrexato (dose média de 20,5 mg/semana).

Vinte e três indivíduos (57,5%) utilizavam um esquema de DMARD não biológicos diferente do inicialmente prescrito. Um paciente fazia uso de metotrexato (15 mg/semana), hidroxicloroquina (400 mg/dia) e leflunomida (20 mg/dia); 6 outros estavam usando metotrexato (dose média de 18, 5 mg/semana) e leflunomida (20 mg/dia); 3 utilizando metotrexato (dose média de 12,5

RESULTADOS 151

mg/semana), hidroxiclороquina (400 mg/dia) e sulfassalazina (dose média de 1 g/dia); 9 em monoterapia com leflunomida (20 mg/dia) e um paciente em uso de leflunomida (20 mg/dia) e ciclosporina (100 mg/dia).

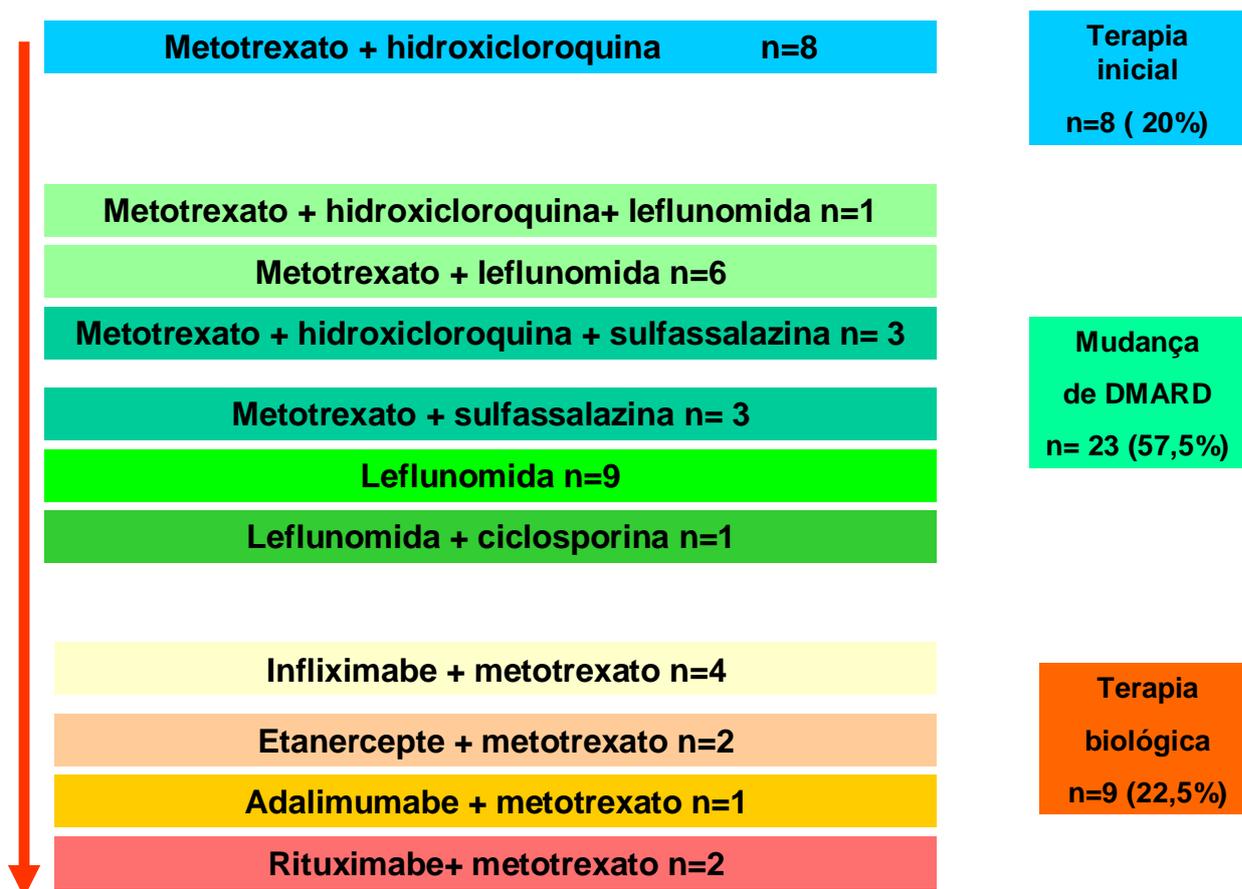


Figura 19: Esquemas terapêuticos utilizados pelos 40 pacientes com diagnóstico de AR inicial após 3 anos de acompanhamento

Nove pacientes (22,5%) faziam uso de algum fármaco modificador da resposta biológica, em combinação com metotrexato. Quatro pacientes estavam em uso de infliximabe (dose média de 4,8 mg/kg/dose – intervalo médio de tempo

entre as infusões na fase de manutenção de 7,8 semanas) e metotrexato (dose média de 12,5 mg/semana). O infliximabe foi prescrito em média 46 (\pm 16) semanas após o diagnóstico e início da terapêutica com metotrexato, e após falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos a três outros esquemas. Dois pacientes estavam em uso de etanercepte (50 mg/semana) e metotrexato (ambos em uso de 10 mg/semana) – em um dos pacientes, o etanercepte foi iniciado após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros dois esquemas terapêuticos (etanercepte como primeira medicação biológica prescrita), e no outro caso, o etanercepte foi prescrito após 54 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas, incluindo infliximabe (etanercepte como segunda medicação biológica). Um paciente fazia uso de adalimumabe (40 mg a cada 15 dias) e metotrexato (15 mg/semana), prescrito como primeira medicação biológica após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas terapêuticos. Um paciente estava em uso de rituximabe (1 g, duas infusões quinzenais) e metotrexato 10 mg/semana – o primeiro ciclo de rituximabe foi prescrito 61 semanas após o diagnóstico, em decorrência de falha terapêutica a outros quatro esquemas, incluindo infliximabe.

Todos os pacientes em uso de metotrexato utilizavam suplementação com ácido fólico 5 mg/semana.

Ao final dos 3 anos de acompanhamento, 12 (30%) pacientes não haviam feito uso de anti-inflamatórios nos últimos 60 dias antes da consulta, 18 indivíduos (45%) fizeram uso esporádico (menos de uma vez por semana) e 10 (25%) faziam uso regular (mais de uma vez por semana) . Quatro pacientes (10%) ao final dos 3 anos faziam uso de prednisona em dose inferior a 10 mg/dia .

5.5. MARCADORES SOROLÓGICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

5.5.1. Desfecho clínico: remissão

Considerando-se como desfecho clínico a ocorrência de remissão segundo critérios EULAR (DAS 28 < 2,6), avaliou-se se a positividade na avaliação inicial para os marcadores sorológicos estudados (FR, anti-CCP e anti-Sa) e/ou sua variação de título ao longo de 36 meses estaria associada à ocorrência de remissão.

a) Fator reumatóide

a.1) Negatividade para FR na avaliação inicial *versus* ocorrência de remissão

A negatividade para qualquer um dos 3 sorotipos de FR (IgA, IgG e IgM) na avaliação inicial não se associou à ocorrência de remissão na população avaliada (FR IgA - risco relativo: 0,88, IC 95%: 0,64-1,22; FR IgG – risco relativo: 0,91, IC 95%: 0,67-1,26; FR IgM – risco relativo: 0,74, IC 95%: 0,53-1,04).

a.2) Variação dos títulos de FR ao longo do tempo *versus* ocorrência de remissão

Analisou-se o comportamento do FR IgA, IgG e IgM ao longo do tempo nos 2 grupos “ausência de remissão” (pacientes que não atingiram remissão durante o período analisado) *versus* “remissão” (pacientes que atingiram a remissão durante

qualquer momento do acompanhamento). Na figura 20 (página 155), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do log dos diferentes sorotipos de FR por grupo (ausência de remissão *versus* remissão).

Conforme demonstrado na figura 21 (página 156) e nas tabelas 25 (página 157) e 26 (página 158), analisando-se a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log dos 3 isotipos por grupo ao longo do tempo, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa para FR IgA ($p = 0,92$), FR IgG ($p = 0,92$) e FR IgM ($p = 0,91$), evidenciando que as mudanças do log dos 3 isotipos ao longo do tempo foram as mesmas para os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo, mostrando que os valores médios do log dos 3 isotipos não diferiram entre aqueles pacientes que atingiram ou não remissão ($p = 0,21$ para FR IgA, $p = 0,25$ para FR IgG e $p = 0,13$ para FR IgM). O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,83$ para FR IgA, $p = 0,22$ para FR IgG e $p = 0,58$ para FR IgM), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, para os 3 isotipos, entre os pacientes que atingiram ou não remissão.

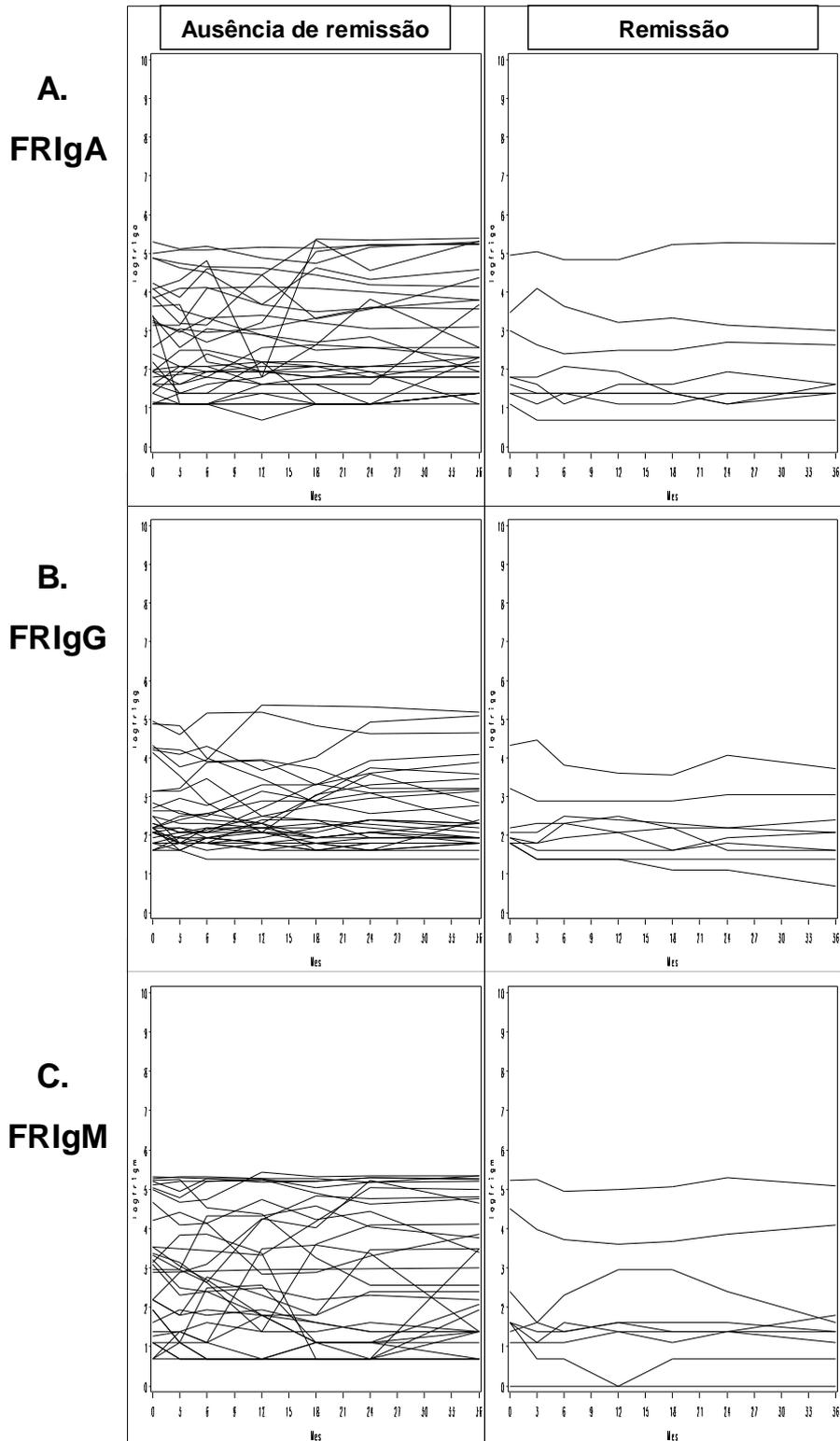


Figura 20: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de remissão versus remissão)

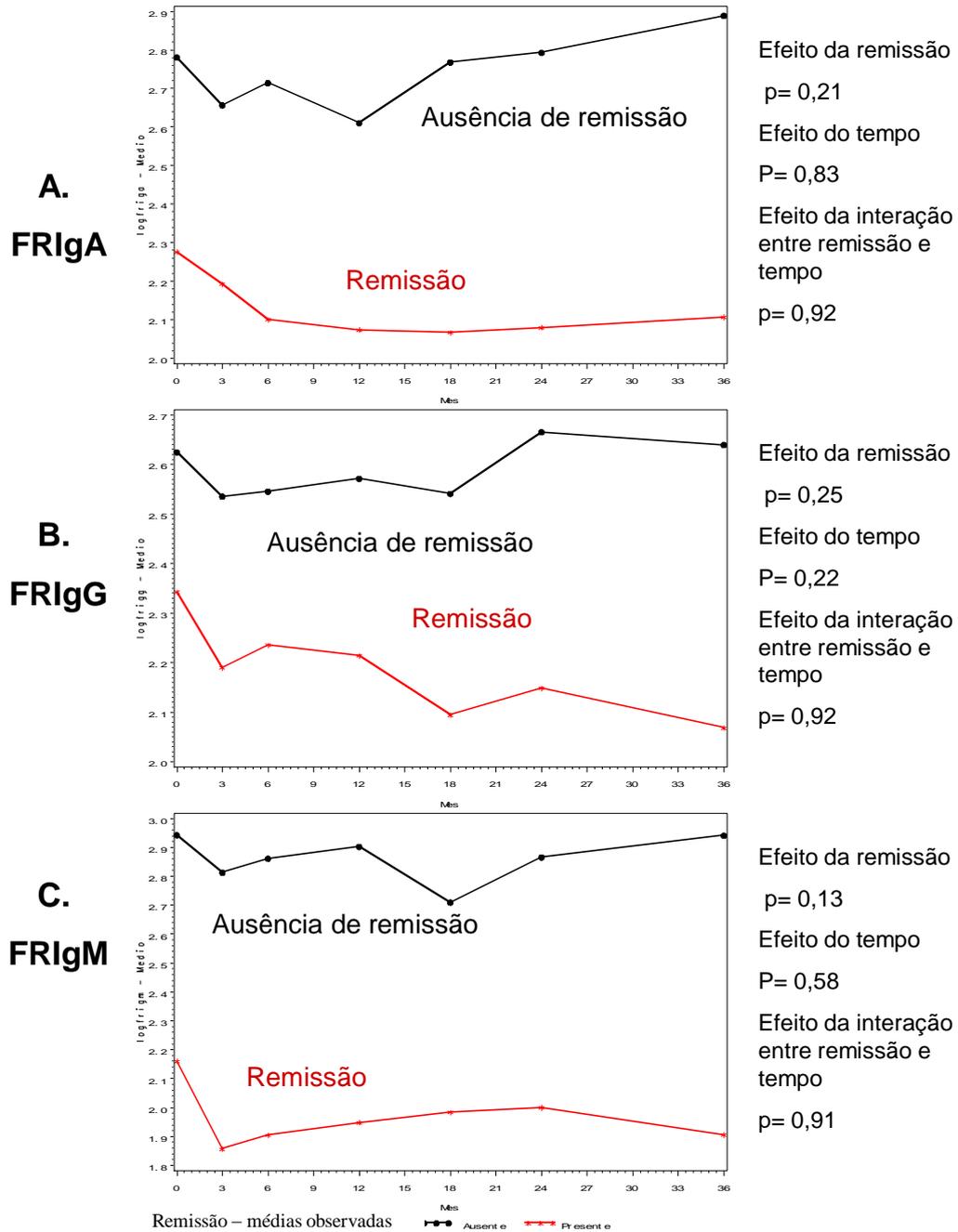


Figura 21: Médias dos logaritmos dos isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de remissão *versus* remissão) ao longo do tempo – 3 anos de acompanhamento

Tabela 25

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ocorrência de remissão pelos critérios EULAR) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos no HUB

| Sorotipo | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-------------------|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 1,59 | 0,21 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,46 | 0,83 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,32 | 0,92 |
| FR IgG | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 1,32 | 0,25 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,37 | 0,22 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,33 | 0,92 |
| FR IgM | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 2,37 | 0,13 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,78 | 0,58 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,35 | 0,91 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 26

Comparação entre médias dos logaritmos dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) IgA por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos no HUB

| Isotipo | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|---------|----------|--------|----------|--------|---------|---------|
| FR IgA | Remissão | 0 | 1 | 229 | 0,98 | 0,32 |
| | | 3 | 1 | 229 | 0,73 | 0,39 |
| | | 6 | 1 | 229 | 1,34 | 0,24 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,11 | 0,29 |
| | | 18 | 1 | 229 | 1,88 | 0,17 |
| | | 24 | 1 | 229 | 1,82 | 0,17 |
| | | 36 | 1 | 229 | 1,46 | 0,17 |
| | | FR IgG | Remissão | 0 | 1 | 229 |
| 3 | 1 | | | 229 | 0,80 | 0,37 |
| 6 | 1 | | | 229 | 0,67 | 0,41 |
| 12 | 1 | | | 229 | 0,95 | 0,33 |
| 18 | 1 | | | 229 | 1,52 | 0,21 |
| 24 | 1 | | | 229 | 1,89 | 0,17 |
| 36 | 1 | | | 229 | 2,43 | 0,12 |
| FR IgM | Remissão | | | 0 | 1 | 229 |
| | | 3 | 1 | 229 | 2,38 | 0,12 |
| | | 6 | 1 | 229 | 2,39 | 0,12 |
| | | 12 | 1 | 229 | 2,37 | 0,12 |
| | | 18 | 1 | 229 | 1,54 | 0,21 |
| | | 24 | 1 | 229 | 1,96 | 0,16 |
| | | 36 | 1 | 229 | 2,79 | 0,09 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Portanto, não houve diferença entre os pacientes que obtiveram ou não remissão pelos critérios EULAR quanto aos valores de FR IgA, FR IgM e FR IgG, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

b) Anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico

b.1) Negatividade para anti-CCP na avaliação inicial *versus* ocorrência de remissão

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para anti-CCP pelas técnicas CCP2, CCP3 e CCP3.1 na avaliação basal se associaria à ocorrência de remissão em qualquer momento durante os 3 anos de acompanhamento. Observou-se que a negatividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, não foi fator preditor da ocorrência de remissão na população avaliada (CCP2 - risco relativo: 0,84, IC 95%: 0,60-1,16; CCP3 – risco relativo: 0,79, IC 95%: 0,55-1,12; CCP3.1 – risco relativo: 0,81, IC 95%: 0,58-1,14).

b.2) Variação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo *versus* ocorrência de remissão

Analisou-se o comportamento dos anti-CCP pelas diferentes técnicas estudadas (CCP2, CCP3 e CCP 3.1) ao longo do tempo (meses) nos 2 grupos: “ausência de remissão” (pacientes que não atingiram a remissão durante o período analisado) *versus* “remissão” (pacientes que atingiram a remissão durante qualquer momento do acompanhamento).

Na figura 22 (página 161), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-CCP por diferentes técnicas, segundo o grupo (ausência de remissão *versus* remissão).

Conforme demonstrado na figura 23 (página 162) e nas tabelas 27 (página 163) e 28 (página 164), analisando-se a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log de anti-CCP pelas 3 técnicas por grupo ao longo do tempo, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa para CCP2 ($p = 0,51$), CCP3 ($p = 0,66$) e CCP3.1 ($p = 0,71$), evidenciando que as mudanças do log do anti-CCP ao longo do tempo, pelas 3 técnicas analisadas, foram as mesmas para os 2 grupos.

Além disso, o efeito do grupo não foi significativo, mostrando que os valores médios do log do anti-CCP não diferiram entre aqueles pacientes que atingiram ou não remissão ($p = 1,39$ para CCP2, $p = 0,09$ para CCP3 e $p = 0,08$ para CCP3.1). O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,93$ para CCP2, $p = 0,91$ para CCP3 e $p = 0,83$ para CCP3.1), mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, para as 3 técnicas analisadas, entre os pacientes que atingiram ou não remissão.

Portanto, não houve diferença entre os pacientes que obtiveram ou não remissão pelos critérios EULAR quanto aos valores de anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1), na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

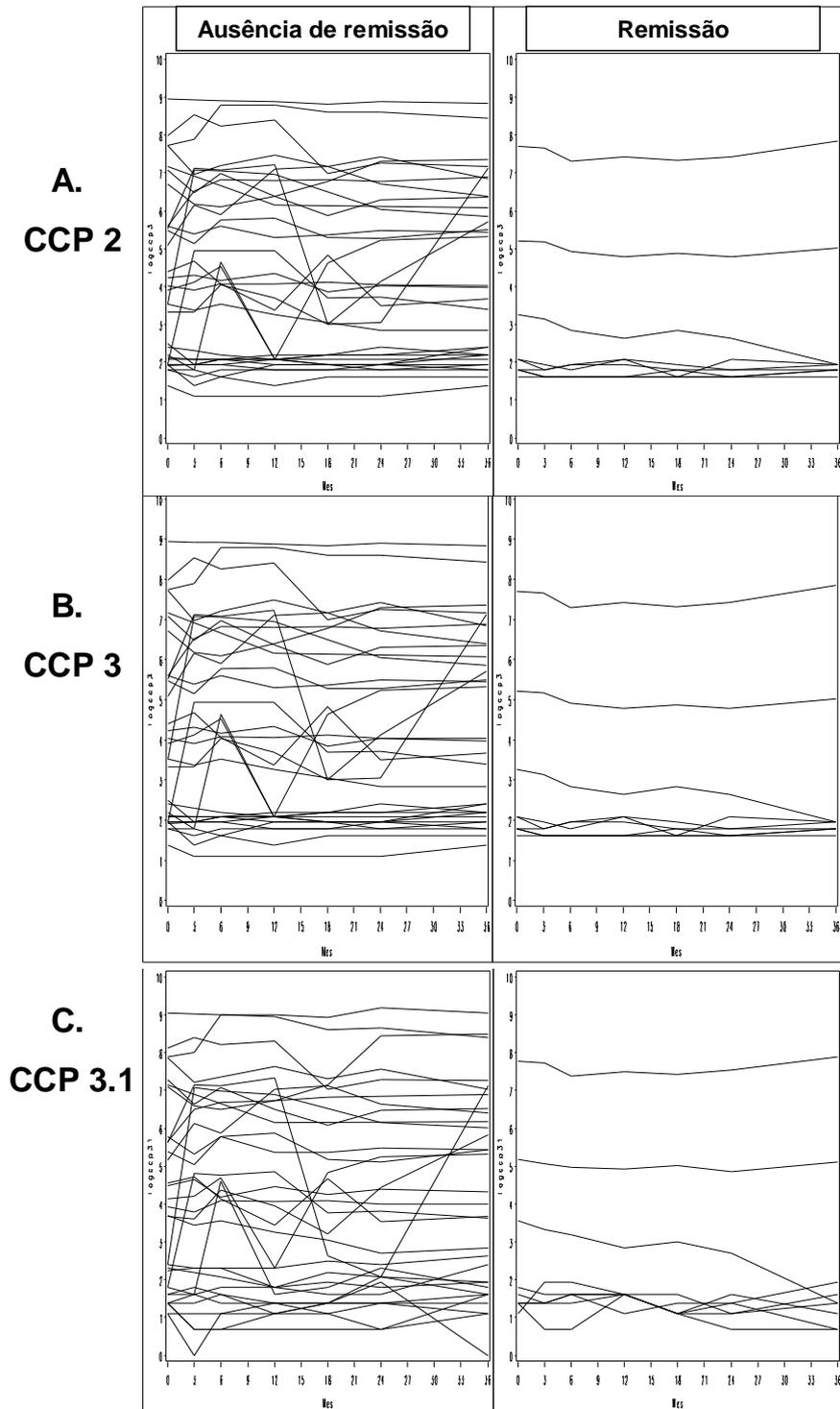


Figura 22: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo de anti-CCP por diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP 3.1), por grupo (ausência de remissão *versus* remissão)

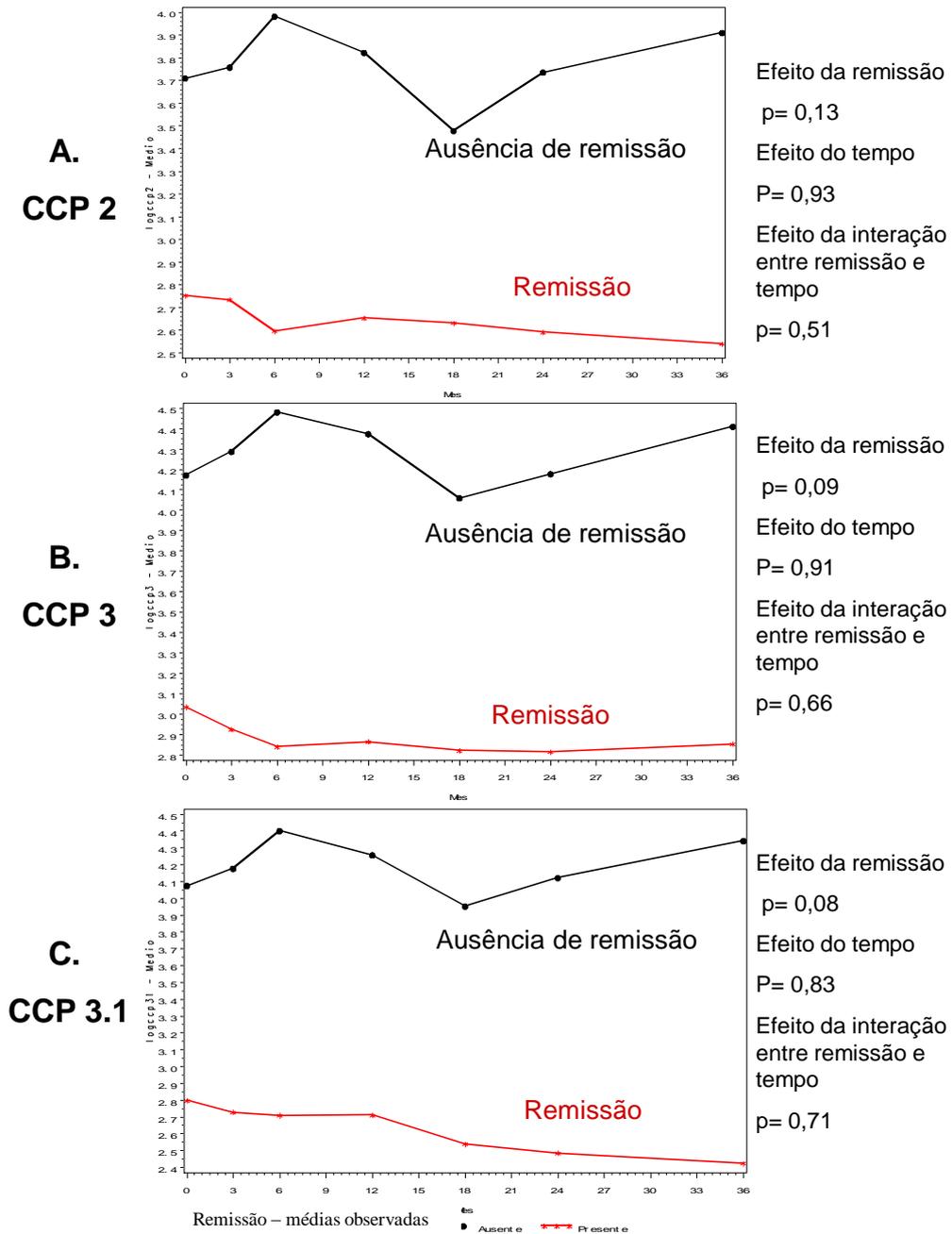


Figura 23: Médias do logaritmos de anti-CCP por diferentes técnicas (CCP 2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ausência de remissão versus remissão) ao longo do tempo – 3 anos de acompanhamento

Tabela 27

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ocorrência de remissão pelos critérios EULAR) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log de anti-CCP por diferentes técnicas (CCP 2, CCP 3 e CCP 3.1) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-------------------|--------|--------|---------|---------|
| CCP 2 | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 2,28 | 0,14 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,31 | 0,93 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,87 | 0,51 |
| CCP 3 | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 2,98 | 0,09 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,34 | 0,91 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,68 | 0,66 |
| CCP 3.1 | | | | | |
| | Remissão | 1 | 39 | 2,37 | 0,08 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,78 | 0,83 |
| | Remissão vs tempo | 6 | 229 | 0,35 | 0,71 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 28

Comparação entre médias do anti-CCP por 3 diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ocorrência ou não de remissão) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|----------|-----|--------|--------|---------|---------|
| CCP2 | Remissão | 0 | 1 | 229 | 1,48 | 0,22 |
| | | 3 | 1 | 229 | 1,76 | 0,18 |
| | | 6 | 1 | 229 | 3,18 | 0,07 |
| | | 12 | 1 | 229 | 2,21 | 0,13 |
| | | 18 | 1 | 229 | 1,46 | 0,22 |
| | | 24 | 1 | 229 | 2,16 | 0,14 |
| | | 36 | 1 | 229 | 3,03 | 0,08 |
| CCP3 | Remissão | 0 | 1 | 229 | 1,73 | 0,18 |
| | | 3 | 1 | 229 | 2,78 | 0,09 |
| | | 6 | 1 | 229 | 3,92 | 0,04 |
| | | 12 | 1 | 229 | 3,06 | 0,08 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,51 | 0,11 |
| | | 24 | 1 | 229 | 2,73 | 0,09 |
| | | 36 | 1 | 229 | 3,25 | 0,07 |
| CCP3.1 | Remissão | 0 | 1 | 229 | 1,83 | 0,17 |
| | | 3 | 1 | 229 | 2,62 | 0,11 |
| | | 6 | 1 | 229 | 3,48 | 0,06 |
| | | 12 | 1 | 229 | 2,68 | 0,10 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,68 | 0,10 |
| | | 24 | 1 | 229 | 3,25 | 0,07 |
| | | 36 | 1 | 229 | 4,12 | 0,04 |

Teste of effect slices

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

c) Anticorpos anti-vimentina citrulinada

c.1) Negatividade para anti-Sa na avaliação inicial *versus* ocorrência de remissão

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para anti-Sa na avaliação basal se associaria à ocorrência de remissão em qualquer momento durante os 3 anos de acompanhamento. Observou-se que a negatividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator preditor para a ocorrência de remissão na população avaliada (risco relativo: 0,92, IC 95%: 0,62-1,38).

c.2) Variação dos títulos de anti-Sa ao longo do tempo *versus* ocorrência de remissão

Analisou-se o comportamento dos anti-Sa ao longo do tempo (meses) nos dois grupos “ausência de remissão” (pacientes que não atingiram a remissão durante o período analisado) *versus* “remissão” (pacientes que atingiram a remissão durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 24 (página 166), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-Sa por grupo (ausência de remissão *versus* remissão).

Conforme demonstrado na figura 25 (página 167) e nas tabelas 29 e 30 (página 168), analisando-se a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de anti-Sa por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log de anti-Sa por grupo ao longo do tempo, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,74$),

evidenciando que as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo foram as mesmas para os 2 grupos.

O efeito do grupo não foi significativo, mostrando que os valores médios do log de anti-Sa não diferiram entre aqueles pacientes que atingiram ou não remissão ($p = 0,35$). O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,93$), ou seja, os valores médios de anti-Sa tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, entre os pacientes que atingiram ou não remissão.

Portanto, não houve diferença entre os pacientes que obtiveram ou não remissão pelos critérios EULAR quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Anti-Sa

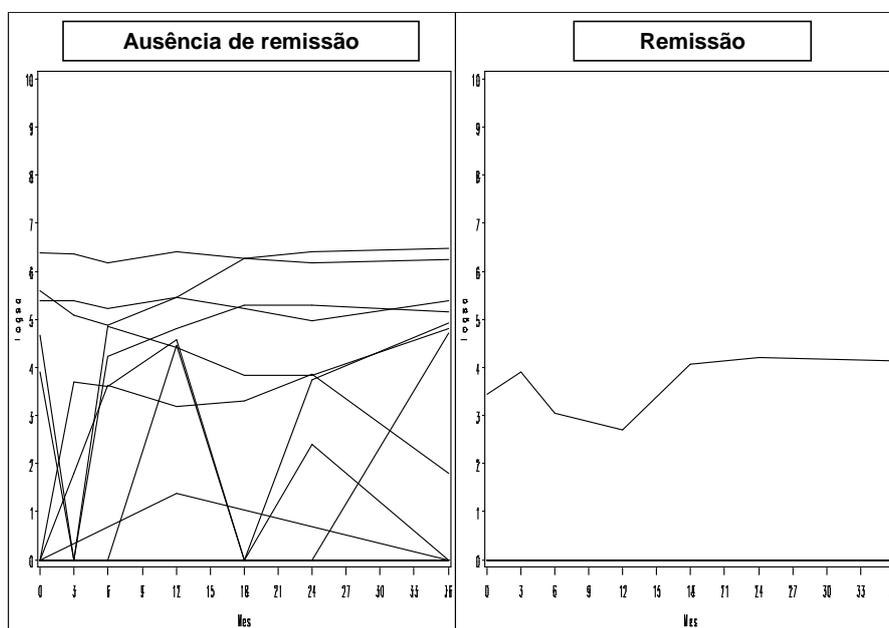


Figura 24: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo para a medida do logaritmo de anti-Sa por grupo (ausência de remissão *versus* remissão)

Anti-Sa

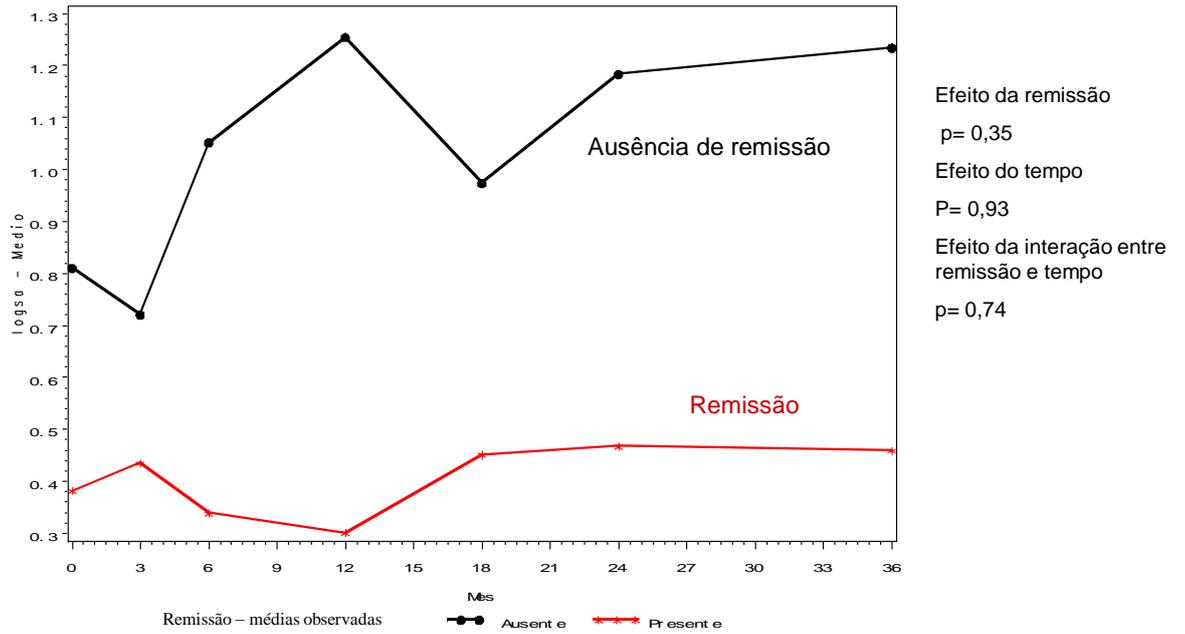


Figura 25 - Médias do logaritmos de anti-Sa por grupo (ausência de remissão versus remissão) ao longo do tempo (3 anos)

Tabela 29

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ocorrência de remissão pelos critérios EULAR) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|-------------------|--------|--------|---------|---------|
| Anti-Sa | | | | |
| Remissão | 1 | 39 | 0,87 | 0,35 |
| Tempo (meses) | 6 | 230 | 0,31 | 0,93 |
| Remissão vs tempo | 6 | 230 | 0,58 | 0,74 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 30

Comparação entre médias de anti-Sa por grupo (ausência de remissão versus remissão) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-Sa | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|---------|----------|-----|--------|--------|---------|---------|
| | Remissão | 0 | 1 | 230 | 0,35 | 0,55 |
| | | 3 | 1 | 230 | 0,14 | 0,71 |
| | | 6 | 1 | 230 | 0,94 | 0,33 |
| | | 12 | 1 | 230 | 1,73 | 0,18 |
| | | 18 | 1 | 230 | 0,50 | 0,48 |
| | | 24 | 1 | 230 | 0,91 | 0,34 |
| | | 36 | 1 | 230 | 1,15 | 0,28 |

Teste of effect slices

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

5.5.2. Desfecho radiográfico: ocorrência de erosões

a) Fator reumatóide

a.1) Positividade para FR na avaliação inicial *versus* ocorrência de erosão radiográfica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para FR IgA, FR IgG e FR IgM na avaliação basal se associaria à ocorrência de erosão radiográfica em qualquer momento durante os 3 anos de acompanhamento.

A positividade para FR IgA e IgG na avaliação inicial não foi fator preditor da ocorrência de erosão radiográfica na população avaliada (FR IgA - risco relativo: 2,6, IC 95%: 0,84-8,10; FR IgG – risco relativo: 2,27, IC 95%: 0,59-8,76). Já a positividade para FR IgM na avaliação basal foi associada à ocorrência de erosões radiográficas. Os pacientes com AR inicial dessa coorte e FR IgM positivo na avaliação inicial apresentaram um risco 5,24 vezes maior de evolução para erosões radiográficas durante o acompanhamento (risco relativo: 5,23, IC 95% : 1,32-20,74).

a.2) Variação dos títulos de FR ao longo do tempo *versus* ocorrência de erosão

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, analisou-se por um modelo de regressão de efeitos mistos o comportamento FR IgA, IgG e IgM ao longo do tempo (meses) nos dois grupos “ausência de erosão” (pacientes que não apresentaram erosões radiográficas durante o período

analisado) *versus* “presença de erosão” (pacientes que apresentaram erosões radiográficas com as características anteriormente detalhadas durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 26 (página 172), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo dos diferentes isotipos de FR por grupo (ausência de erosão *versus* presença de erosão). A figura 27 (página 173) e as tabelas 31 (página 174) e 32 (página 175) ilustram a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log de FR IgA, FR IgG e FR IgM por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo.

Para FR IgA, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,47$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgA ao longo do tempo foram as mesmas entre os dois grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,0003$), mostrando que os valores médios do log de FR IgA diferiram entre os dois grupos. Na figura 27 (página 173), percebemos que os valores médios do log de FR IgA, para o grupo “presença de erosão” foram superiores ao do grupo “ausência de erosão” e essa superioridade tendeu a ser constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,37$), mostrando que os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo. Observa-se, portanto, que os grupos “presença” e “ausência” de erosões radiográficas diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgA, ao longo do tempo ($p < 0,001$ para todos os tempos)- os níveis médios do log de FR IgA para o grupo “presença de erosões” foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de FR IgA do grupo “ausência” de erosões”.

No caso de FR IgG, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,86$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgG ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. O efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,08$) mostrando que os valores médios do log de FR IgG não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,10$), ou seja, os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo em ambos os grupos. Assim, os grupos “presença” ou “ausência” de erosões não diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgG, ao longo do tempo.

Quanto ao FR IgM, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,95$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgM ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,004$), ou seja, os valores médios do log de FR IgM diferiram entre os 2 grupos. Na figura 27 (página 173), percebemos que os valores médios do log de FR IgM, para o grupo “presença de erosões” foram superiores ao do grupo “ausência de erosões” e a superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,43$), e os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo. Ou seja, os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgM, ao longo do tempo ($p < 0,001$ para todos os tempos).

A análise de regressão de efeitos mistos sugere que, embora tanto pacientes com quanto sem erosões radiográficas tenham apresentado comportamentos parecidos ao longo do tempo (quanto às variações de FR IgM), os níveis médios do log de FR IgM para o grupo “erosão presente” foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de FR IgM do grupo “erosão ausente”.

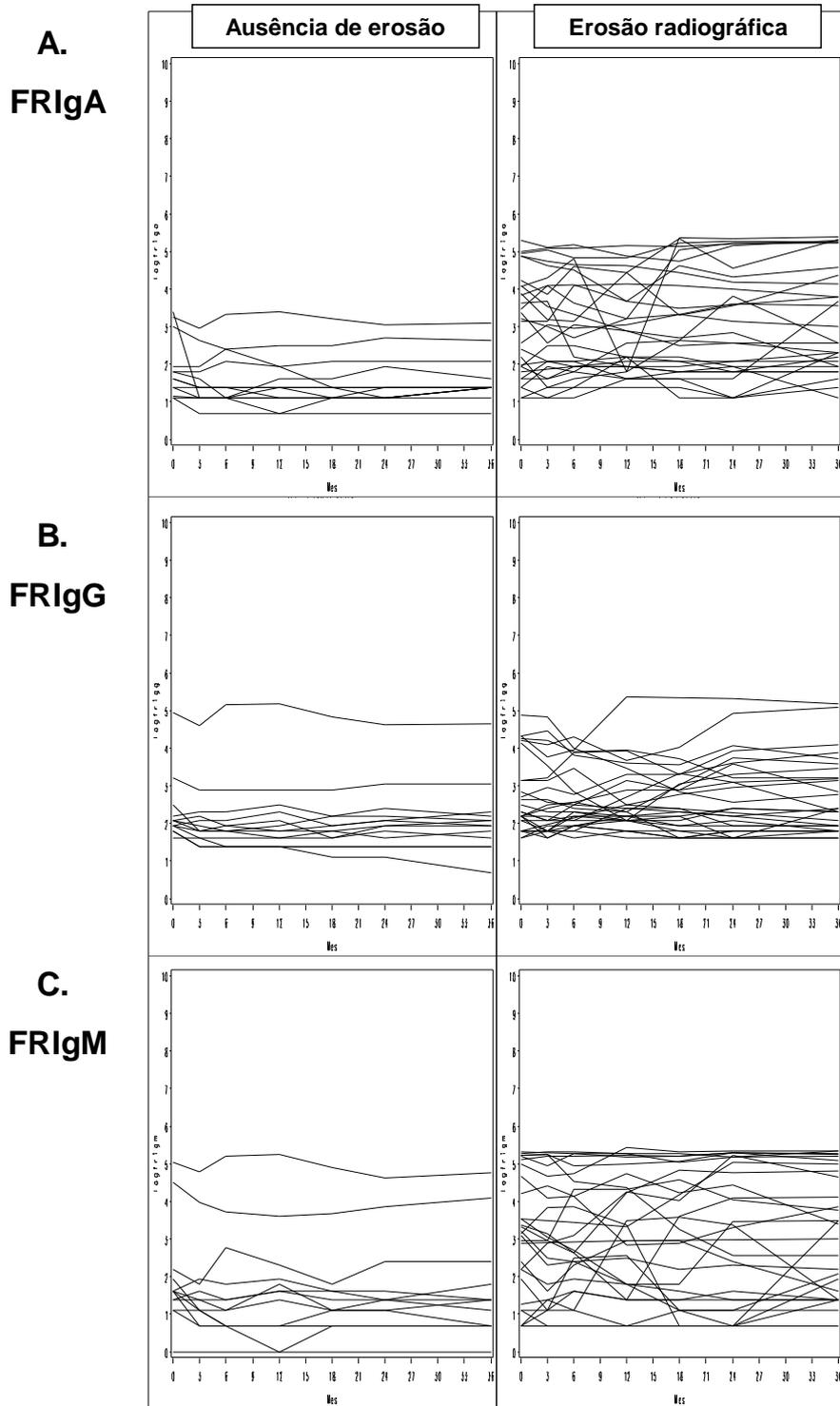


Figura 26: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de erosão versus erosão radiográfica)

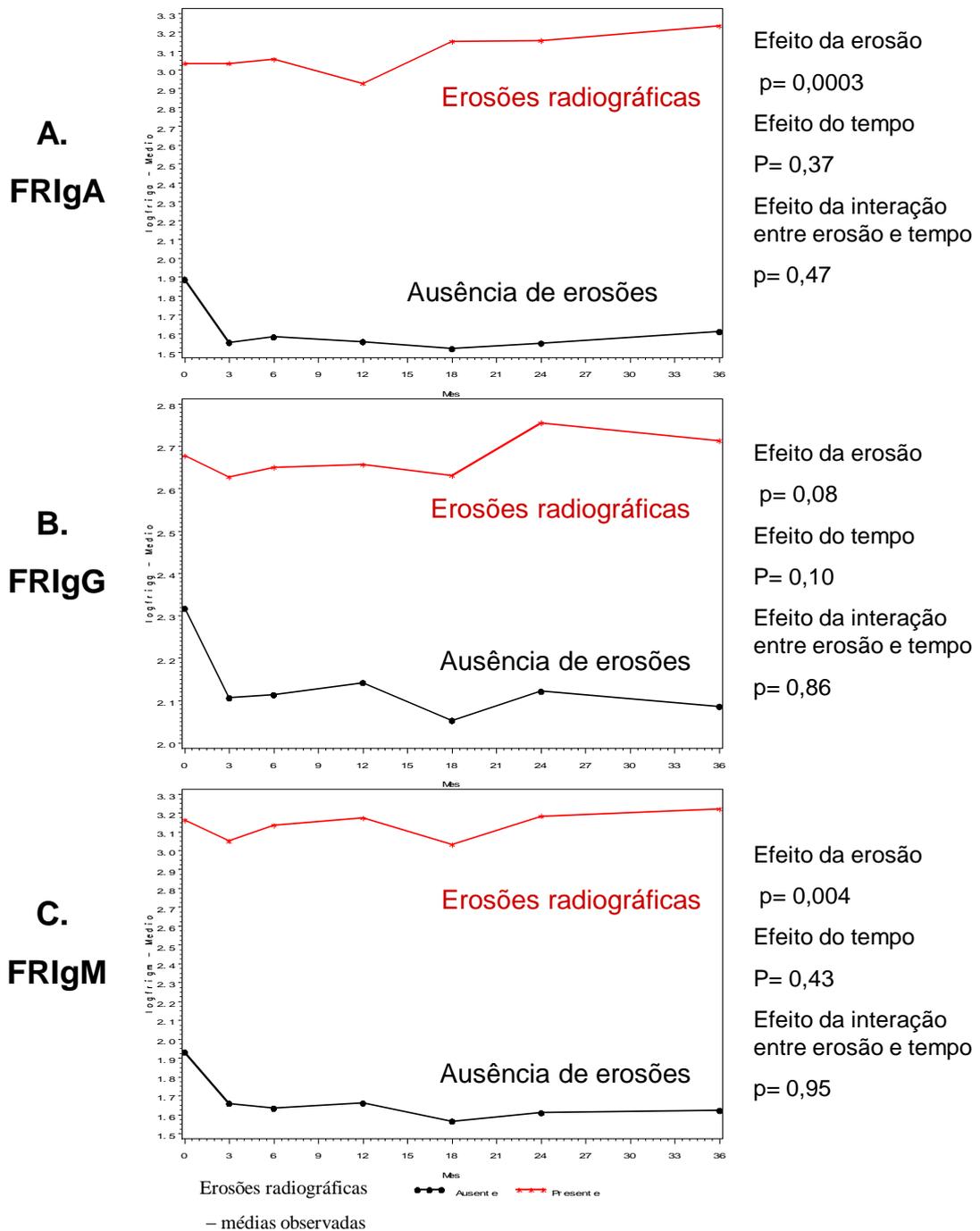


Figura 27: Médias do logaritmos dos sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de erosão versus erosão radiográfica) ao longo do tempo (3 anos)

Tabela 31

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Sorotipo | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-----------------|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 15,44 | 0,0003 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,08 | 0,37 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,94 | 0,47 |
| FR IgG | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 3,05 | 0,08 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,76 | 0,10 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,43 | 0,86 |
| FR IgM | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 9,17 | 0,004 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,99 | 0,43 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,26 | 0,95 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 32

Comparação entre médias dos logaritmos dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Sorotipo | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | Erosão | 0 | 1 | 229 | 8,21 | 0,004 |
| | | 3 | 1 | 229 | 12,92 | 0,0004 |
| | | 6 | 1 | 229 | 12,87 | 0,0004 |
| | | 12 | 1 | 229 | 11,72 | 0,0007 |
| | | 18 | 1 | 229 | 16,02 | <0,0001 |
| | | 24 | 1 | 229 | 15,29 | 0,0001 |
| | | 36 | 1 | 229 | 16,41 | <0,0001 |
| | | FR IgG | Erosão | 0 | 1 | 229 |
| 3 | 1 | | | 229 | 2,39 | 0,12 |
| 6 | 1 | | | 229 | 2,64 | 0,10 |
| 12 | 1 | | | 229 | 2,57 | 0,11 |
| 18 | 1 | | | 229 | 3,23 | 0,07 |
| 24 | 1 | | | 229 | 3,68 | 0,05 |
| 36 | 1 | | | 229 | 3,82 | 0,05 |
| FR IgM | Erosão | | | 0 | 1 | 229 |
| | | 3 | 1 | 229 | 7,16 | 0,008 |
| | | 6 | 1 | 229 | 8,35 | 0,004 |
| | | 12 | 1 | 229 | 8,58 | 0,003 |
| | | 18 | 1 | 229 | 8,39 | 0,004 |
| | | 24 | 1 | 229 | 9,19 | 0,002 |
| | | 36 | 1 | 229 | 9,32 | 0,003 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

b) Anti-CCP

b.1) Positividade para anti-CCP na avaliação inicial *versus* ocorrência de erosão radiográfica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes, avaliou-se se a positividade ou não para anti-CCP pelas técnicas CCP2, CCP3 e CCP3.1 na avaliação basal se associaria à ocorrência de erosões radiográficas em qualquer momento durante os 3 anos de acompanhamento. A positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, foi fator de risco para ocorrência de erosão radiográfica (CCP2 - risco relativo: 11,42, IC_{95%}: 1,63-80,00; CCP3 – risco relativo: 13,89, IC_{95%}: 1,98-97,21; CCP3.1 – risco relativo: 12,6, IC_{95%}: 1,80-88,20).

b.2) Variação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo *versus* ocorrência de erosão radiográfica

Analisou-se por regressão de efeitos mistos o comportamento do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP 3.1) ao longo do tempo (meses) nos dois grupos “ausência de erosão” (pacientes que não apresentaram erosões radiográficas durante o período analisado) *versus* “presença de erosão” (pacientes que apresentaram erosões radiográficas com as características anteriormente detalhadas durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 28 (página 179), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-CCP por diferentes técnicas por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica).

A figura 29 (página 180) e as tabelas 33 e 34 (páginas 181 e 182) ilustram a significância dos efeitos de tempo, grupo e interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo.

Para CCP2, a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,52$): as mudanças do log de CCP2 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. O efeito do grupo foi significativo ($p < 0,0001$): os valores médios do log de CCP2 diferiram entre os 2 grupos. Na figura 29 (página 180), os valores médios do log de CCP2 para o grupo “presença de erosão” foram superiores ao do grupo “ausência de erosão” e a superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,66$), e os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP2 por grupo ao longo do tempo demonstrou que em todos os tempos os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de CCP2 ($p < 0,001$ em todos os tempos). Portanto, os 2 grupos apresentam comportamentos parecidos ao longo do tempo, mas os níveis médios do log de CCP2 para o grupo que apresentou erosões radiográficas foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP2 do grupo que não apresentou erosões durante o acompanhamento.

No caso de CCP3, a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,44$): as mudanças do log de CCP3 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. O efeito do grupo foi significativo ($p < 0,0001$) mostrando que os valores médios do log de CCP3 diferiram entre os 2 grupos. Na figura 29 (página 180) percebemos que os valores médios do log de CCP3, para o grupo “presença

de erosões”, foram superiores ao do grupo “ausência de erosões” e essa superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,72$) mostrando que os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP3 por grupo ao longo do tempo demonstrou que, em todos os tempos, os grupos diferiram entre si quanto as médias do log de CCP3 ($p < 0,001$ para todos os tempos). Dessa forma, embora os 2 grupos tenham apresentado comportamentos parecidos ao longo do tempo, os níveis médios do log de CCP3 para o grupo com erosões foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP3 do grupo sem erosões.

Quanto ao CCP3.1, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,75$): as mudanças do log de CCP3.1 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. O efeito do grupo foi significativo ($p < 0,0001$), mostrando que os valores médios do log de CCP3.1 diferiram entre os 2 grupos. Conforme demonstrado na figura 29 (página 180), os valores médios do log de CCP3.1, para o grupo “erosão presente” foram superiores ao do grupo “erosão ausente” e essa superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,71$), mostrando que os valores médios permaneceram constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP3.1 por grupo ao longo do tempo demonstrou que, em todos os tempos, os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de CCP3.1 ($p < 0,001$ para todos os tempos). Portanto, os 2 grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de CCP3.1 para o grupo com erosões foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP3.1 do grupo sem erosões radiográficas.

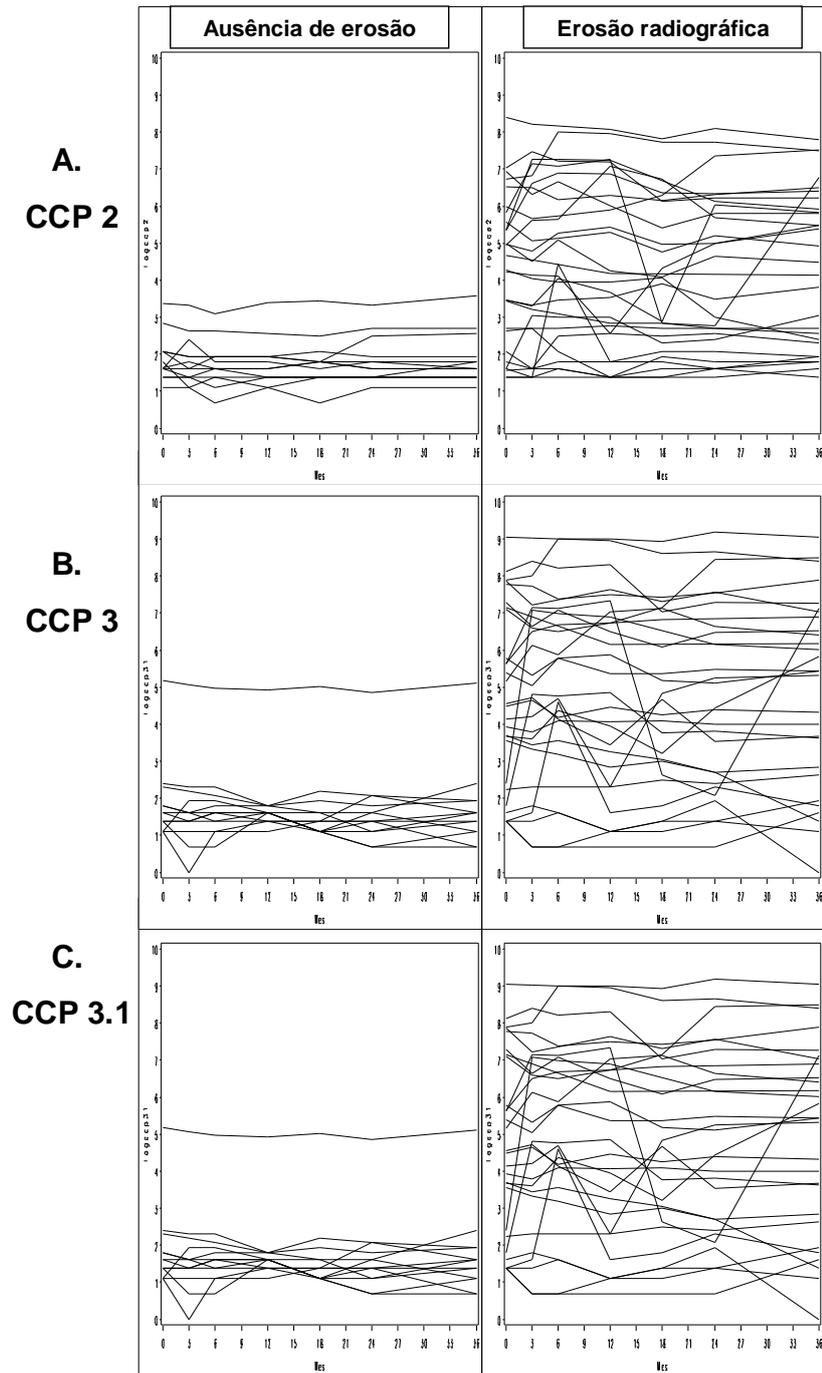


Figura 28: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo de anti-CCP por diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ausência de erosão versus erosão radiográfica)

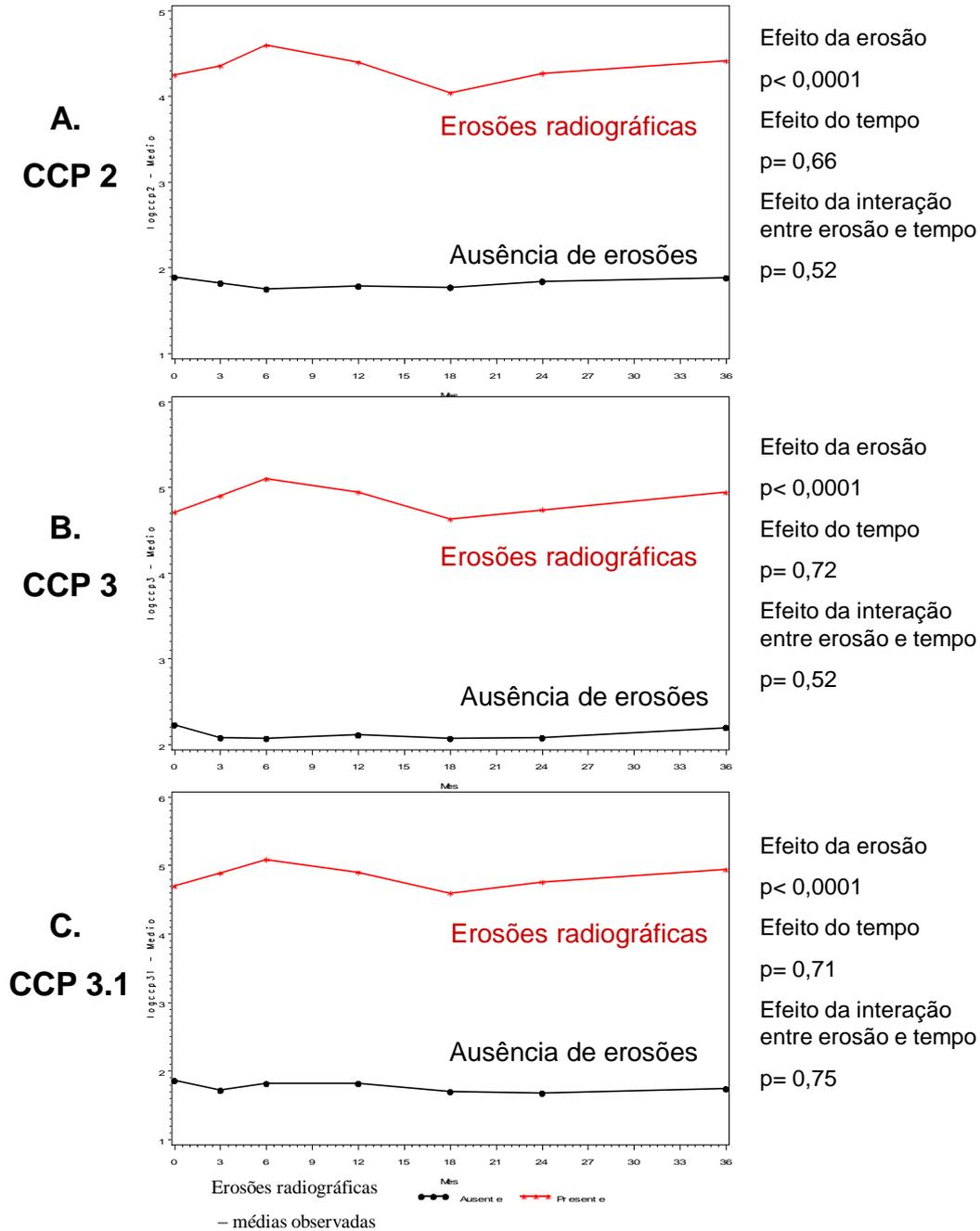


Figura 29: Médias do logaritmos do anti-CCP por três diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ausência de erosão versus erosão radiográfica) ao longo do tempo

Tabela 33

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log do anti-CCP por três diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-----------------|--------|--------|---------|----------|
| CCP2 | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 19,46 | < 0,0001 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,68 | 0,66 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,86 | 0,52 |
| CCP3 | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 18,89 | < 0,0001 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,61 | 0,72 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,97 | 0,44 |
| CCP3.1 | | | | | |
| | Erosão | 1 | 39 | 20,63 | < 0,0001 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,62 | 0,71 |
| | Erosão vs tempo | 6 | 229 | 0,57 | 0,75 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 34

Comparação entre médias do anti-CCP por três diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|--------|-----|--------|--------|---------|---------|
| CCP2 | Erosão | 0 | 1 | 229 | 15,59 | 0,0001 |
| | | 3 | 1 | 229 | 18,05 | <0,0001 |
| | | 6 | 1 | 229 | 22,64 | <0,0001 |
| | | 12 | 1 | 229 | 19,13 | <0,0001 |
| | | 18 | 1 | 229 | 15,44 | <0,0001 |
| | | 24 | 1 | 229 | 16,41 | <0,0001 |
| | | 36 | 1 | 229 | 17,92 | <0,0001 |
| CCP3 | Erosão | 0 | 1 | 229 | 14,09 | 0,0002 |
| | | 3 | 1 | 229 | 19,04 | <0,0001 |
| | | 6 | 1 | 229 | 21,74 | <0,0001 |
| | | 12 | 1 | 229 | 18,37 | <0,0001 |
| | | 18 | 1 | 229 | 16,22 | <0,0001 |
| | | 24 | 1 | 229 | 16,82 | <0,0001 |
| | | 36 | 1 | 229 | 17,22 | <0,0001 |
| CCP3.1 | Erosão | 0 | 1 | 229 | 15,68 | 0,0001 |
| | | 3 | 1 | 229 | 20,37 | <0,0001 |
| | | 6 | 1 | 229 | 21,55 | <0,0001 |
| | | 12 | 1 | 229 | 18,48 | <0,0001 |
| | | 18 | 1 | 229 | 17,55 | <0,0001 |
| | | 24 | 1 | 229 | 19,12 | <0,0001 |
| | | 36 | 1 | 229 | 16,44 | <0,0001 |

Teste de *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

c) Anti-Sa

c.1) Positividade para anti-Sa na avaliação inicial *versus* ocorrência de erosão radiográfica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para anti-Sa na avaliação basal se correlacionaria à ocorrência de erosões radiográficas em qualquer momento durante o acompanhamento. Observou-se que a positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator preditor da ocorrência de erosão radiográfica na população avaliada (risco relativo: 2,05, IC 95%: 0,32 -13,04).

c.2) Variação dos títulos de anti-Sa ao longo do tempo *versus* ocorrência de erosão radiográfica

Analisou-se por regressão de efeitos mistos o comportamento do anti-Sa ao longo do tempo (meses) nos 2 grupos: “ausência de erosão” (pacientes que não apresentaram erosões radiográficas durante o período analisado) *versus* “presença de erosão” (pacientes que apresentaram erosões radiográficas com as características anteriormente detalhadas durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 30 (página 184), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-Sa por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica).

Anti-Sa

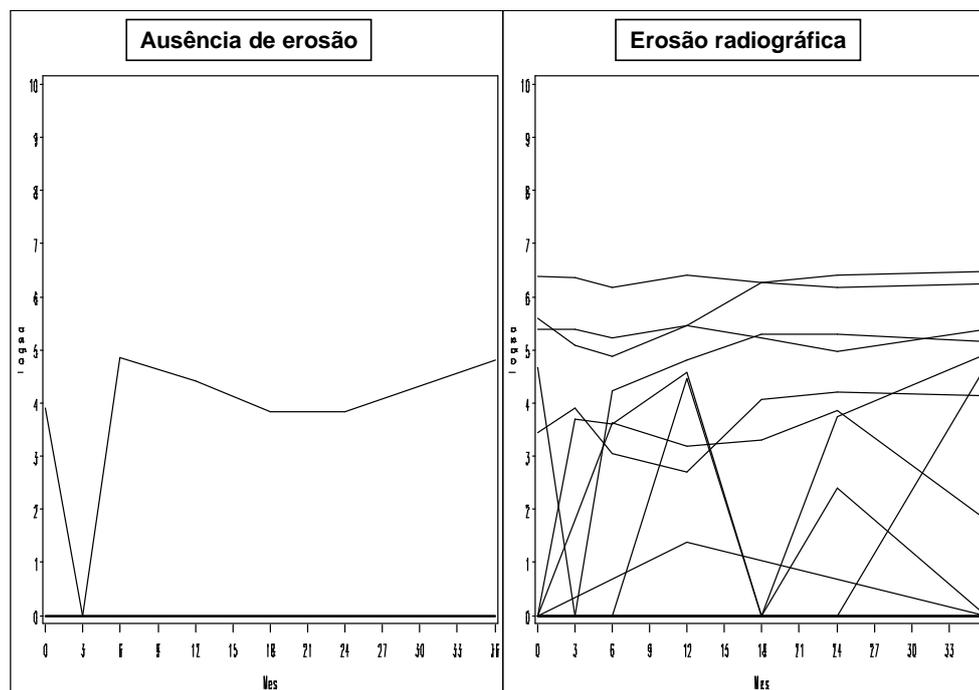


Figura 30: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a média do logaritmo de anti-Sa por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica)

Conforme demonstrado na figura 31 (página 185) e nas tabelas 35 e 36 (página 186), analisando-se a significância dos efeitos de tempo, grupo e interação tempo e grupo, a estimativa das médias de anti-Sa por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log de anti-Sa por grupo ao longo do tempo, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,82$), evidenciando que as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,13$) mostrando que os valores médios do log de anti-Sa não diferiram entre os 2

grupos, como também o efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,45$), mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de anti-Sa por grupo ao longo do tempo demonstrou que, em todos os tempos, os grupos não diferiram entre si quanto às médias do log de anti-Sa ($p > 0,05$ para todos os tempos).

Portanto, pela análise de regressão de efeitos mistos, não houve diferença entre os pacientes que apresentaram ou não erosão radiográfica quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Anti-Sa

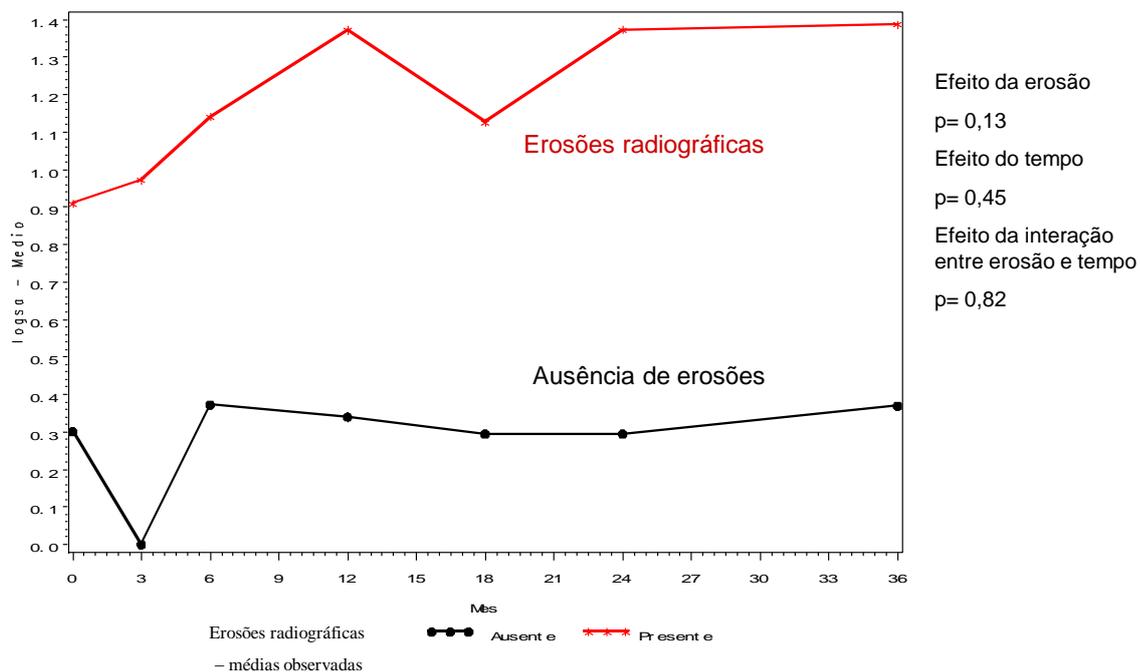


Figura 31: Médias do logaritmos de anti-Sa por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo (3 anos)

Tabela 35

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|-------------------|--------|--------|---------|---------|
| Anti-Sa | | | | |
| Remissão | 1 | 39 | 2,35 | 0,13 |
| Tempo (meses) | 6 | 230 | 0,96 | 0,45 |
| Remissão vs tempo | 6 | 230 | 0,48 | 0,82 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 36

Comparação entre médias de anti-Sa por grupo (ausência de erosão *versus* erosão radiográfica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-Sa | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|---------|--------|-----|--------|--------|---------|---------|
| Erosão | | 0 | 1 | 230 | 0,92 | 0,33 |
| | | 3 | 1 | 230 | 2,22 | 0,13 |
| | | 6 | 1 | 230 | 1,40 | 0,23 |
| | | 12 | 1 | 230 | 2,64 | 0,10 |
| | | 18 | 1 | 230 | 1,64 | 0,20 |
| | | 24 | 1 | 230 | 2,70 | 0,10 |
| | | 36 | 1 | 230 | 2,56 | 0,11 |

Teste *effect slices*

5.5.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia modificadora da resposta biológica

a) Fator reumatóide

a.1) Positividade para FR na avaliação inicial *versus* necessidade de terapia modificadora da resposta biológica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para FR IgA, FR IgG e FR IgM na avaliação basal se associaria à necessidade de terapia modificadora da resposta biológica (terapia biológica) em qualquer momento durante o acompanhamento.

Observou-se que a positividade para qualquer um dos 3 sorotipos de FR na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia biológica na população avaliada (FR IgA - risco relativo: 1,30, IC_{95%}: 0,90-1,87; FR IgG – risco relativo: 1,05, IC_{95%}: 0,72-1,53; FR IgM – risco relativo: 1,07, IC_{95%}: 0,77-1,49).

a.2) Variação dos títulos de FR ao longo do tempo *versus* necessidade de terapia biológica

Analisou-se por um modelo de regressão de efeitos mistos o comportamento do FR IgA, IgG e IgM ao longo do tempo nos dois grupos “ausência de terapia biológica” (pacientes que não receberam terapia modificadora da resposta biológica durante o período analisado) *versus* “terapia biológica” (pacientes que necessitaram de terapia modificadora da resposta

biológica durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 32 (página 190), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do log dos diferentes sorotipos de FR por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica).

Para FR IgA, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,08$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgA ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,04$), mostrando que os valores médios do log de FR IgA diferiram entre os grupos. Do gráfico representado na figura 32 (página 190), percebe-se que os valores médios do log de FR IgA, para o grupo “terapia biológica” tenderam a ser superiores ao do grupo “ausência de terapia biológica” e essa superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,13$), mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de FR IgA por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgA, a partir do 18 mês ($p > 0,05$ até o décimo segundo mês e $p < 0,03$ a partir do décimo oitavo mês). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de FR IgA do grupo que não necessitou, a partir do décimo oitavo mês de acompanhamento.

No caso de FR IgG, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,32$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgG ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,55$), mostrando que os valores médios do log de

FR IgG não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,40$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, em ambos os grupos. A comparação entre médias do log de FR IgG por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos não diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgG, ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

Quanto ao FR IgM, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,70$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgM ao longo do tempo foram as mesmas entre os dois grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,30$), mostrando que os valores médios do log de FR IgM não diferiram entre os dois grupos. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,82$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos dois grupos. A comparação entre médias do log de FR IgM por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos não diferiram entre si quanto as médias do log de FR IgM, ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

A figura 33 (página 191) e as tabelas 37 (página 192) e 38 (página 193) ilustram a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log dos 3 sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) ao longo do tempo.

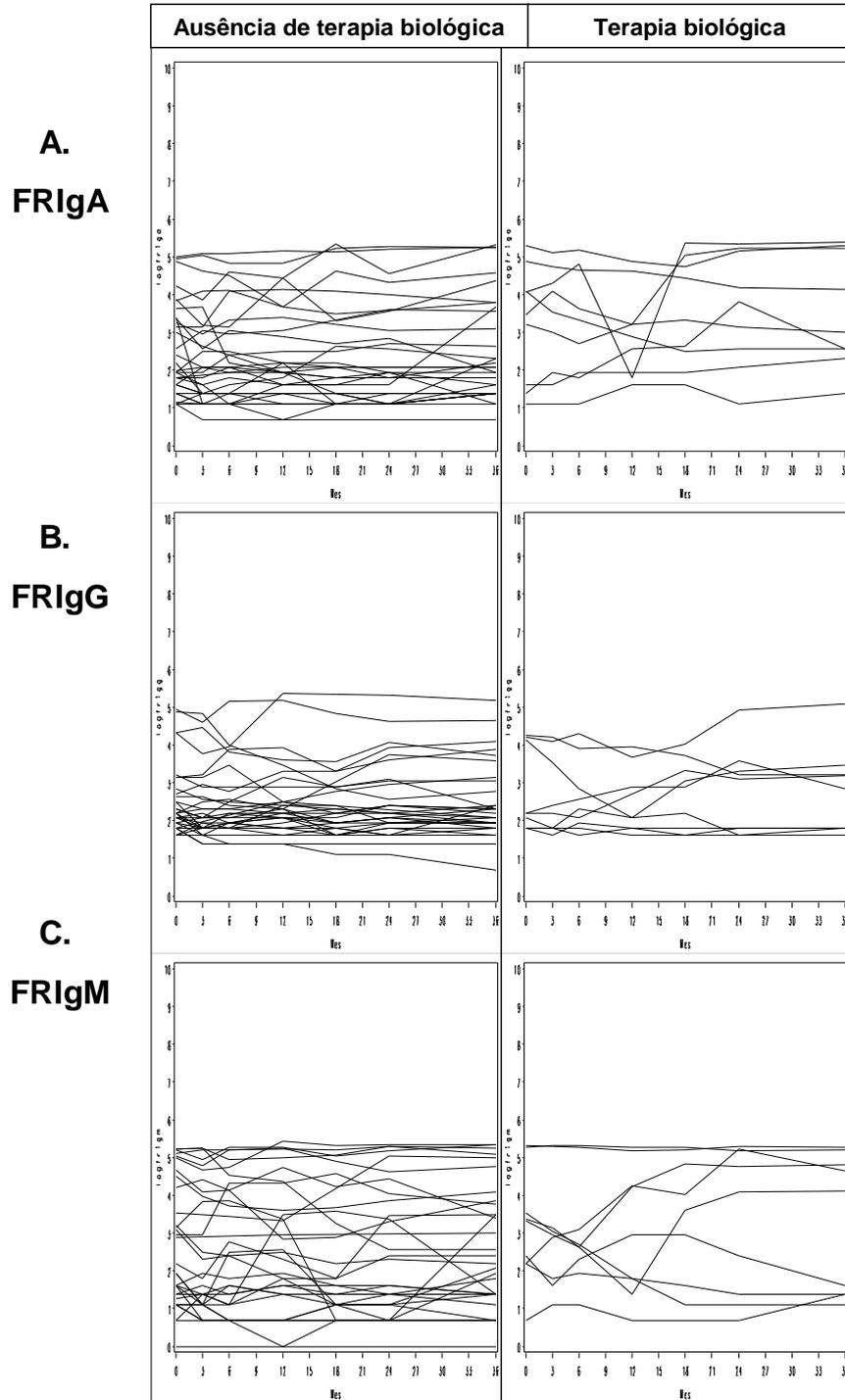


Figura 32: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica)

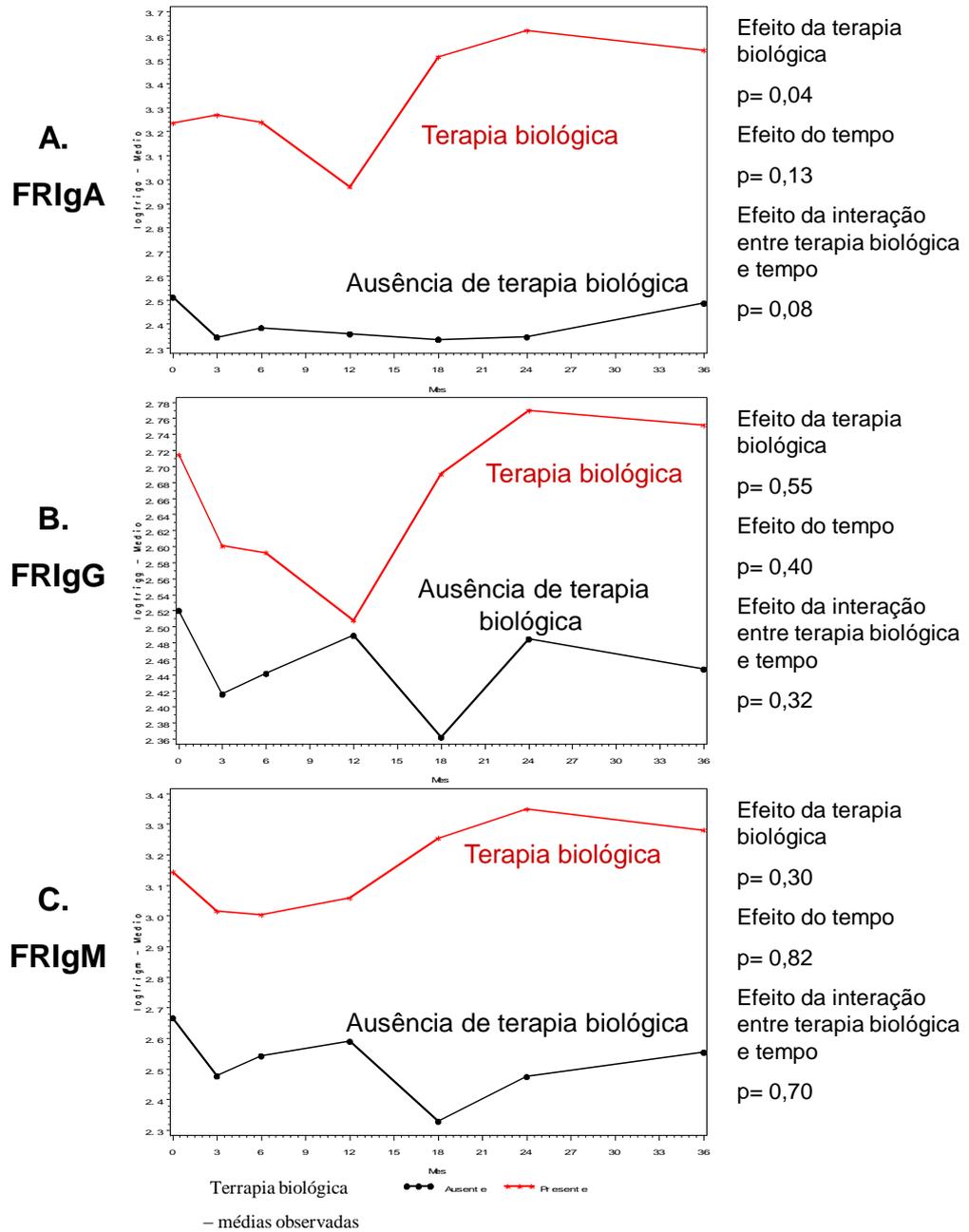


Figura 33: Médias do logaritmos dos sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de terapia biológica versus terapia biológica) ao longo do tempo (3 anos)

Tabela 37

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Sorotipo | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-------------------------------|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 4,12 | 0,04 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,65 | 0,13 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,89 | 0,08 |
| FR IgG | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 0,36 | 0,55 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,04 | 0,40 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,17 | 0,32 |
| FR IgM | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 1,10 | 0,30 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,48 | 0,82 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,63 | 0,70 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 38

Comparação entre médias dos logaritmos dos diferentes sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) IgA por grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica)) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Isotipo | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|---------|-------------------|-----|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 2,12 | 0,14 |
| | | 3 | 1 | 229 | 3,59 | 0,05 |
| | | 6 | 1 | 229 | 3,05 | 0,08 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,51 | 0,21 |
| | | 18 | 1 | 229 | 5,38 | 0,02 |
| | | 24 | 1 | 229 | 6,69 | 0,01 |
| | | 36 | 1 | 229 | 4,47 | 0,03 |
| FR IgG | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 0,27 | 0,60 |
| | | 3 | 1 | 229 | 0,29 | 0,58 |
| | | 6 | 1 | 229 | 0,18 | 0,66 |
| | | 12 | 1 | 229 | 0,00 | 0,96 |
| | | 18 | 1 | 229 | 0,72 | 0,39 |
| | | 24 | 1 | 229 | 0,62 | 0,43 |
| | | 36 | 1 | 229 | 0,67 | 0,41 |
| FR IgM | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 0,58 | 0,44 |
| | | 3 | 1 | 229 | 0,71 | 0,40 |
| | | 6 | 1 | 229 | 0,51 | 0,47 |
| | | 12 | 1 | 229 | 0,56 | 0,45 |
| | | 18 | 1 | 229 | 1,87 | 0,17 |
| | | 24 | 1 | 229 | 1,88 | 0,17 |
| | | 36 | 1 | 229 | 1,34 | 0,24 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

b) Anti-CCP

b.1) Positividade para anti-CCP na avaliação inicial *versus* necessidade de terapia modificadora da resposta biológica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para anti-CCP pelas técnicas CCP2, CCP3 e CCP3.1 na avaliação basal se associaria à necessidade de terapia biológica em qualquer momento durante o acompanhamento. Observou-se que a positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, não foi fator preditor da necessidade de terapia biológica na população avaliada (CCP2 - risco relativo: 1,39, IC 95%: 0,98-1,97; CCP3 – risco relativo: 1,31, IC 95%: 0,94-1,81; CCP3.1 – risco relativo: 1,35, IC 95% : 0,96-1,88).

b.2) Variação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo *versus* necessidade de terapia biológica

Analisou-se por regressão de efeitos mistos o comportamento do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP 3.1) ao longo do tempo (meses) nos dois grupos “ausência de terapia biológica” (pacientes que não necessitaram de terapia biológica durante o período analisado) *versus* “terapia biológica” (pacientes que fizeram uso de terapia biológica durante qualquer momento do acompanhamento).

Na figura 34 (página 197), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-CCP por diferentes técnicas por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica).

A figura 35 (página 198) e as tabelas 39 e 40 (páginas 199 e 200) ilustram a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de log por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log do anti-CCP por 3 diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CC3.1) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo.

Para CCP2, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,63$), evidenciando que as mudanças do log de CCP2 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,03$), mostrando que os valores médios do log de CCP2 diferiram entre os grupos. Na figura 35 (página 198), percebemos que os valores médios do log de CCP2 para o grupo “terapia biológica” tenderam a ser superiores ao do grupo que não necessitou de biológicos, e essa superioridade tendeu a ser constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,24$) mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de CCP2 por grupo ao longo do tempo mostrou que, a menos dos tempos inicial e final que foram marginalmente significativos ($p = 0,05$ na avaliação basal e aos 36 meses), nos outros tempos, os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de CCP2 ($p < 0,05$ para todos os demais tempos). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de CCP2 para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP2 do grupo que não fez uso desse tipo de medicação.

No caso de CCP3, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,35$), evidenciando que as mudanças do log de CCP3 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,14$), mostrando que os valores médios do log de CCP3 não diferiram entre os grupos. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,32$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP3 por grupo ao longo do tempo demonstrou que os valores médios do log de CCP3 não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

Quanto ao CCP3.1, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,46$), evidenciando que as mudanças do log de CCP31 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,13$) mostrando que os valores médios do log de CCP31 não diferiram entre os grupos. O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,40$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos dois grupos. A comparação entre médias do log de CCP31 por grupo ao longo do tempo mostrou que os valores médios do log de CCP3.1 não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

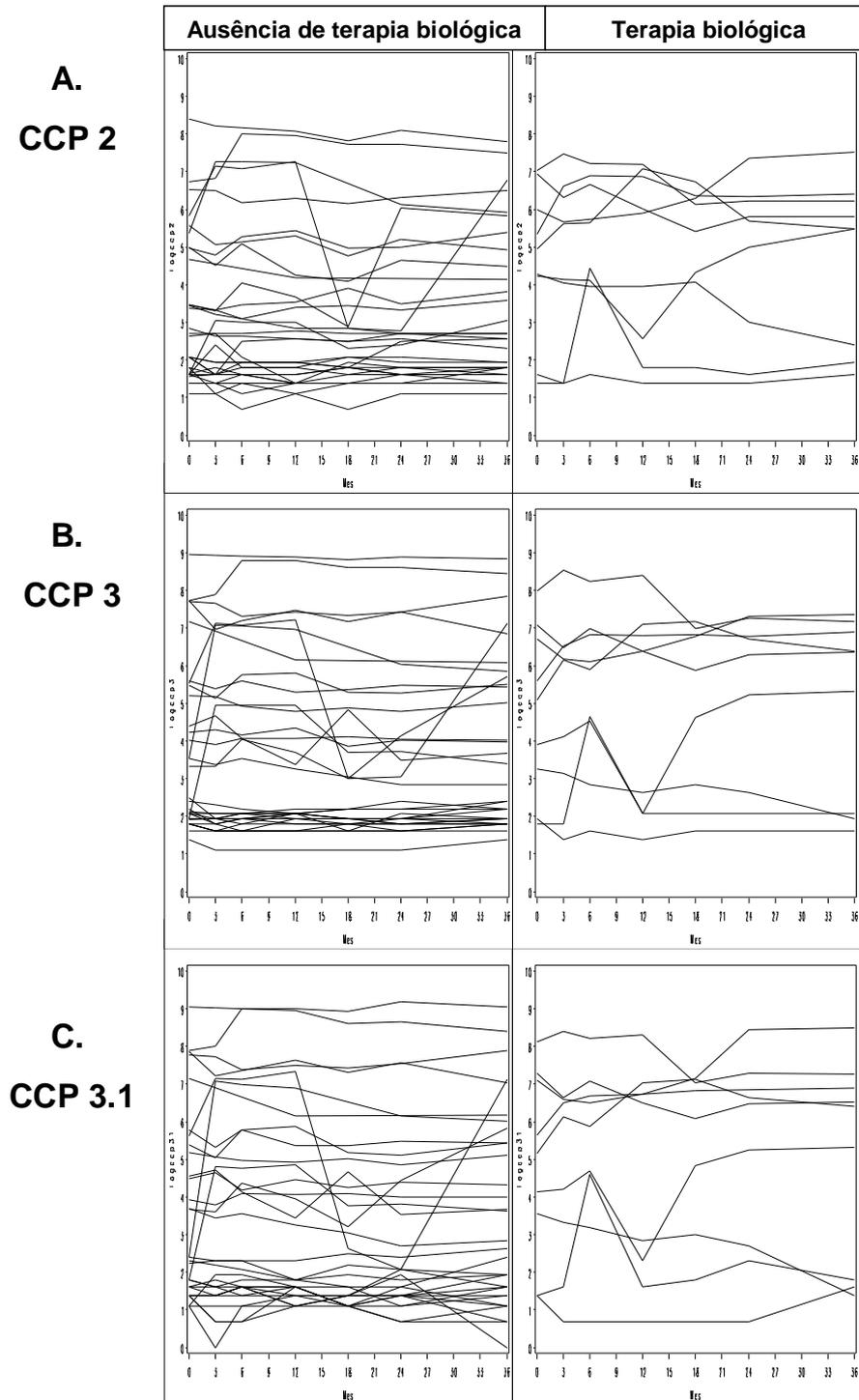


Figura 34: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo de anti-CCP por diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP 3.1) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica)

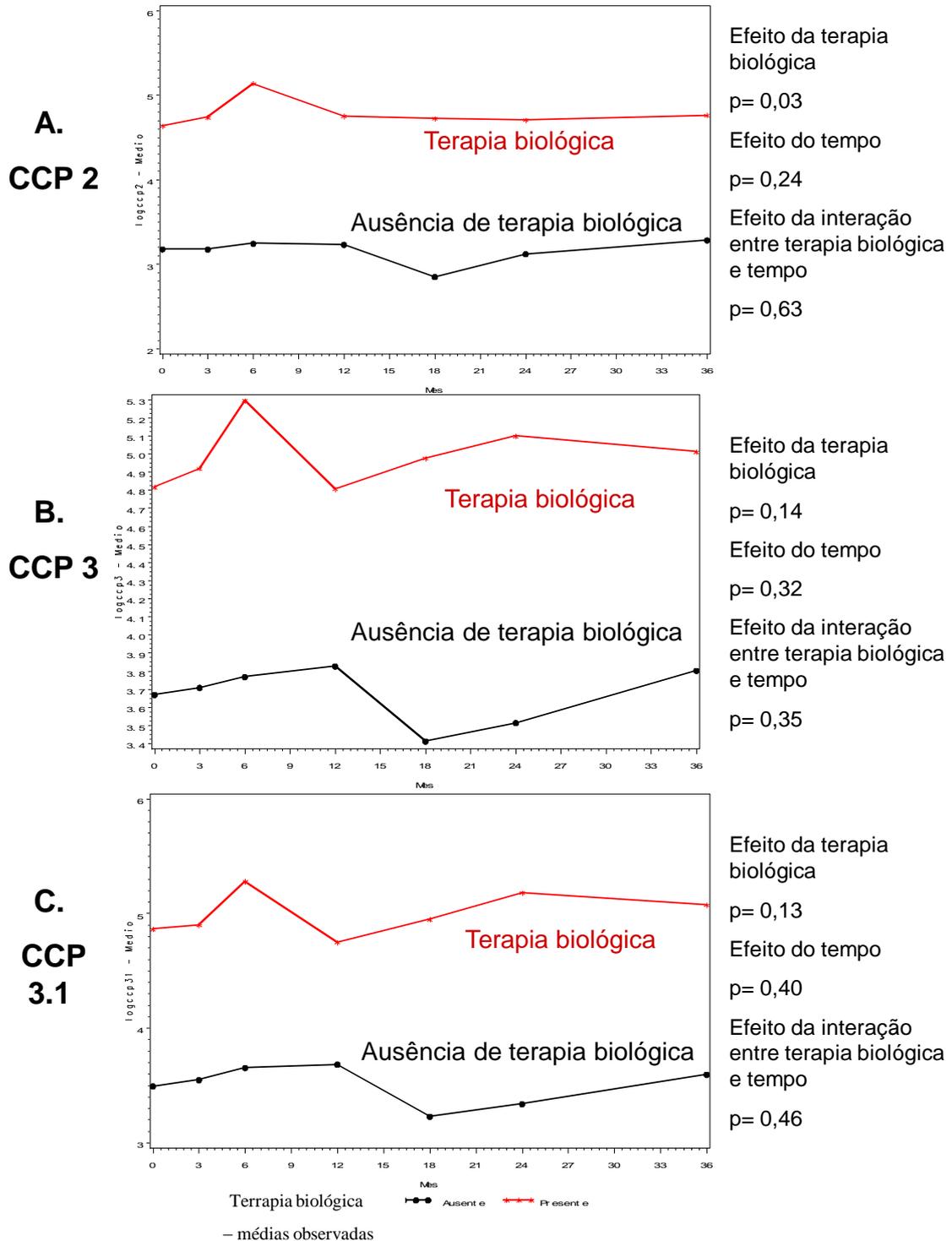


Figura 35: Médias dos logaritmos do anti-CCP por 3 técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

Tabela 39

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log do anti-CCP por três diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-------------------------------|--------|--------|---------|---------|
| CCP2 | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 4,55 | 0,03 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,32 | 0,24 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,72 | 0,63 |
| CCP3 | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 2,20 | 0,14 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,17 | 0,32 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,12 | 0,63 |
| CCP3.1 | | | | | |
| | Terapia biológica | 1 | 39 | 2,38 | 0,13 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,03 | 0,40 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,95 | 0,46 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 40

Comparação entre médias do anti-CCP por três diferentes técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-CCP | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|----------|-------------------|-----|--------|--------|---------|---------|
| CCP2 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 3,58 | 0,05 |
| | | 3 | 1 | 229 | 3,91 | 0,04 |
| | | 6 | 1 | 229 | 5,84 | 0,01 |
| | | 12 | 1 | 229 | 3,90 | 0,04 |
| | | 18 | 1 | 229 | 5,04 | 0,02 |
| | | 24 | 1 | 229 | 4,07 | 0,04 |
| | | 36 | 1 | 229 | 3,69 | 0,05 |
| CCP3 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 1,74 | 0,18 |
| | | 3 | 1 | 229 | 1,65 | 0,20 |
| | | 6 | 1 | 229 | 2,75 | 0,09 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,27 | 0,26 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,57 | 0,11 |
| | | 24 | 1 | 229 | 2,99 | 0,08 |
| | | 36 | 1 | 229 | 1,93 | 0,16 |
| CCP3.1 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 2,07 | 0,15 |
| | | 3 | 1 | 229 | 1,72 | 0,19 |
| | | 6 | 1 | 229 | 2,60 | 0,10 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,25 | 0,26 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,62 | 0,10 |
| | | 24 | 1 | 229 | 3,39 | 0,06 |
| | | 36 | 1 | 229 | 2,41 | 0,12 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

c) Anti-Sa

c.1) Positividade para anti-Sa na avaliação inicial *versus* necessidade de terapia modificadora da resposta biológica

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade ou não para anti-Sa na avaliação basal se associaria à necessidade de terapia biológica em qualquer momento durante o acompanhamento. Observou-se que a positividade para anti-Sa na avaliação inicial não foi fator preditor da necessidade de terapia biológica na população avaliada (risco relativo: 0,92, IC 95%: 0,62 -1,38).

c.2) Variação dos títulos de anti-Sa ao longo do tempo *versus* necessidade de terapia biológica

Avaliou-se por regressão de efeitos mistos o comportamento do anti-Sa ao longo do tempo (meses) nos dois grupos “ausência de terapia biológica” (pacientes que não necessitaram de terapia biológica durante o período analisado) *versus* “terapia biológica” (pacientes que fizeram uso de terapia biológica durante qualquer momento do acompanhamento). Na figura 36 (página 202), visualizamos o comportamento dos pacientes ao longo do tempo para a medida do logaritmo do anti-Sa por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica).

Anti-Sa

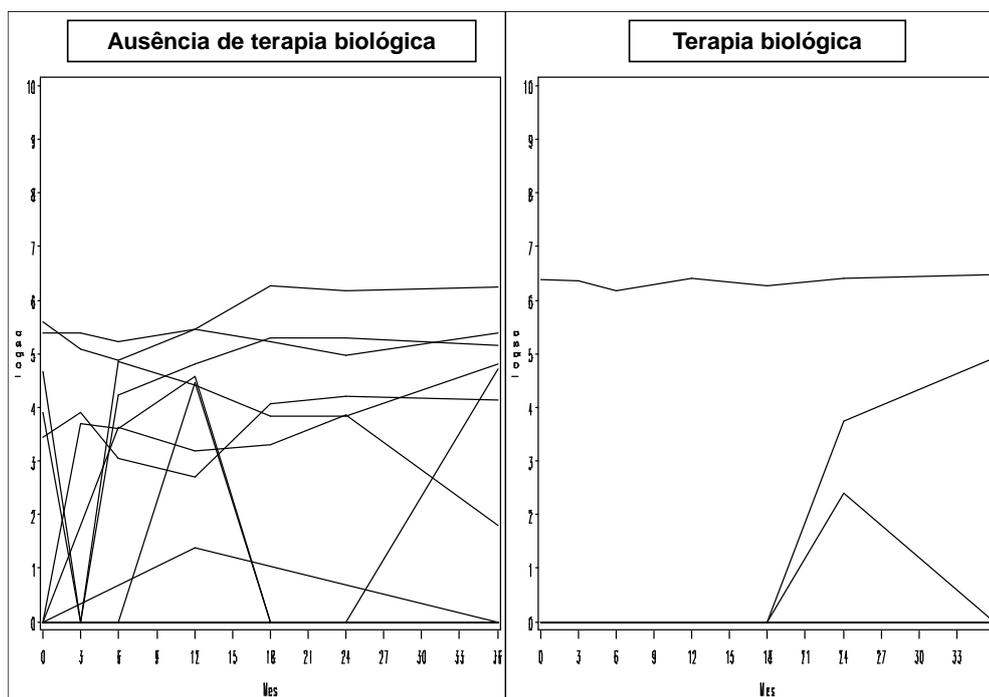


Figura 36: Comportamento dos pacientes com diagnóstico de AR inicial ao longo do tempo (3 anos) para a medida do logaritmo de anti-Sa por grupo (terapia biológica versus ausência de terapia biológica)

Conforme demonstrado na figura 37 (página 203) e nas tabelas 41 e 42 (página 204), analisando-se a significância dos efeitos de tempo, de grupo e da interação tempo e grupo, a estimativa das médias de anti-Sa por grupo e tempo e a comparação entre as médias do log de anti-Sa por grupo ao longo do tempo, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,48$), evidenciando que as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,99$), mostrando que os valores médios do log de anti-Sa não diferiram entre os 2

grupos. O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,34$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. Na comparação entre médias do log de Sa por grupo ao longo do tempo em todos os tempos, os grupos não diferem entre si quanto às médias do log de anti-Sa ($p > 0,05$ para todos os tempos avaliados).

Portanto, pela análise de regressão de efeitos mistos, não houve diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Anti-Sa

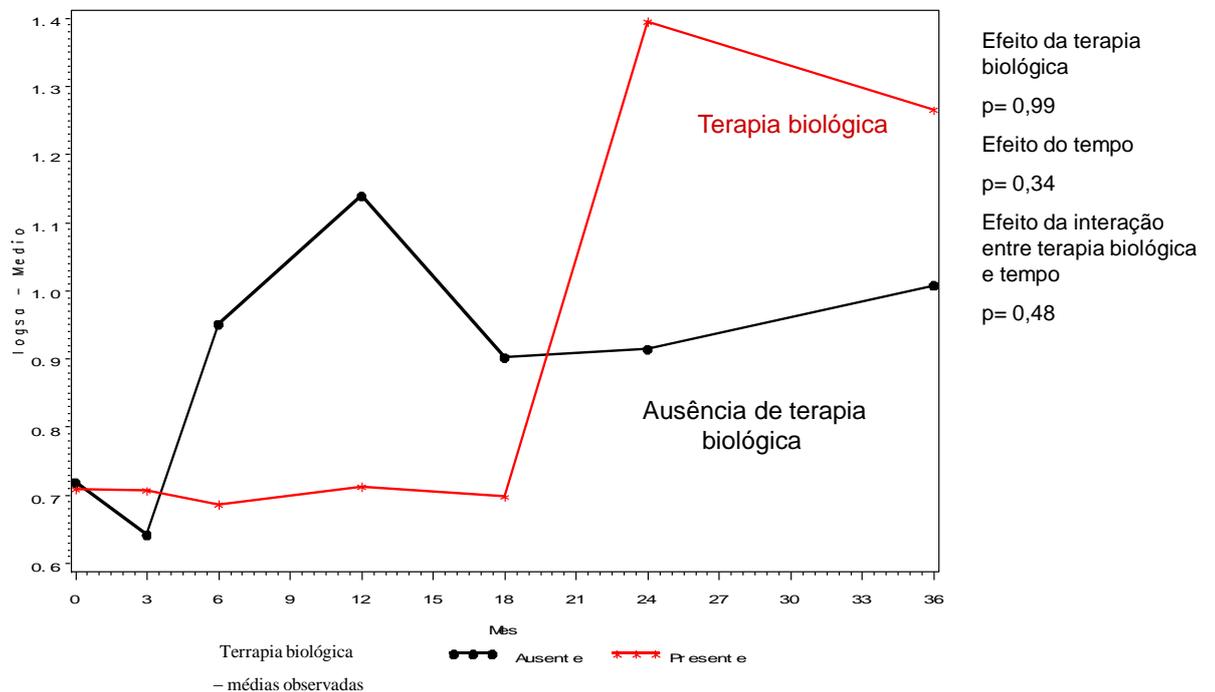


Figura 37: Médias do logaritmos de anti-Sa por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

Tabela 41

Significância dos efeitos de tempo, de grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|-------------------------------|--------|--------|---------|---------|
| Anti-Sa | | | | |
| Terapia biológica | 1 | 39 | 0,00 | 0,99 |
| Tempo (meses) | 6 | 230 | 1,13 | 0,34 |
| Terapia biológica vs tempo | 6 | 230 | 0,91 | 0,48 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

Tabela 42

Comparação entre médias de anti-Sa por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anti-Sa | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|---------|-------------------|-----|--------|--------|---------|---------|
| | Terapia biológica | 0 | 1 | 230 | 0,00 | 0,98 |
| | | 3 | 1 | 230 | 0,01 | 0,91 |
| | | 6 | 1 | 230 | 0,13 | 0,72 |
| | | 12 | 1 | 230 | 0,34 | 0,55 |
| | | 18 | 1 | 230 | 0,07 | 0,78 |
| | | 24 | 1 | 230 | 0,47 | 0,49 |
| | | 36 | 1 | 230 | 0,12 | 0,72 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

5.6. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

5.6.1. Desfecho clínico: remissão

Não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes que atingiram ou não remissão conforme critérios EULAR, como ilustra a tabela 43 (página 206).

5.6.2. Desfecho radiográfico: evolução para erosões

Não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes com ou sem erosões radiográficas, conforme exposto na tabela 44 (página 207).

5.6.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia biológica

Não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre os pacientes que necessitaram ou não de terapia modificadora da resposta biológica, conforme ilustrado na tabela 45 (página 208).

Tabela 43

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial em acompanhamento prospectivo por 3 anos, que atingiram ou não remissão segundo critérios EULAR

| Questionários | Remissão | | Teste t pareado | p-Valor |
|----------------------------------|----------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Não ocorrência | Ocorrência | | |
| HAQ | 1,80(0,81) | 2,02(0,74) | -0,89 | 0,37 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Estado Geral | 59,62(25,11) | 54,00(27,41) | 0,67 | 0,50 |
| Saúde Mental | 51,33(12,41) | 46,25(15,25) | 1,16 | 0,25 |
| Vitalidade | 50,83(11,20) | 49,63(12,61) | 0,32 | 0,75 |
| Questionário SF-36 (Domínios) | Remissão | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
| | Ausência | Presença | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(50,00) | 0,00(0,00) | 5,47 | 0,20 |
| Aspectos Sociais | 43,75(62,50) | 25,00(0,00) | 1,85 | 0,17 |
| Dor | 22,00(36,50) | 22,00(1,00) | 0,09 | 0,92 |
| Aspectos físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,43 | 0,50 |
| Capacidade Funcional | 17,50(47,50) | 5,00(30,00) | 0,92 | 0,33 |

RESULTADOS 207

Tabela 44

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial em acompanhamento prospectivo por 3 anos que evoluíram ou não com erosões radiográficas

| Questionários | Erosões radiográficas Média (desvio padrão) | | Teste t pareado | p-Valor |
|----------------------------------|---|--------------|------------------------------|---------|
| | Ausência | Presença | | |
| HAQ | 1,91(0,82) | 1,87(0,78) | 0,20 | 0,84 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Dor | 23,26(18,28) | 27,90(21,36) | -0,94 | 0,35 |
| Estado Geral | 54,41(25,86) | 61,40(26,75) | -1,06 | 0,29 |
| Questionário SF-36 (Domínios) | Erosões radiográficas Mediana (Amplitude interquartil) | | Teste de Mann- Whitney | p-Valor |
| | Ausência | Presença | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(33,33) | 0,86 | 0,35 |
| Aspectos Sociais | 25,00(37,50) | 50,00(62,5) | 3,62 | 0,06 |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 52,00(12,00) | 1,21 | 0,26 |
| Vitalidade | 50,00(20,00) | 50,00(10,00) | 0,03 | 0,95 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,32 | 0,56 |
| Capacidade Funcional | 5,00(40,00) | 22,5(40,00) | 1,22 | 0,27 |

Tabela 45

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial em acompanhamento prospectivo por 3 anos que necessitaram ou não de terapia modificadora da resposta biológica

| Questionários | Terapia biológica | | Teste t pareado | p-Valor |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Média (desvio padrão) | | | |
| | Não | Sim | | |
| HAQ | 1,85(0,81) | 2,02(0,70) | -0,55 | 0,58 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Dor | 21,00(16,00) | 29,89(29,61) | -0,86 | 0,40 |
| Estado Geral | 57,74(27,45) | 56,11(20,79) | 0,16 | 0,87 |
| Questionário SF-36 (Domínios) | Terapia biológica | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
| | Mediana (Amplitude interquartil) | | | |
| | Não | Sim | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,10 | 0,75 |
| Aspectos Sociais | 25,00(50,00) | 37,50(25,00) | 0,00 | 1,00 |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 55,00(15,00) | 0,01 | 0,97 |
| Vitalidade | 50,00(20,00) | 50,00(5,00) | 0,93 | 0,33 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,08 | 0,92 |
| Capacidade Funcional | 10,00(45,00) | 15,00(35,00) | 0,03 | 0,84 |

5.7. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES SOROLÓGICOS NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

A fim de avaliar a associação entre os escores dos questionários de qualidade de vida HAQ e SF-36, foram analisados os dados dos 65 pacientes avaliados inicialmente.

5.7.1. Fator reumatóide

Não houve diferença para o escore do HAQ e qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes positivos ou não para FR IgA, IgG e IgM, conforme ilustrado nas tabelas 46 (página 210), 47 (página 211) e 48 (página 212).

5.7.2. Anti-CCP

Conforme ilustrado nas tabelas 49 (página 213), 50 (página 214) e 51 (página 215), não houve diferença no escore do HAQ e de qualquer um dos domínios do SF-36 entre aqueles pacientes positivos ou não para anti-CCP pela técnica CCP2. Já para CCP3 e CCP3.1, houve diferença estatística para o domínio aspecto social, que foi significativamente melhor para aqueles com sorologia positiva para anti-CCP por essas duas técnicas ($p=0,02$ para ambos)

5.7.3. Anti-Sa

Conforme ilustrado na tabela 52 (página 216), não houve diferença no escore do HAQ e de qualquer um dos do SF-36 entre pacientes positivos e negativos para anti-Sa.

Tabela 46

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial positivos ou não para fator reumatóide IgA na avaliação basal

| Questionário | FR IgA | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 1,75(1,50) | 2,00(1,13) | 0,68 | 0,40 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(33,33) | 0,00(0,00) | 0,01 | 0,99 |
| Aspectos Sociais | 25,00(50,00) | 37,50(62,50) | 0,18 | 0,66 |
| Dor | 22,00(31,00) | 22,00(20,00) | 0,02 | 0,96 |
| Estado Geral | 67,00(45,00) | 52,00(42,00) | 1,67 | 0,19 |
| Saúde Mental | 52,00(24,00) | 52,00(16,00) | 0,01 | 0,90 |
| Vitalidade | 50,00(20,00) | 50,00(10,00) | 0,93 | 0,33 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,45 | 0,50 |
| Capacidade Funcional | 20,00(40,00) | 10,00(45,00) | 0,42 | 0,51 |

Tabela 47

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de AR inicial positivos ou não para fator reumatóide IgG na avaliação basal

| Questionários | FRlgG | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 2,13(1,25) | 1,88(1,14) | 0,45 | 0,50 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(33,33) | 0,00(0,00) | 0,78 | 0,37 |
| Aspectos Sociais | 25,00(50,00) | 37,50(37,50) | 0,04 | 0,83 |
| Dor | 22,00(31,00) | 22,00(29,00) | 0,05 | 0,94 |
| Estado Geral | 65,00(50,00) | 60,00(40,00) | 0,78 | 0,37 |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 52,00(16,00) | 0,27 | 0,59 |
| Vitalidade | 50,00(20,00) | 55,00(10,00) | 2,48 | 0,11 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,10 | 0,74 |
| Capacidade Funcional | 15,00(40,00) | 10,00(40,00) | 0,05 | 0,82 |

Tabela 48

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial positivos ou não para fator reumatóide IgM na avaliação basal

| Questionários | FRIgM | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 2,38(1,25) | 1,75(1,13) | 1,40 | 0,23 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(33,33) | 0,01 | 0,93 |
| Aspectos Sociais | 25,00(37,5) | 37,5(62,5) | 2,47 | 0,11 |
| Dor | 22,00(22,00) | 22,00(29,00) | 0,26 | 0,60 |
| Estado Geral | 67,00(45,00) | 55,00(45,00) | 0,54 | 0,46 |
| Saúde Mental | 52,00(24,00) | 52,00(20,00) | 0,42 | 0,51 |
| Vitalidade | 50,00(15,00) | 50,00(10,00) | 2,13 | 0,14 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,12 | 0,72 |
| Capacidade Funcional | 5,00(40,00) | 25,00(40,00) | 0,91 | 0,33 |

Tabela 49

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial positivos ou não para anti-CCP2 na avaliação basal

| Questionário | CCP2 | | Teste t pareado | p-Valor |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Média (desvio padrão) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 1,99(0,81) | 1,81(0,78) | 0,92 | 0,36 |
| Questionário SF-36 (Domínios) | CCP2 | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(33,33) | 1,05 | 0,30 |
| Aspectos Sociais | 25,00(37,50) | 43,75(62,50) | 3,17 | 0,07 |
| Dor | 22,00(26,00) | 26,50(24,50) | 3,68 | 0,05 |
| Estado Geral | 62,50(44,50) | 52,00(14,00) | 0,04 | 0,82 |
| Saúde Mental | 52,00(24,00) | 50,12(14,58) | 0,29 | 0,58 |
| Vitalidade | 50,00(15,50) | 50,00(17,50) | 0,05 | 0,80 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,10 | 0,74 |
| Capacidade Funcional | 5,00(40,00) | 25,00(47,50) | 2,27 | 0,13 |

Tabela 50

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial positivos ou não para anti-CCP3 na avaliação basal

| Questionários | CCP3 | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 2,00(1,50) | 1,88(1,38) | 0,01 | 0,91 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(33,33) | 1,86 | 0,17 |
| Aspectos Sociais | 25,00(37,50) | 50,00(62,50) | 4,67 | 0,02 |
| Dor | 21,50(21,00) | 26,50(29,00) | 3,17 | 0,07 |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 52,00(16,00) | 1,30 | 0,25 |
| Vitalidade | 50,00(20,00) | 50,00(15,00) | 0,02 | 0,87 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,02 | 0,88 |
| Capacidade Funcional | 5,00(40,00) | 22,50(45,00) | 1,48 | 0,22 |
| SF-36 (Domínio) | CCP3 | | Teste t pareado | p-Valor |
| | Média (desvio padrão) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| Estado Geral | 59,27(25,41) | 56,29(27,38) | 0,45 | 0,65 |

Tabela 51

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide inicial positivos ou não para anti-CCP3.1 na avaliação basal

| Questionário | CCP3.1 | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 2,00(1,50) | 1,88(1,38) | 0,01 | 0,91 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 0,00(0,00) | 0,00(33,33) | 0,80 | 0,37 |
| Aspectos Sociais | 25,00(37,50) | 50,00(62,50) | 4,67 | 0,02 |
| Saúde Mental | 52,00(20,00) | 52,00(16,00) | 0,83 | 0,36 |
| Vitalidade | 50,00(16,00) | 50,00(20,00) | 0,02 | 0,87 |
| Aspectos Físicos | 0,00(0,00) | 0,00(0,00) | 0,02 | 0,88 |
| Capacidade Funcional | 5,00(40,00) | 22,5(45,00) | 1,48 | 0,22 |
| SF-36 (Domínio) | CCP3.1 | | Teste t pareado | p-Valor |
| | Média (desvio padrão) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| Dor | 21,50(18,09) | 28,91(20,77) | -1,51 | 0,13 |
| Estado Geral | 57,37(25,78) | 57,97(27,14) | -0,09 | 0,92 |

Tabela 52

Escores dos questionários HAQ e SF-36 para pacientes com diagnóstico de AR inicial positivos ou não para anti-Sa na avaliação basal

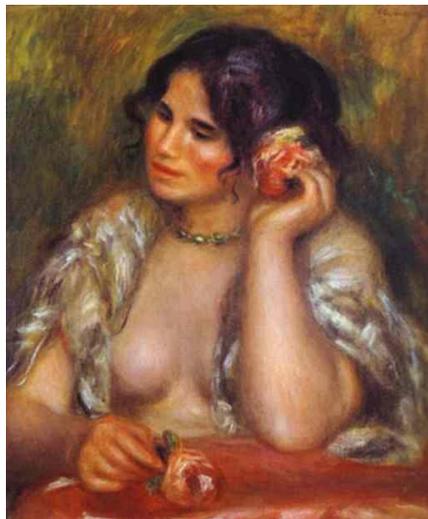
| Questionário | Anti-Sa | | Teste de Mann-Whitney | p-Valor |
|----------------------|----------------------------------|---------------|-----------------------|---------|
| | Mediana (Amplitude interquartil) | | | |
| | Negativo | Positivo | | |
| HAQ | 1,88(1,63) | 2,13(0,50) | 0,18 | 0,66 |
| SF-36 (Domínios) | | | | |
| Aspectos Emocionais | 17,12(35,58) | 28,20(42,70) | 0,96 | 0,33 |
| Aspectos Sociais | 25,00 (50,00) | 37,50 (50,00) | 0,10 | 0,74 |
| Dor | 22,00 (31,00) | 31,00 (20,00) | 1,60 | 0,20 |
| Estado Geral | 65,00 (47,00) | 52,00 (45,00) | 0,33 | 0,56 |
| Saúde Mental | 52,00 (20,00) | 48,00 (12,00) | 0,10 | 0,74 |
| Vitalidade | 50,00 (20,00) | 50,00 (16,00) | 0,01 | 0,89 |
| Aspectos Físicos | 0,00 (0,00) | 0,00 (0,00) | 0,21 | 0,64 |
| Capacidade Funcional | 15,00 (45,00) | 10,00 (40,00) | 0,16 | 0,68 |

6. DISCUSSÃO



A partir de 1912, devido ao extenso acometimento de pés, coxo-femorais e joelhos, Renoir tornou-se restrito à cadeira de rodas. A natureza agressiva de sua doença ocasionou a destruição e anquilose do ombro direito e punhos, bem como a ruptura de diversos tendões extensores de dedos. Ele precisava amarrar o pincel a seus dedos para pintar.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Gabrielle à la rose, Pierre-Auguste Renoir, 1911

Óleo sobre tela – 55 x 46 cm
Paris, França. Musée d'Orsay

6.1. POSSÍVEIS FONTES DE DESVIO

O delineamento escolhido para esse estudo foi uma coorte de pacientes prospectiva. Um grupo de indivíduos acometidos por AR inicial foi acompanhado por um período de 3 anos, com a finalidade de descrever características da população e da história natural da doença naquele grupo, além de testar a possível associação entre determinados marcadores (sorológicos e escores de questionários de qualidade de vida) e desfechos possíveis (clínico, radiográfico e terapêutico).

Estudos longitudinais observacionais têm fornecido informações valiosas sobre o curso, desfecho clínico e marcadores prognósticos da AR. Eles refletem um espectro completo da doença em cenários “da vida real” e podem identificar aspectos da AR como evolução a longo prazo e marcadores preditores que não são facilmente obtidos nos ensaios clínicos. A comparação dos resultados de diversas coortes de AR inicial em diferentes regiões do mundo mostra tanto similaridades quanto consideráveis diferenças (238).

A escolha do delineamento de um estudo de coorte acarretou uma série de vantagens (239): a qualidade dos dados sobre relação entre os marcadores e os desfechos apresentou um nível considerável, já que foi possível proceder à coleta das informações no momento em que os fatos ocorriam; os dados referentes aos marcadores estudados foram coletados antes da ocorrência dos desfechos, sendo que a cronologia dos acontecimentos pôde ser facilmente determinada; os vários desfechos de interesse (clínico, radiográfico e terapêutico) puderam ser investigados simultaneamente.

No entanto, o estudo também apresentou algumas limitações e fontes de desvio inerentes ao delineamento escolhido (239) ou às características da doença estudada.

Primeiramente, os critérios de inclusão para esse estudo podem ter ocasionado alguns desvios de seleção. Tais critérios previam a inclusão de pacientes com diagnóstico de AR realizado por reumatologista e cuja duração dos sintomas articulares compatíveis com a doença fosse superior a 6 semanas e inferior a 12 meses.

Diferentemente de outras coortes (238), optou-se nesse estudo pela inclusão apenas de pacientes com diagnóstico clínico de AR, feito pelo observador (médico reumatologista), a partir de um grupo de pacientes encaminhados com hipótese diagnóstica de AR realizada por outros reumatologistas. É possível que o fato de não terem sido incluídos pacientes com formas mais brandas, que para o observador não configuravam AR, tenha gerado um viés de seleção, com a exclusão de formas menos graves da doença.

Uma outra possibilidade de desvio diz respeito à representatividade da amostra: a coorte analisada, constituída por pacientes atendidos em uma unidade de Reumatologia de um hospital terciário, poderia não ser representativa da população de pacientes com AR inicial. A subpopulação avaliada nesse estudo foi uma amostra dos pacientes que chegaram ao reumatologista, e não necessariamente de todos os pacientes com AR inicial. Esse fato poderia ter levado a um desvio no sentido de seleção de pacientes de maior gravidade, uma vez que os casos de AR menos graves ou com evolução mais benigna são muitas vezes avaliados nas unidades básicas de saúde e não chegam aos especialistas (7).

Sobre a seleção desses pacientes, é importante frisar que formas mais leves e benignas de artrite, que muitas vezes evoluem de maneira frustra e autolimitada, não chegam a configurar quadros de AR, e sim de artrite indiferenciada ou artrite autolimitada. Dados de outras coortes de “artrites iniciais” têm demonstrado que até 50% dos pacientes com artrites iniciais evoluem para uma forma indiferenciada e atingem remissão (171). Por outro lado, os pacientes que chegam a um serviço de Reumatologia são geralmente aqueles que requerem tratamento modificador da doença, e dos quais mais interessa conhecer a evolução e possíveis marcadores de prognóstico que possam direcionar o tratamento, o que justifica o critério de seleção para esse estudo.

Outro fator a ser considerado diz respeito à escolha da duração dos sintomas que delimitou a fase inicial da AR, assunto bastante controverso na literatura (16). Nesse estudo, utilizou-se o marco de 12 meses como limite máximo de duração dos sintomas articulares, semelhante ao que foi feito em outras coortes, como a de Bath (240, 241), RAPS (242-246), Nijmegen (147, 247,248), NOAR (169, 249-251) e da França (39, 252, 253). Já as coortes sueca (254-257), alemã (258, 259), de Leiden (260) e o estudo ERAS (do inglês *Early Rheumatoid Arthritis Study*) (261-267) consideraram como critério de inclusão a duração de sintomas inferior a 2 anos, enquanto a coorte ERAN (do inglês *Early Rheumatoid Arthritis Network*) utilizou a definição de 3 anos de duração das manifestações articulares (238).

É possível que a escolha do período limite de 12 meses tenha ocasionado a perda de alguns pacientes com duração de sintomas um pouco superior a 1 ano, mas optou-se por seguir a tendência da maioria dos estudos recentes sobre o tema (16).

A inclusão consecutiva de todos os pacientes que cumprissem com os critérios de inclusão e exclusão foi uma tentativa de minorar o desvio na seleção, assim como o controle estrito com a conferência dos pacientes excluídos.

Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos pacientes que apresentassem outras condições, fisiológica ou mórbidas, ou que fizessem uso de medicamentos que pudessem interferir com a evolução natural da AR ou de seu tratamento, ou ainda ocasionar desvio de interpretação dos dados.

O desenho do estudo impediu a inclusão de pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil, uma vez que se trata de condição de evolução diferente da AR inicial do adulto (268).

Também foi prevista a exclusão de mulheres gestantes, embora nenhuma paciente tenha sido excluída por esse motivo. A gravidez altera a evolução da AR - 75 a 90% das pacientes com AR tem a atividade da doença consideravelmente reduzida durante esse período (269), e há grande restrição ao uso de DMARD durante a gestação e lactação (270).

Alguns pacientes inicialmente encaminhados para a pesquisa com a hipótese clínica de AR, ao serem avaliados pelo observador, tiveram o diagnóstico de outras condições diversas da AR, sendo assim excluídos do estudo: 1 com fibromialgia, 1 com síndrome da dor regional complexa, 1 com diagnóstico final de lúpus eritematoso sistêmico e outro com espondiloartropatia.

Foi realizada triagem clínica e sorológica para doenças infecciosas crônicas (virais, bacterianas ou outras), e 1 paciente foi excluído por apresentar hepatite C, tendo sido encaminhado para tratamento específico. A exclusão de pacientes com infecção crônica justificou-se pelo fato de algumas manifestações articulares poderem ser decorrentes da infecção *per se* (e não necessariamente da AR) e

pelas modificações requeridas no manejo de DMARD nesses pacientes (271-273).

Uma outra questão a ser ponderada na análise dos resultados desse estudo é que pacientes que fizeram uso prévio de DMARD ou drogas modificadoras da resposta biológica não foram incluídos (1 paciente foi excluído *a priori* por esse motivo).

Há consenso na maioria dos estudos de que o uso precoce de DMARD modifica a evolução da doença e melhora seu prognóstico, mesmo nas formas que não evoluem para AR clássica (274). Considerou-se que o uso de DMARD prévio à inclusão no trabalho poderia influenciar a evolução da doença – pacientes com tratamento muito precoce apresentariam uma mudança no comportamento da doença, ou seja, acabariam não evoluindo para formas graves e erosivas. Isso também poderia afetar o perfil de atividade da doença, e, conseqüentemente, o comportamento de possíveis marcadores sorológicos e dos escores dos questionários da qualidade de vida.

Também foram excluídos pacientes que haviam feito uso prévio de esteróides em doses superiores a 20 mg de prednisona/dia (ou equivalente), uma vez que há evidência que o uso precoce de esteróides modifica a atividade inflamatória da doença e reduz a taxa de progressão da lesão radiológica (275-278), o que alteraria as características da história natural da doença.

Tão logo foram avaliados na visita inicial e receberam o diagnóstico de AR, os pacientes incluídos no protocolo iniciaram tratamento com DMARD, e, em alguns casos, com corticoesteróides.

Um paciente que estava incluído em um ensaio clínico controlado foi excluído do estudo, pois intervenções terapêuticas planejadas (como era o caso

do ensaio em questão) poderiam modificar a evolução dos marcadores sorológicos, escores dos questionários de vida e dos desfechos avaliados.

Estabeleceu-se que pacientes com diagnóstico de doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento em um futuro próximo também não seriam incluídos no trabalho, pela chance de perda de acompanhamento, embora nenhum paciente tenha sido excluído por esse motivo.

Além dos critérios de inclusão e exclusão, é importante avaliar como possíveis fontes de desvio o período de acompanhamento, o intervalo entre as avaliações e os desfechos considerados.

Os estudos de coorte para avaliação da história natural da AR são delineados utilizando medidas estabelecidas de prognóstico a curto (3 anos), médio (5 a 7 anos) ou longo prazo (10 ou mais anos) (238). Diversos estudos, como as coortes de Bath (240,241), RAPS (242-246), da Finlândia (238), da França (39,252,253) e Alemanha (258,259), além dos estudos ERAS (261-267), NOAR (169-249-251) e ERAN (238) fizeram avaliações de desfechos com 3 anos de acompanhamento, de forma semelhante ao que foi feito em nosso estudo. Outras coortes, como a sueca (254-257) e a de Nijmegen (147,247,248) realizaram avaliações de desfecho em um período mais curto (2 anos). Dessa forma, o período de acompanhamento do estudo em questão não constitui necessariamente um viés de avaliação.

Comparando o intervalo entre avaliações utilizado em nosso estudo (0, 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses) com diversas outras coortes de AR inicial (238), percebe-se que na maioria dos estudos semelhantes o intervalo é mais espaçado (nas coortes finlandesa e sueca o paciente só foi avaliado uma vez a cada ano).

Portanto, o intervalo de avaliação utilizado no estudo foi suficiente para detecção de alterações na evolução dos pacientes.

Quanto aos desfechos avaliados, a maioria das coortes analisou incapacidade funcional, dano radiológico e mortalidade. Algumas avaliaram também remissão clínica, incapacidade para o trabalho e necessidade de intervenções ortopédicas. Possíveis fontes de desvio nessas coortes (e também em nosso estudo) incluem amostras pequenas, recrutamento de pacientes mais graves (formas mais leves muitas vezes não são encaminhadas aos reumatologistas) e efeitos do tratamento instituído (238).

Nossa coorte avaliou os desfechos incapacidade funcional e dano radiológico, além de atividade da doença (remissão) e necessidade de terapia biológica, mas não foi delineada para o desfecho mortalidade. De qualquer forma, não houve casos de óbito durante o acompanhamento.

Quanto ao tamanho da amostra, embora a AR seja uma doença relativamente freqüente (1% da população), a avaliação dos pacientes na fase inicial da doença não é rotineira, especialmente em países em desenvolvimento (271), como o Brasil. Assim, coortes pequenas (menos de 50 pacientes) são aceitas e trazem informações consideradas importantes sobre a maioria dos desfechos analisados. Para análise de desfechos como incapacidade laboral, necessidade de intervenção cirúrgica e comparação entre estratégias de tratamento, recomenda-se amostras maiores (238). Para o nosso trabalho, foi calculado o tamanho amostral a partir de uma população piloto, e o n obtido foi suficiente para estabelecer as associações propostas.

Sobre a avaliação do desfecho terapêutico, levamos em consideração o que foi descrito por Young (238): a avaliação do tratamento é limitada em estudos

observacionais sem alocação aleatorizada para terapias específicas, mas os agentes terapêuticos podem em conjunto ser descritos como “modificadores de doença” se foi demonstrado previamente que alteram medidas como o dano radiográfico a longo prazo. Dada a limitação numérica da nossa coorte, optamos por não comparar os diferentes esquemas terapêuticos, e avaliar como desfecho da terapia a necessidade ou não do uso de terapia modificadora da resposta biológica, o que é compatível com nossa limitação amostral.

Assim, a amostra avaliada em nosso estudo, embora pequena, pode ser considerada adequada para avaliação dos desfechos a que se propõe, dadas as considerações feitas. Na interpretação de alguns dos resultados obtidos, entretanto, como os que envolvem os anticorpos anti-Sa, de baixa prevalência, não é possível excluir a possibilidade de um erro tipo II.

Quando se avaliam estudos de coorte de condições que necessitam de um longo período de acompanhamento, como é o caso das doenças osteomusculares, uma possível fonte de desvios são as mudanças de critérios diagnósticos com o passar do tempo, o que pode levar a erros de classificação quanto à aferição dos desfechos clínicos (239).

No presente estudo, optou-se por não utilizar os critérios classificatórios do ACR para AR (24) como critério de inclusão, uma vez que a validade de tais critérios para a forma inicial de AR é questionável (23). Fez-se, dessa forma, a opção pelo critério clínico (diagnóstico de AR inicial feito pelo observador, independentemente do preenchimento de critérios classificatórios) como critério de inclusão no estudo, semelhante ao que foi feito em outras coortes (238).

Outra possível fonte de desvio em estudos de coorte reside no fato de os dados referentes aos desfechos clínicos serem determinados após o

conhecimento do nível de exposição dos indivíduos. Portanto, os dados poderiam estar sujeitos a influências subjetivas no momento da aferição, decorrentes desse conhecimento. Para evitar essa variável de confundimento nesse estudo, optou-se por estocar o sangue e armazenar as radiografias (sem laudo) até o final do terceiro ano, de modo que a pesquisa dos marcadores sorológicos e da presença de erosões radiográficas foi realizada apenas ao final do seguimento, e de forma que o avaliador não conhecesse a seqüência dos exames ou a identificação do paciente. Assim, o conhecimento das variáveis sorológicas não influenciou na avaliação dos desfechos.

Em todo estudo de coorte, a perda de pacientes do acompanhamento é um problema certo (239). Na visita de inclusão, e em cada uma das avaliações, foram obtidos dados para localizar os pacientes caso os mesmos não comparecessem às visitas de acompanhamento. Além disso, um dos critérios de inclusão foi que se tivesse certeza razoável de que o paciente poderia ser acompanhado.

Dessa forma, conseguiu-se chegar ao final do período previsto de acompanhamento sem perdas. Dos 65 pacientes inicialmente avaliados, todos se encontram atualmente em acompanhamento e os 40 que atingiram 3 anos de seguimento foram avaliados nesse estudo. Os demais 25 pacientes foram analisados apenas com relação às associações entre dados da visita inicial (marcadores sorológicos *versus* questionários de qualidade de vida).

Em resumo, o desenho proposto para avaliar os objetivos considerados mostrou-se satisfatório, e as limitações apresentadas, quer decorrentes do delineamento do estudo, quer das características da população avaliada ou da doença em questão, não constituíram fontes de desvio consideráveis e não limitaram a interpretação dos dados.

6.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

A América Latina apresenta características demográficas bastante complexas, decorrentes de sua origem multi-étnica, herança colonial e padrões de imigração. A interação desses fatores resultou em uma população altamente miscigenada que varia entre os diferentes países da região, com uma ampla variabilidade de expressão genética (279-281).

Os dados sobre incidência e prevalência, bem como sobre as características da AR nas populações dos países latino-americanos são escassos (282). Ao analisar resultados de estudos sobre AR realizados em países em desenvolvimento, deve-se ter em mente que as características da doença podem ser afetadas pelos aspectos socioeconômicos, demográficos e dos sistemas de saúde desses países (283).

As características dos pacientes de nossa coorte foram comparadas aos dados do GLADAR (223), coorte multinacional, prospectiva, observacional, multicêntrica, que avaliou 1059 pacientes com AR inicial, alocados em 46 centros de 14 países latino-americanos (284-286). O serviço de Reumatologia do HUB/UnB participou do GLADAR com 30 pacientes, distintos dos pacientes analisados nesse estudo.

6.2.1. Características gerais

A idade média dos pacientes dessa coorte foi muito semelhante à relatada pelo GLADAR (46 anos \pm 14,2), mas cerca de 5 anos inferior à encontrada entre as populações brancas norte-americana e européias (287). É possível que essa

diferença possa ser explicada por características demográficas específicas dos habitantes da região ou por diferenças reais na idade de apresentação dos sintomas (282).

A proporção entre os sexos também foi a mesma relatada pelo GLADAR (284-286): 85% de mulheres para 15% de homens (8:1), mas muito diferente da proporção observada nos Estados Unidos e Europa, em média 3:1 (2). Tal diferença é de grande importância, uma vez que o gênero como preditor de prognóstico da AR tem evocado grande interesse ao longo das últimas décadas (288). Historicamente, não há consenso sobre diferença de apresentação da AR entre homens e mulheres, mas estudos recentes sugerem que mulheres são menos propensas a atingir remissão mediante tratamento (289).

O grupo QUEST-RA (do inglês *Quantitative Standard Monitoring of Patients with RA*), um estudo transversal multinacional de pacientes com AR, que avaliou 6004 pacientes em 70 centros de 25 países, incluindo 5 centros do Brasil (dentre eles o Serviço de Reumatologia do HUB/UnB) encontrou que a atividade da doença (medida pelo DAS 28) foi mais intensa entre mulheres que em homens. No entanto, os autores concluíram que grande parte da diferença entre os gêneros na apresentação da AR poderia se originar das formas de aferição (incluindo o uso de escalas visuais analógicas) ao invés da atividade da doença propriamente dita (290).

Quanto ao grupo étnico, em nossa coorte predominaram os brancos (caucasianos), seguidos de perto pelos afro-latino-americanos e mestiços. Esses dados diferem da coorte do GLADAR, onde, seguindo-se o mesmo critério de classificação étnica utilizado em nosso estudo, 43% da população avaliada era

composta por mestiços, 31% de caucasianos, 19% de afro-latino-americanos e 4% de ameríndios (284-286).

A composição étnica encontrada em nosso estudo reflete, em parte, a da própria população brasileira, onde predominam os que se autodenominam brancos (49,9%), seguidos pelos pardos (43,2%) e negros (6,3%) (291), ressaltando-se aqui as diferentes metodologias adotadas e a grande dificuldade em se classificar por cor/raça a população altamente miscigenada do Brasil (292).

Tal diferença na composição étnica da população analisada em nossa coorte, em relação às coortes norte-americanas, européias e até de outros países da América Latina (282, 284) é de grande interesse, uma vez que a raça e cor podem influenciar a evolução e desfecho da AR (293-297).

A estratificação social em nosso estudo foi semelhante à do GLADAR, onde 58% da população avaliada foi classificada como pertencente às classes sociais média-baixa e baixa, utilizando a escala de Graffar (284-286). A escolaridade média da população em nosso estudo foi também comparável à relatada na coorte GLADAR, onde 77% dos pacientes referiam menos de 12 anos de educação formal e 42% menos de 8 anos (284-286).

As informações dessas coortes sobre nível socioeconômico e anos de educação formal são relevantes, pois parece haver relação entre essas variáveis e o prognóstico da AR (298). Há controvérsias sobre o fato de a AR ser ou não mais grave entre pacientes com nível socioeconômico mais baixo, mas os efeitos psicossociais da AR inicial são mais intensos para pacientes dos estratos sociais inferiores (299). Bengtsson et al relataram associação entre um nível socioeconômico educacional elevado e um menor risco para ocorrência de AR em uma amostra representativa da população sueca, sugerindo que fatores

ambientais ou do estilo de vida possam influenciar a evolução da doença (300). Pedersen et al publicaram que o nível de educação estava inversamente associado ao risco de desenvolvimento de AR na população dinamarquesa, sendo o risco duas vezes menor para aqueles com um maior número de anos de educação formal (301).

6.2.2. Manifestações clínicas

A média da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico em nossa coorte foi um pouco superior à relatada pelo GLADAR (6,8 ± 4,4 meses) (284-286), mas é importante ressaltar que mais de um terço dos pacientes avaliados em nosso estudo apresentava sintomas há menos de 12 semanas (artrite muito inicial ou muito precoce).

Quanto ao início dos sintomas, em nosso estudo, a grande maioria apresentou uma forma aguda de início das manifestações articulares, o que diferiu dos resultados obtidos na coorte GLADAR (284), onde a maioria apresentou início insidioso (68%) e de curso aditivo (93%), e por Halla et al (302), que relataram início agudo da sintomatologia da AR em 46% dos casos. Há controvérsias sobre a correlação entre a forma aguda ou insidiosa do início dos sintomas e o prognóstico da AR (11).

O padrão de acometimento articular predominante em nossa coorte foi o poliarticular (cerca de dois terços dos casos), sendo as formas oligo e monoarticulares mais freqüentes do que o relatado pelo GLADAR, que encontrou início poliarticular simétrico em 95% dos casos (285). O número de articulações inicialmente acometidas parece variar entre diferentes autores: Halla et al (302),

por exemplo, relataram que o padrão de envolvimento articular predominante em seu estudo foi o pauciarticular (44%), seguido pelo poliarticular (35%) e monoarticular (21%). Há controvérsias sobre a importância do padrão de acometimento articular inicial para a evolução da AR. Gerber et al (303) publicaram que a contagem articular inicial prediz a capacidade funcional futura de pacientes com AR inicial. Jansen et al (304) acompanharam por 6 anos pacientes com início oligo ou poliarticular da AR, e não encontraram diferenças quanto ao prognóstico funcional, erosões articulares, parâmetros inflamatórios ou questionários de qualidade de vida.

Em nossa coorte, mais de 95% dos pacientes referiram rigidez matinal maior que 1 hora na primeira avaliação, cifra superior à coorte do GLADAR (75,6%) (286). A duração da rigidez matinal é de grande importância nos quadros de AR inicial. Visser et al, em um estudo de pacientes consecutivos com diagnóstico de AR inicial, relataram que a duração da rigidez matinal era uma ferramenta para discriminar entre doença persistente ou autolimitada, com sensibilidade e especificidade de 58 e 76%, respectivamente (27). Yazici et al publicaram que a duração da rigidez matinal reflete a incapacidade funcional e escore de dor, apresentando relação menos marcada com marcadores tradicionais de inflamação, como a contagem de juntas dolorosas e inflamadas e a VHS (306).

É possível que a rigidez matinal prolongada observada na avaliação inicial da grande maioria dos pacientes de nossa coorte seja um marcador de doença mais ativa. É importante, no entanto, considerar a grande dificuldade de avaliação desse parâmetro na prática clínica, tanto qualitativa quanto quantitativamente.

A rigidez matinal é uma sensação complexa e de difícil interpretação e discriminação, em relação à dor e à limitação funcional. O médico ou pesquisador precisa se basear na descrição verbal do paciente. Poucos estudos analisaram essa dificuldade de avaliação na prática clínica ou em pesquisas. Hazes et al avaliaram os aspectos qualitativos e quantitativos da rigidez matinal, e concluíram que ela não é uma ferramenta adequada de discriminação entre AR e doença articular não-inflamatória, com sensibilidade de 74% e especificidade de apenas 30% (305).

A maioria dos pacientes avaliados em nossa coorte (80%) apresentava sinovite persistente em mãos na avaliação inicial, parâmetro relacionado à evolução para doença erosiva (27).

Ao exame físico inicial, observou-se que o número médio de articulações dolorosas (19) e o de articulações inflamadas (14) em nosso estudo foi bastante superior ao relatado em outras coortes. Pincus et al (307) avaliaram a contagem de articulações dolorosas e inflamadas em 3 coortes de pacientes com AR: 125 pacientes em 1985, 138 pacientes em 2000 e uma coorte de 232 pacientes com AR inicial em 2001. O número médio de articulações dolorosas foi de 11, 2 e 4, e o de articulações inflamadas de 12, 6 e 5, nas coortes de 1985, 2000 e 2001, respectivamente. É possível que o maior número de articulações dolorosas e inflamadas na avaliação inicial dos pacientes de nosso estudo, em relação a outras coortes (incluindo AR estabelecida) seja o reflexo de doença mais ativa em sua fase inicial.

A ocorrência de nódulos reumatóides em nosso estudo, à avaliação inicial, foi maior que 12,5%, cifra mais uma vez superior à relatada em outras coortes de

AR inicial, incluindo o GLADAR (2,5%) (286), e semelhante a alguns estudos de AR estabelecida (290).

Na coorte de Lindqvist et al (170), a ocorrência de nódulos reumatóides foi bastante superior a do nosso estudo. Na coorte em questão, dos 183 pacientes com AR inicial (menos de 24 meses de sintomas), acompanhados por 10 anos, 70 (38%) apresentaram doença nodular, sendo que 15 pacientes (8%) desenvolveram manifestações extra-articulares. Uma prevalência similar foi relatada por Corbett et al (256). Esses autores propuseram que a elevada ocorrência de nódulos reumatóides em seus estudos possa ser explicada pela busca ativa (interrogatório e exame físico) dessa manifestação durante a consulta, o que também poderia ser aventado para explicar a prevalência de nódulos reumatóides em nosso estudo.

Os nódulos reumatóides guardam relação com a atividade da doença, tendendo a desaparecer com a remissão do quadro articular, e, assim como as demais manifestações extra-articulares, são mais freqüentes em pacientes com doença grave, poliarticular e FR positivo (8). A elevada prevalência de nódulos reumatóides em nossa coorte de AR inicial, sobretudo levando-se em consideração que um terço dos pacientes avaliados apresentava menos de 12 semanas de sintomatologia, é mais um dado que sugere tratar-se de uma população com manifestações mais agressivas da doença em sua fase precoce.

Quanto às demais manifestações associadas à artrite reumatóide, a ocorrência de outras manifestações extra-articulares, fenômeno de Raynaud e síndrome *sicca* foi semelhante a outras coortes do gênero (238), incluindo a coorte do GLADAR (284-286).

Cumpramos ressaltar que o relato de fadiga foi mais freqüente em nossa coorte (64%) que no GLADAR (34,9%). A fadiga é um conceito multicausal, multidimensional e complexo, do qual participam mecanismos psicológicos, bioquímicos e fisiológicos diversos (308). Devido a diferenças na definição e nos instrumentos de aferição utilizados para medir a fadiga associada à AR, as taxas de prevalência variam de 40 a 80% (309-312).

Não há consenso sobre a associação entre fadiga e atividade da AR. Em alguns estudos, encontrou-se evidência para a relação entre variáveis relacionadas à atividade da doença e fadiga, enquanto em outros, níveis mais altos de fadiga são associados com sintomas depressivos, dor, distúrbios do sono, gênero e fatores psicossociais (313, 314).

Dados de 573 pacientes com AR diagnosticada há menos de 1 ano (268 da Holanda, 216 da Noruega e 89 da França) (315) mostraram que a fadiga medida por um período de 2 a 3 anos era um fator determinante da qualidade de vida e dos aspectos psicossociais da vida diária. Outro estudo, com 229 pacientes com AR inicial, mostrou associação entre elevado número de articulações dolorosas e inflamadas na avaliação inicial com fadiga e depressão (303). Em nosso estudo, não foi feita quantificação da fadiga através do uso de instrumentos de medida específicos para essa finalidade (316), o que não nos permite estabelecer associação entre a ocorrência de fadiga e a contagem articular.

Não há dúvida sobre o grande impacto que a fadiga ocasiona à qualidade de vida do paciente com AR (315, 317), o que sublinha a importância da elevada ocorrência de fadiga entre os pacientes de nossa coorte de AR inicial.

Em nossa coorte, encontramos sintomas depressivos e/ou quadro compatível com fibromialgia em até 20% dos pacientes, o que gera considerável

redução na qualidade de vida dos pacientes, além de repercussão no manejo da AR.

A AR apresenta uma prevalência de transtornos depressivos acima da média habitualmente encontrada na população em geral, variando de 13% a 47% (318, 319). Essa grande diferença provavelmente se deve à variedade das populações estudadas e também ao uso de questionários diferentes para determinação da presença de sintomas depressivos (320). Em nosso estudo, foi utilizada como critério de sintomas depressivos a resposta afirmativa do paciente quanto à presença de sintomas de tristeza e desmotivação.

Scott et al sugeriram que, pelo menos em parte, a dor dos pacientes com AR inicial esteja relacionada à depressão (138). Dickens et al referiram que a intensidade dos sintomas depressivos possa ser atribuída, ao menos parcialmente, aos níveis da dor experimentada (321).

Sharpe et al (322) investigaram essa relação em 22 pacientes com AR inicial, e encontraram que a dor estava associada com a depressão, além do nível de incapacidade na avaliação inicial, crenças sobre a conseqüência da artrite, além de estratégias de manejo da dor. Os pacientes do estudo de Sharpe evoluíram com piora significativa da depressão ao longo do tempo. Na avaliação inicial, apenas 15% dos pacientes preencheram critérios de “possível depressão”; após 15 meses de acompanhamento, 40% dos casos foram classificados como deprimidos, caindo para 35% após 21 meses.

Palkonyai et al (323), acompanhando uma coorte de 73 pacientes húngaros e 45 austríacos com AR inicial, relataram que, exceto na visita basal, sintomas depressivos e status funcional, conforme avaliado pelo HAQ, estavam correlacionados.

Em nosso estudo, foi feita a pesquisa sistemática sobre a presença de sintomas depressivos apenas na avaliação inicial, de forma que não pudemos avaliar a evolução dos sintomas depressivos, ou suas possíveis correlações, ao longo do tempo.

Sobre a fibromialgia (FM), Wolfe e Michaud relataram que pacientes com AR e FM apresentaram AR mais grave quando avaliados tanto por parâmetros subjetivos quanto objetivos, com pior prognóstico e pior qualidade de vida, em comparação aos pacientes com AR sem FM (324). Coury et al (325) publicaram que a associação entre AR e FM não é marcador de pior prognóstico no sentido de maior destruição articular (evolução radiográfica), mas que a FM piora o prognóstico da AR quanto à capacidade funcional e qualidade de vida.

É importante destacar que a avaliação de atividade da AR pode ser um tanto quanto complexa em pacientes com síndromes dolorosas crônicas como a FM (326). Leeb et al (327) compararam o uso do DAS28 em 62 pacientes com AR e 26 pacientes com FM, e não encontraram diferenças no escore total entre os grupos. Como a FM é uma desordem não inflamatória, tanto a VHS quanto a contagem de articulações inflamadas estavam dentro do normal, de modo que os altos escores do DAS28 foram decorrentes da percepção global da saúde pelo paciente e no elevado número de articulações dolorosas. Os autores concluíram que os valores de DAS28 para expressar atividade de doença em pacientes com AR devem ser avaliados cuidadosamente em pacientes com FM co-existente, como é o caso de quase 20% dos pacientes de nossa coorte.

6.2.3. Hábitos de vida, história patológica progressiva e história familiar

O número de indivíduos que se declararam fumantes em nosso estudo (cerca de 11%) foi inferior ao publicado em trabalhos prévios – de 25 a 33% (328-330), e menor que a média de indivíduos tabagistas no Brasil - 16% (331). Tal dado é relevante, uma vez que o tabagismo acarreta uma série de conseqüências para a evolução da AR (332-335).

O tabagismo está significativamente associado à seropositividade para FR, ocorrência de erosões radiográficas (336) e nódulos reumatóides (337), além de outras manifestações extra-articulares graves (338) e maior necessidade de DMARD (328).

Stolt et al (339) referiram que o tabagismo aumenta o risco de desenvolvimento de AR seropositiva, e que esse risco pode persistir mesmo muitos anos após a cessação do hábito.

O tabagismo é ainda fator de risco para a ocorrência de anticorpos anti-CCP em pacientes com AR que apresentam alelos do epítipo compartilhado HLA-DRB1 (340).

Metsios et al (341) relataram que o tabagismo provoca desregulação do metabolismo em pacientes com AR e tem um impacto negativo no status funcional relatado pelo paciente.

Manfredsdottir et al (342) publicaram que, em uma coorte de 100 pacientes com AR inicial acompanhados por 2 anos, o tabagismo ocasionou uma pior evolução, em termos de número de articulações dolorosas e inflamadas e escala visual analógica de dor, mas não uma pior progressão radiológica, associado à elevação de FR IgA.

Quanto ao hábito etílico, a proporção de pacientes que se declararam etilistas em nosso estudo (menos de 10%) foi inferior à relatada em outros estudos envolvendo pacientes com AR inicial (330) e na população brasileira (20%) (343). Alguns autores têm sugerido que o consumo moderado de bebidas alcoólicas poderia ser um fator protetor para o desenvolvimento de formas erosivas da AR (344, 345).

Em relação à história patológica pregressa, entre 27 e 30% dos pacientes avaliados relataram diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), cifra pouco superior à prevalência de níveis pressóricos elevados na população brasileira acima de 40 anos (346), e consideravelmente acima da proporção de pacientes hipertensos na coorte do GLADAR (9,8%) (286).

Tem sido sugerido que a prevalência de HAS é maior nos pacientes com AR do que no restante da população (347). O QUEST-RA encontrou uma prevalência de hipertensão de 32% da população estudada (348). A HAS é um dos fatores que pode contribuir para o aumento da mortalidade por causas cardiovasculares nos pacientes com AR (349).

Nenhum paciente de nossa coorte apresentava o diagnóstico de diabetes mellitus, resultado inferior à ocorrência média da doença na população brasileira (7,6%) (350). O diabetes não é reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento ou a gravidade da AR, embora muitos pacientes apresentem as duas condições simultaneamente (351).

Até 28% dos pacientes de nossa coorte relataram história familiar de alguma doença reumática, sendo que 22,5% do total apresentavam familiares com diagnóstico de AR e 7,5% relatavam história familiar de LES. Essas cifras foram superiores às relatadas no estudo de De Roos et al (352), que não

encontraram associação consistente entre história médica familiar e AR. Já Rojas-Villarraga et al (353) publicaram que a história familiar de AR era consistentemente associada com dano articular, efeito que não foi observado na revisão sistemática realizada pelos autores.

Aparentemente, o papel da história familiar na evolução da AR é variável e depende da população analisada. No nosso estudo, não foi investigada a possível associação entre história familiar e gravidade das manifestações da AR.

6.2.4. Exames laboratoriais

a) Hematimetria

A ocorrência de anemia em nossa coorte (18%) foi inferior ao relatado pelo GLADAR (35%). A anemia é uma manifestação extra-articular relativamente frequente na AR inicial (6 a 25%), e parece se correlacionar a pior prognóstico articular (100), incapacidade funcional, necessidade de intervenção ortopédica (354) e mortalidade (355). A redução dos níveis hematimétricos é mais frequente entre homens, fumantes, pacientes com elevados níveis de provas de atividade inflamatória, presença de FR, ANA e epítipo compartilhado (355).

Nikolaisen et al (356) investigaram a prevalência de anemia em uma coorte de 111 pacientes consecutivos com AR inicial, durante 74 meses de acompanhamento, e encontraram níveis reduzidos de hemoglobina em 25% dos pacientes durante o primeiro ano de acompanhamento. Nesse estudo, a presença de anemia foi associada a níveis mais elevados de VHS, PCR e IL-6, mas não a doença articular mais agressiva ou mortalidade.

b) Provas de atividade inflamatória

Mais de dois terços dos pacientes avaliados em nossa coorte apresentaram elevação das provas de atividade inflamatória testadas (VHS e PCR) na avaliação inicial.

As provas de atividade inflamatória na avaliação basal parecem não discriminar bem a AR de outras artrites na fase inicial, e não predizem doença persistente (erosiva) (27, 357, 358). Tunn e Bacon relataram que, entre os pacientes de uma clínica de AR inicial que evoluíram com artrite persistente, níveis significativamente mais elevados de VHS foram encontrados. Contudo, nesse estudo, a VHS teve baixo poder discriminatório e pouco contribuiu para o prognóstico a longo prazo dos pacientes (359).

c) Autoanticorpos

c.1) Fator reumatóide

Na primeira avaliação, cerca de 50% dos pacientes de nossa coorte foram positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR, porcentagem inferior ao relatado pela coorte do GLADAR (76%) (286), sendo importante ressaltar os diferentes métodos utilizados para pesquisa do FR pelo GLADAR (Waller-Rose, nefelometria, ELISA). A positividade para FR em nosso estudo foi semelhante a outros trabalhos que utilizaram ELISA (360, 361), incluindo os resultados da meta-análise de Nishimura et al (362).

Em nosso estudo, optamos pela pesquisa dos isotipos IgA, IgG e IgM de FR. A validade da pesquisa dos isotipos de FR na avaliação da AR inicial permanece questionável. Por exemplo, não está definida a existência de associação entre os títulos dos diferentes isotipos de FR e o diagnóstico de AR, ou a relação entre a presença de algum sorotipo específico (ou de mais de um) e pior prognóstico radiológico, bem como o comportamento dos diferentes isotipos de FR ao longo do tempo (362).

Embora haja controvérsia, tem sido sugerido que tanto FR IgM quanto FR IgA e IgG estão significativamente associados ao diagnóstico de AR (38). A positividade dos isotipos parece ser variável de acordo com a população estudada (363). No trabalho de Visser et al (364) a sensibilidade do ELISA para FR IgG, IgA e IgM (AR *versus* controles) foi de 72%, 44% e 69%, respectivamente e a especificidade foi de 52%, 84% e 86%. A meta-análise de Nishimura et al (362) conclui que, para o FR IgM, a sensibilidade, especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo (com os respectivos intervalos de confiança – IC) foram: 69% (IC: 65% a 73%), 85% (IC: 82% a 88%), 4.86 (IC: 3.95 a 5.97), e 0.38 (IC: 0.33 a 0.44). Os resultados para FR IgG e IgA foram similares.

Em nosso estudo, observou-se FR IgM em cerca de 50%, IgA em 42% e IgG em 30% dos pacientes com diagnóstico de AR e menos de 12 meses de duração de sintomas, taxas similares às referidas em outros trabalhos, como o de Vittecoq et al (363), que descreveram a presença de FR IgM em 51%, FR IgA em 36% e FR IgG em 32% de pacientes com diagnóstico de AR de menos de dois anos de duração.

O FR IgM é um marcador útil para discriminar pacientes com poliartrite que evoluirão ou não para AR (44, 45, 363, 365-368). Já as propriedades diagnósticas

do FR IgA e IgG são questionáveis (363, 368, 369). Em nosso estudo, a pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribui para o diagnóstico de AR.

Alguns trabalhos publicados avaliaram, como na nossa coorte, a média dos títulos dos diferentes sorotipos de FR na AR inicial, e nossos resultados se assemelham ao relatado por outros autores (43,362).

Após 3 anos de acompanhamento, a positividade para os 3 sorotipos pesquisados de FR, bem como seus títulos, mantiveram-se semelhantes aos valores iniciais, o que é compatível com outros trabalhos (43, 362).

c.2) Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

A porcentagem de positividade para anti-CCP em nosso trabalho foi semelhante à relatada por diversos outros estudos envolvendo pacientes com AR inicial. Cinquenta por cento dos pacientes de nossa coorte foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1), sendo que a maioria foi positivo forte pelas 3 técnicas. Em uma revisão sistemática da literatura, a análise combinada de publicações referentes a mais de 2000 pacientes com artrite indiferenciada inicial mostrou uma prevalência de 23% de anticorpos anti-CCP (ELISA 2ª. geração). Essa prevalência aumentou para 51% em mais de 1000 pacientes que preencheram critérios de classificação para AR, após um período médio de acompanhamento de 18 meses (371).

Em nossa coorte, a prevalência de FR e anti-CCP foi aproximadamente a mesma (considerando-se CCP positivo por qualquer uma das 3 técnicas analisadas), o que foi semelhante a outros estudos publicados sobre o tema

(372, 373). Conforme relatado por diversos autores, o CCP2 parece ser tão sensível quanto e mais específico que o FR IgM, sendo que sua vantagem estaria na detecção de anticorpos em aproximadamente 15% dos pacientes com AR que são negativos para FR (374-382). Já Nishimura et al (362), em sua meta-análise de estudos publicados sobre a acurácia de anti-CCP e FR para AR, concluíram que a positividade para o anti-CCP isoladamente é mais específica que a positividade isolada para FR IgM no diagnóstico de AR.

É importante, ressaltar, no entanto, que quando testamos isoladamente cada uma das técnicas, a prevalência de anti-CCP ficou em torno de 40% (aumentando para 50% quando utilizamos as 3 técnicas conjugadas). Isoladamente, portanto, CCP2, CCP3 e CCP3.1 apresentaram, em nosso estudo, uma prevalência inferior a de FR IgM e similar a de FR IgA, o que difere dos diversos estudos anteriormente relatados (374-382). Não foi possível calcular a sensibilidade e especificidade de cada uma das técnicas, pois, por não ser esse o objetivo do nosso estudo, não foi utilizado um grupo controle.

Em nossa coorte, não houve diferença entre as técnicas analisadas para a detecção do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1), sendo que a prevalência de anticorpos anti-CCP foi aproximadamente a mesma pelas 3 técnicas (40%). A diferença de sensibilidade, especificidade e custo-benefício entre as 3 técnicas para detecção de anti-CCP é ainda assunto controverso na literatura, e estudos em diferentes populações são necessários (383).

Em 2005, uma terceira geração de anti-CCP (CCP3) tornou-se disponível para o diagnóstico laboratorial de AR. Relatou-se que esses ensaios reconheceriam epítomos citrulinados adicionais, que não seriam identificados pelos ensaios de segunda geração (CCP2), com uma sensibilidade 5% maior que

CCP2, mantendo a especificidade (384). O teste CCP3 foi avaliado por Santiago et al (385) e Wu et al (386) e considerado mais sensível que o CCP2, mantendo a especificidade. Anjos et al (383) relataram em uma população de 70 pacientes com AR do sul do Brasil que tanto CCP2 quanto CCP3 apresentaram uma boa performance diagnóstica, sendo que CCP3 foi 4,3% mais sensível que CCP2, mantendo a especificidade. No entanto, outros autores têm relatado performance diagnóstica muito similar entre os ensaios CCP2 e CCP3 (387,388).

O CCP3.1 avaliado em nosso estudo (INOVA) utiliza um conjugado que detecta anticorpos IgA, além dos anticorpos IgG habituais, o que teoricamente melhoraria a sensibilidade do método, já que alguns pacientes com AR apresentam anticorpos IgA contra o CCP3, na ausência de anticorpos IgG (389). Bizzaro et al (390), no entanto, comparando onze técnicas laboratoriais diversas para a detecção de CCP, observaram uma discreta diferença de resultados entre CCP2 e CCP3 da INOVA (sensibilidade de 64% e 67%, respectivamente), e nenhuma diferença entre CCP3 e CCP3.1, sugerindo que a combinação de anticorpos IgA e IgG não melhoraria a performance do teste, semelhante ao que foi observado em nossa coorte.

Em nossa coorte, tanto na avaliação inicial quanto após 3 anos de seguimento, os títulos de CCP obtidos pelas 3 diferentes técnicas foram semelhantes. Os títulos de CCP2 tenderam a ser, em média, inferiores aos das técnicas de terceira geração, mas, devido ao grande desvio padrão observado, não houve significância estatística. Observou-se valores elevados (em média >500 UI/dl) pelas 3 técnicas, superior ao relatado na publicação de Lee et al (391) e na de Papadopoulos et al (392), dois dos poucos estudos sobre os títulos absolutos de anti-CCP e sua correlação com a evolução da doença.

Após 3 anos de acompanhamento, a porcentagem de pacientes que apresentavam anti-CCP positivo, bem como seus títulos, mantiveram-se estáveis em nosso estudo. Durante o período, dois pacientes CCP positivo (incluído um forte positivo), negataram seus resultados.

Chibnik et al(393) relataram que os títulos de anti-CCP e sua flutuação são importantes na fase pré-desenvolvimento da AR- quanto maiores os títulos, menor o intervalo para o surgimento da doença. Os títulos de anti-CCP aumentaram gradualmente até a abertura dos sintomas típicos de AR, e então se estabilizaram. Rantapaa-Dahlqvist et al (394) já haviam sugerido que os títulos de anti-CCP sofrem um aumento antes do início da doença. Bos et al (395), em sua coorte de 188 pacientes consecutivos com diagnóstico de AR, tratados com adalimumabe, estudaram as mudanças relativas nos níveis de anti-CCP em comparação ao critério de resposta EULAR e às variações nos reagentes de fase aguda (VHS e PCR). De forma semelhante ao encontrado em nossa coorte, esses autores não observaram modificações substanciais entre a positividade do anti-CCP nas avaliações inicial e final. Não houve correlação entre a presença ou os níveis de anti-CCP e o declínio dos marcadores de inflamação, levando-os a sugerir que os anticorpos anti-CCP são marcadores de AR qualitativamente estáveis, não associados com a atividade da doença (395).

c.3) Anti-vimentina citrulinada (anti-Sa)

Em nossa coorte, menos de 15% dos pacientes apresentaram anticorpos anti-Sa na avaliação inicial, valor inferior ao relatado por Boire (56)– 28% de sua

coorte de 165 pacientes com poliartrite inicial e por Vossenaar et al (396) – 40% de 87 soros de pacientes com AR estabelecida.

Os títulos médios de anti-Sa encontrados em nossa coorte variaram de 200 a 300 UI/dl, valor semelhante ao encontrado por outros autores (56, 60), embora existam poucas publicações sobre o tema.

Na população acompanhada por 3 anos em nosso estudo, a porcentagem de positividade para anti-Sa passou de 10% para 18% ao final do seguimento, diferença estatisticamente significativa. Innala et al (60) e Ménard (397) haviam demonstrado que os títulos de anti-Sa variam em um mesmo indivíduo de acordo com a atividade da doença e resposta adequada ao tratamento, sugerindo que o anti-Sa seria um marcador de atividade de doença.

6.2.5. Alterações radiográficas compatíveis com AR

O dano radiográfico na avaliação inicial e sua progressão têm sido avaliados por vários estudos. Diversos sistemas de avaliação radiográfica têm sido usados (presença/ausência de erosão, escore de Larsen, Sharp, Larsen modificado por Scott, Sharp modificado por van der Heijde, Kellgren, Kellgren/Lawrence) (398) o que torna difícil a comparação da prevalência de erosões entre os diferentes estudos. Independentemente do sistema utilizado, o escore radiográfico inicial prediz o dano radiológico em 3 anos (39, 399, 400).

O sistema de avaliação do dano radiográfico utilizado em nosso estudo (ausência/presença de erosão), assim como a técnica de realização da radiografia convencional, foram os mesmos padronizados pelo GLADAR (284), o que nos permite fazer comparações entre os resultados. Na avaliação inicial de nossa

coorte, entre 42 e 48% dos pacientes apresentavam erosões radiográficas, valor superior ao relatado na coorte do GLADAR (27,5%) (286). Após 3 anos de acompanhamento, 70% dos pacientes de nosso estudo apresentaram erosões radiográficas em mãos/punhos e/ou pés/tornozelos.

É importante ressaltar que o tempo de tratamento com DMARD no início da doença é um fator chave na determinação da progressão radiográfica, conforme demonstrado por van Aken et al (401). Os pacientes avaliados em nossa coorte não haviam recebido tratamento prévio para a doença, incluindo corticoesteróides, o que poderia explicar a porcentagem elevada de erosões na avaliação inicial. No caso da coorte do GLADAR, por exemplo, eram avaliados pacientes já em uso de DMARD, o que poderia justificar a menor ocorrência de erosões em relação a nosso estudo.

Feitas as devidas considerações sobre a variabilidade dos critérios de seleção e métodos de avaliação, é possível concluir que nossos resultados na avaliação inicial diferem de muitos estudos prospectivos de pacientes com AR inicial – a maioria relata erosões na avaliação inicial de cerca de 30% dos pacientes avaliados (238).

Alguns achados importantes dos primeiros estudos sobre o tema foram acometimento de pés isoladamente em 36%, comparado ao acometimento isolado de mãos em 16% e ausência de progressão após 3 anos em até 48% (243) e após 5 anos em até 26% (254).

É importante ressaltar, no entanto, que a porcentagem de erosões encontrada em nosso estudo se assemelha a algumas outras coortes. Em uma análise de 7 estudos prospectivos (100, 177, 248, 402-405), que avaliaram entre 40 e 866 pacientes com diagnóstico de AR avaliados dentro dos 12 primeiros

meses de sintomas, e seguidos por um período de 3 a 12 anos, observou-se que 39 a 73% dos indivíduos desenvolveram uma ou mais erosões em mãos e punhos.

Na clínica de artrite inicial de Leiden (27), 15% dos 524 pacientes apresentavam erosões radiográficas em mãos ou pés na avaliação inicial, valor bastante inferior ao observado em nossa coorte. Após 3 anos de acompanhamento, no entanto, 70% dos pacientes apresentavam erosões à radiografia convencional, porcentagem exatamente igual a do nosso estudo. Em um estudo holandês de 147 pacientes iniciado na década de 80 (247), 70% dos pacientes apresentaram erosões radiográficas (Sharp) após 3 anos, a maioria das quais já podia ser detectada ao final do primeiro ano. Em contraste, de 185 pacientes que desenvolveram erosões (Larsen) em um estudo de pacientes provenientes da comunidade com quadro de poliartrite inflamatória, apenas 66% apresentavam erosões no segundo ano, e muitos desenvolveram alterações radiográficas apenas após o terceiro ano de acompanhamento (249).

Não é incomum que, como em nosso estudo, os pacientes com AR inicial apresentem alterações radiográficas quando da avaliação inicial. Jansen et al (400) mostraram que após 12 meses de acompanhamento, 86% de 130 pacientes com AR inicial apresentavam erosões. Contudo, a maioria dos casos já apresentava erosões na avaliação inicial, o que estava relacionado à duração dos sintomas anterior ao diagnóstico.

Machold et al (11) reportaram os resultados de 108 pacientes com AR muito inicial, avaliados dentro de 3 meses do início dos sintomas. Treze por cento dos casos apresentavam erosões na avaliação inicial, e após 12 meses de acompanhamento, essa cifra aumentou para 28%. Essa ocorrência de erosão

muito inferior a do nosso estudo pode ser atribuída às diferentes características da população em relação à nossa coorte: o estudo de Machold et al envolveu pacientes muito iniciais, com a duração dos sintomas inferior a 12 semanas, enquanto nós avaliamos pacientes com 30 semanas (em média) de duração das manifestações articulares.

Uma análise detalhada da evolução radiográfica proveio do estudo ERAS (100), cujo resultado é semelhante ao encontrado em nossa coorte. No ERAS, foram avaliados 866 pacientes com AR inicial provenientes de 9 serviços de reumatologia no Reino Unido. Na avaliação inicial, 279 pacientes (32%) já apresentavam erosões radiográficas, e após 3 anos, 609 (70%) desenvolveram erosões, apesar do tratamento convencional.

Esses estudos, incluindo o nosso, sublinham a diferença na velocidade de progressão do dano radiográfico observado, o que pode ser um fator importante nas decisões a respeito do uso de DMARD. Plant et al (403) propuseram 4 diferentes padrões de progressão radiográfica em um estudo de 8 anos de acompanhamento de pacientes com AR inicial: plano ou não erosivo, linear, intervalado e em platô. Esse estudo também demonstrou que a progressão radiográfica era mais rápida nos dois anos iniciais, e bastante variável após isso.

Radiografias bianuais mostraram que a progressão foi maior no primeiro ano, com planificação da curva nos dois anos subseqüentes (248), enquanto um estudo de 135 mulheres (260) mostrou um aumento linear na ocorrência de erosões nos primeiros 6 anos. Aumento linear similar no escore de Larsen foi relatado em um período de 5 anos de avaliação de 732 pacientes, mas com uma fase de aceleração entre o segundo e o terceiro anos (261). Uma taxa constante de dano radiográfico ao longo do tempo foi observado em todos os componentes

do método de Sharp em radiografias seriadas em um estudo norte-americano (406).

Apesar dessas diferenças, a maioria dos estudos reportam erosões radiográficas em cerca de 70% dos pacientes após 3 anos de acompanhamento (238), de maneira similar à nossa coorte.

6.2.6. Escalas visuais analógicas

A dor é um dos sintomas predominantes em pacientes com AR, e sua persistência é uma consequência altamente negativa da doença. As drogas atualmente utilizadas, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios, DMARD e drogas modificadoras da resposta biológica têm como um dos alvos o alívio dos sintomas álgicos. Infelizmente, embora o controle da dor seja um dos indicadores de sucesso terapêutico, muitos pacientes com AR inicial continuam a sentir dor apesar do tratamento (138).

A dor, em geral quantificada pela utilização de escalas visuais analógicas, tem sido avaliada em alguns estudos envolvendo pacientes com AR inicial, incluindo a nossa coorte. Contudo, como a dor é um sintoma subjetivo medido de formas diferentes e em momentos diversos da evolução da doença, é difícil comparar os achados dos diversos estudos, relativos às escalas visuais analógicas de dor e avaliação global do estado de saúde e atividade de doença, pelo pacientes ou pelo médico (138).

A informação de melhor qualidade sobre a dor em pacientes com AR inicial provém de um estudo comparativo de 4 diferentes coortes europeias de pacientes com AR inicial acompanhados por 5 anos (110). O estudo avaliou 468 pacientes,

com as coortes individuais variando de 81 a 174 casos. Apesar do uso de tratamento sintomático e DMARD, um grau residual de dor persistiu em todas as coortes, mas houve uma melhora significativa, de cerca de 40% da intensidade da dor, especialmente nos pacientes recebendo tratamento mais agressivo (110).

De forma semelhante, em nossa coorte, os escores de dor e avaliação global do estado de saúde e atividade de doença sofreram significativa queda durante os 3 anos de acompanhamento. A dor, por exemplo, foi reduzida de um valor de 61 na escala visual analógica, na avaliação inicial, para cerca de 30, ao final do acompanhamento.

O impacto de diferentes estratégias de tratamento sobre a intensidade da dor em pacientes com AR inicial foi demonstrado em um estudo observacional de 238 pacientes holandeses, no qual se comparou as vantagens clínicas de 2 estratégias terapêuticas (407): tratamento precoce com DMARD e pirâmide (na qual anti-inflamatórios são usados na fase inicial e DMARD apenas após falha ao esquema inicial). Pacientes que receberam as 2 abordagens foram avaliados por 5 anos (145 pacientes no grupo que recebeu DMARD precoce e 44 no grupo da pirâmide). Os pacientes que receberam tratamento mais agressivo tiveram uma redução acentuada dos escores de dor comparados aqueles em uso do esquema de pirâmide nos primeiros anos de acompanhamento, embora a diferença não tenha persistido posteriormente.

Sarzi-Puttini et al (408) avaliaram a relação entre os escores de dor e outras medidas clínicas, radiográficas e status funcional, incluindo o escore radiográfico de Larsen e o HAQ em 105 pacientes com AR com duração inferior a 3 anos. Esses autores observaram que a avaliação global da atividade de doença pelo pacientes e a rigidez matinal se correlacionaram melhor à dor que as

alterações radiográficas ou outras variáveis clínicas, incluindo o número de articulações dolorosas e inflamadas.

6.2.7. Escore de atividade da doença (DAS-28)

A persistência da atividade da doença é uma consequência importante da AR inicial, pois se correlaciona intimamente com outros parâmetros, como a dor, a progressão radiográfica e a qualidade de vida (138). Desde a introdução dos novos DMARD e drogas modificadoras da resposta biológica, a remissão tem sido arrolada como objetivo nos ensaios clínicos, e é atualmente encarada como um desfecho realista na prática clínica (238).

A maioria dos estudos envolvendo pacientes com AR inicial demonstrou melhora nas medidas de atividade de doença e capacidade funcional nos primeiros anos, e os ensaios clínicos reportaram o mesmo após início de terapia medicamentosa específica. As coortes britânicas de AR inicial foram as primeiras a relatar que um subgrupo de pacientes mantinha doença com atividade muito leve ou até mesmo remissão dentro de 3 anos, sendo que, em alguns casos, mas não em todos, essa baixa atividade de doença era decorrente do uso de DMARD (240, 242).

Coortes subseqüentes relataram achados similares, embora as freqüências variassem devido a diferenças na seleção (estudos populacionais recrutam, em geral, pacientes com AR menos grave em relação aos ensaios clínicos) e à grande variabilidade dos critérios para remissão clínica. Há inconsistências nos resultados porque o termo “remissão” muitas vezes não distingue claramente

baixa atividade de doença decorrente do uso de terapia específica de doença inativa mesmo na ausência de tratamento (238).

Em nosso estudo, na avaliação inicial, a maioria dos pacientes (>90%) apresentava intensa atividade de doença, e, ao longo do acompanhamento, houve queda progressiva do escore do DAS. Aos 18 meses, apenas 15,4% dos pacientes apresentavam atividade intensa de doença e 51,25% estavam em remissão ou baixa atividade de doença. A taxa de remissão alcançada aos 18 meses (20,5%) permaneceu estável até o final do acompanhamento e, aos 36 meses, 22,5% dos pacientes estavam em remissão, de forma semelhante ao observado em coortes com desenhos similares, onde entre 10 e 20% dos pacientes atingem remissão clínica (164, 240, 242, 409).

A melhora clínica em nossa coorte foi mais marcada aos 18 meses de acompanhamento. A partir do segundo ano, apesar da manutenção da taxa de remissão, observou-se um aumento da porcentagem de pacientes com atividade intensa e moderada da AR, em relação aos 2 primeiros anos de acompanhamento, com 70% dos pacientes em atividade moderada ou alta ao final de 36 meses, em contraste com 48,8% no décimo oitavo mês. A crescente porcentagem de pacientes em atividade moderada e intensa a partir deste ponto poderia ser consequência de fatores inerentes à própria doença ou à irregularidade do tratamento, como o uso intermitente das medicações e falta às consultas (dados não apresentados).

Welsing et al (155) relataram os resultados do acompanhamento prospectivo de 378 casos de AR inicial seguidos desde 1985. De forma semelhante ao observado em nossa coorte, esses autores publicaram que após uma melhora inicial nos primeiros meses de tratamento, o DAS médio (contagem

de 44 articulações) se manteve mais ou menos estável durante o curso da doença, indicando atividade moderada; o DAS médio inicial foi de 3,6, caindo para cerca de 3,0 após 6 a 9 meses e permanecendo em 2,9 aos 9 anos. Um padrão similar foi observado em 375 pacientes do Registro Austríaco de AR inicial (156), onde, durante os 12 primeiros meses da AR, o escore do DAS caiu de uma média inicial de 5,5 (atividade intensa) para uma média de 3,2 (atividade moderada).

Nell et al (17) avaliaram mudanças do DAS em resposta à terapia na AR inicial. Utilizando um estudo caso-controle, eles examinaram 20 pacientes com AR muito inicial (VERA - menos de 3 meses de sintomas quando do início de DMARD) e um grupo controle de 20 indivíduos com AR inicial tardia (LERA - média de 12 meses de sintomas quando do início do tratamento). Em resposta ao início da terapia, o DAS decresceu em $2,8 \pm 1,5$ (cerca de 40% do valor basal) no grupo VERA, mas em apenas $1,7 \pm 1,2$ (12% em relação ao basal) no grupo LERA (diferença estatisticamente significativa). Concomitantemente, o escore de Larsen mostrou um retardo de progressão estatisticamente significativa no grupo VERA comparado ao grupo LERA.

O estudo de Peltomaa et al (410), avaliou, por um período de 3 anos, 27 pacientes com AR “muito” inicial (definido nesse estudo específico como sintomas há menos de 4 meses) e 122 pacientes com AR inicial (sintomas entre 4 e 24 meses). Os grupos não foram pareados e os pacientes com AR inicial tinham uma doença inicialmente mais ativa. Apesar do uso de um maior número de DMARD no grupo inicial, a PCR e a contagem articular mantiveram-se mais elevadas que no grupo muito inicial, embora ambos tenham mostrado melhora significativa ao longo do tratamento.

Em nosso estudo, não fizemos a comparação entre os 30% de pacientes com AR muito inicial e os demais, mas é possível que exista variação de comportamento em relação ao momento do diagnóstico.

6.2.8. Preenchimento dos critérios classificatórios para AR pelo Colégio Americano de Reumatologia

Os critérios classificatórios para AR do ACR (1987) são muitas vezes, na prática clínica, utilizados como ferramentas de apoio para diagnóstico da doença. No entanto, tais critérios foram desenvolvidos em uma população de pacientes com AR estabelecida e de longa duração, selecionados com base no status da doença, como um meio de classificá-la, e não de diagnosticá-la (24). Isso provavelmente explica sua performance diagnóstica inadequada na AR inicial (23).

A performance dos critérios do ACR em pacientes com AR inicial referenciados de forma consecutiva, não selecionados, tem sido avaliada por inúmeros autores (23, 27, 411-413). Esses estudos sistematizaram diferentes critérios de definição para AR, sendo que a maioria utilizou a definição clínica, como em nosso estudo (diagnóstico de AR feito pelo observador, independente do preenchimento dos critérios classificatórios). A performance dos critérios do ACR mostrou-se razoável em 2 estudos que utilizaram o diagnóstico clínico (411, 413), e baixa nos estudos que utilizaram o desfecho da artrite (ocorrência de erosão) como padrão ouro (27, 412).

De maneira geral, os critérios classificatórios do ACR são considerados subótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40-

90% e especificidade de 50-90%) (25). Por isso, vem-se discutindo a necessidade do estabelecimento de novos critérios classificatórios/diagnósticos para a AR na fase inicial(26).

Em nossa coorte, embora o preenchimento dos critérios do ACR para AR não tenha sido considerado critério de definição de AR inicial, todos os pacientes avaliados preenchiem ao menos 4 critérios do ACR na primeira avaliação. O critério “artrite em mãos” foi observado em 100% dos casos, seguido por “artrite em 3 ou mais grupos articulares”, “poliartrite simétrica” e “rigidez matinal superior a 1 hora”, todos presentes em mais de 95% dos casos. Alterações radiográficas e FR positivo foram observados em cerca de 50% dos casos, e o critério menos freqüente foi a ocorrência de nódulos reumatóides (<15%).

A alta prevalência dos critérios do ACR em nossa população, diferentemente de outros estudos de AR inicial, onde apenas 38% a 70% dos pacientes preenchiem os critérios do ACR na avaliação basal (26), sugere que possa ter havido um viés na seleção, no sentido de exclusão de pacientes com formas mais brandas. Uma possível explicação para essa discrepância em relação a outros estudos é o já descrito fenômeno da circularidade, resultante da superestimação das propriedades diagnósticas dos critérios pelo observador quando o diagnóstico clínico é utilizado como padrão ouro (414). Tal fenômeno é considerado inevitável, pois o observador, conhecendo e aplicando em sua prática clínica diária os critérios do ACR, tende, mesmo involuntariamente, a utilizá-los como fator indissociável de sua definição de AR.

Por outro lado, o fato de todos os pacientes da nossa coorte preencherem os critérios classificatórios do ACR na avaliação inicial nos dá certo grau de certeza de que pacientes com quadros autolimitados ou indiferenciados foram

excluídos da coorte – ou seja, todos os pacientes incluídos realmente apresentavam o diagnóstico de AR, diferentemente de outras coortes de “artrite” inicial.

6.2.9. Classe funcional

Na avaliação inicial, cerca de 80% dos pacientes analisados em nossa coorte pertenciam às classes funcionais III e IV. Após 3 anos de acompanhamento, 75% apresentavam classe funcional I ou II, demonstrando expressiva melhora do grau de incapacidade funcional. Na coorte de Lindqvist et al (170), após 10 anos de acompanhamento, 94% dos pacientes estavam nas classes funcionais I ou II, ou seja, a grande maioria, como em nossa coorte, era capaz de realizar a maioria das atividades de vida diária de forma independente. Resultado semelhante foi relatado por Mottonen et al (415), em uma coorte de AR inicial finlandesa acompanhada por 6 anos. Por sua vez, dois estudos britânicos que se iniciaram nas décadas de 50 e 60 relataram uma maior proporção de pacientes com AR nas classes funcionais III e IV após um período de acompanhamento de 15 anos (240, 256).

Uma possível explicação para o melhor prognóstico funcional entre nossos pacientes, de maneira semelhante à coorte de Lindqvist et al (170) e Mottonen et al (415), é a abordagem terapêutica agressiva, incluindo tratamento precoce com DMARD, mudança frequente de esquema terapêutico baseada na atividade da doença e uso de terapia modificadora da resposta biológica quando necessário.

6.2.10. Questionários de qualidade de vida

Muitas coortes têm utilizado o *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (262), de modo que é possível fazer comparações entre os resultados obtidos em nosso estudo com outras populações de pacientes com diagnóstico de AR inicial.

As coortes publicadas demonstram uma ampla variação da média do HAQ na avaliação inicial, mas a média do escore encontrado na maioria delas gira em torno de 1 (0,8 a 1,3) (169, 253, 263, 264), valor inferior ao encontrado em nossa população. Em nossa coorte, a média do escore do HAQ na avaliação inicial foi de 1,9, caindo para 0,8 após 3 anos de acompanhamento.

Embora a maioria dos estudos mostrem uma melhora no escore do HAQ ao longo dos primeiros anos após o diagnóstico de AR, há grande variação na taxa de mudança do HAQ. Após 2 anos de seguimento, 10% dos 147 pacientes do estudo de van der Heijde et al (247) e 29% do estudo de Wiles et al (253) ainda apresentavam um escore do HAQ maior que 1. Combe et al (264) reportaram que 27% dos 191 pacientes de sua coorte apresentavam HAQ >1 após 3 anos de acompanhamento, e 22% ainda mantinham essa média após 5 anos. As cifras obtidas na coorte de Young et al (169), nos mesmos períodos (3 e 5 anos) foram de 34% e 38%. Possíveis explicações para as variações de evolução do escore do HAQ incluem diferentes desenhos entre os estudos e influência de outras variáveis, como os efeitos do tratamento e status socioeconômico (416).

Seis grandes estudos envolvendo pacientes com AR inicial, do Reino Unido – NOAR (168) e ERAS (100) -, Suécia, França e Holanda (155, 157, 222, 264,

417) mostram que o comportamento do HAQ apresenta uma “curva em J”, observando-se uma queda inicial do escore do HAQ, seguido por um aumento gradual ao longo dos anos. Nesses estudos, a média do escore do HAQ inicial foi de 0,92 (variando de 0,63 a 1,3). Após 3 anos, a média caiu para 0,74, mas subsequentemente aumentou até 0,83, no quinto ano.

Uma possível explicação para essa “curva em J” é que o paciente com AR tem uma incapacidade considerável antes do início do tratamento. A terapia com AINE e DMARD inicialmente melhora a sinovite e a incapacidade a ela associada. No entanto, a limitação funcional aumenta lenta e progressivamente, a medida que o dano articular e outras manifestações da doença progridem (138). Em nossa coorte, a melhora do escore do HAQ foi rápida (grande decréscimo do escore já nos primeiros 6 meses de tratamento), havendo piora progressiva (aumento do escore do HAQ) entre o sexto e o trigésimo mês de tratamento. A partir do mês 30, até o final do mês 36, houve mais uma vez melhora progressiva do escore, que atingiu valor médio significativamente inferior ao inicial.

Quando ao questionário SF-36, os reduzidos valores dos escores dos domínios na avaliação inicial demonstraram grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde em nossa população de pacientes com AR inicial. Em especial os domínios “limitação por aspectos físicos” e “limitação por aspectos emocionais” obtiveram pontuação muito baixa, demonstrando, que, nos pacientes de nossa coorte, são esses os aspectos da qualidade de vida mais prejudicados na avaliação inicial. Os domínios “saúde mental” e “vitalidade” foram os menos comprometidos no momento do diagnóstico.

Comparações com outras coortes são menos factíveis quando se utiliza o questionário SF-36, em relação ao HAQ, uma vez que existem poucos estudos

prospectivos envolvendo pacientes com AR inicial avaliando o questionário SF-36. Além disso, o fato do SF-36 ser uma ferramenta genérica, não específica para AR, e portanto, sofrer a influência de diversas outras condições, como idade, sexo, status socioeconômico, presença de comorbidades, incluindo sintomas depressivos e fibromialgia (418), torna difícil a comparação de escores entre diferentes populações.

Uhlig et al (419) e Talamo et al (420) publicaram os dados da análise da HRQoL em 1052 pacientes do Registro de AR de Oslo e 137 pacientes ingleses, respectivamente. Os 2 grupos relataram uma performance melhor que a observada em nossa coorte em 6 dos domínios do SF-36, com exceção de “estado geral” e “vitalidade”, que apresentaram maior pontuação entre os pacientes do nosso estudo. Tanto no trabalho norueguês quanto no inglês, no entanto, não foram avaliados pacientes com AR inicial, e sim indivíduos com AR estabelecida (13,8 e 11 anos de evolução da doença, em média, respectivamente), e em uso de DMARD e biológicos, o que torna difícil a comparação com os dados iniciais da nossa coorte.

Em nosso estudo, todos os domínios avaliados, com exceção do estado geral de saúde e vitalidade, apresentaram melhora significativa ao longo dos 3 anos de acompanhamento. Os escores finais obtidos em nossa coorte foram semelhantes aos publicados por Wiles et al (421), referentes ao quinto ano de acompanhamento de 303 pacientes com diagnóstico de AR inicial da coorte NOAR.

Não há trabalhos anteriores que tenham avaliado, como o nosso, o perfil de evolução dos domínios do SF-36 ao longo do tempo. Em nossa coorte, o diferente padrão apresentado pelos domínios durante os 36 meses de

acompanhamento pode refletir impactos diversos da doença e de seu tratamento sobre as características avaliadas, ou ser atribuído à subjetividade das respostas ao questionário utilizado, que sofre a influência de diversos outros aspectos.

A população acompanhada em nossa coorte apresentou grande impacto da AR em sua qualidade de vida, conforme avaliado pelos questionários HAQ e SF-36, no momento do diagnóstico, maior do que em outras coortes anteriormente avaliadas. Em contrapartida, houve uma considerável melhora da incapacidade, já nos primeiros meses de acompanhamento, melhora essa que se manteve no final do terceiro ano. O tratamento precoce da AR pareceu, em nossa coorte, se associar à melhora da qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelo paciente.

6.2.11. Esquemas terapêuticos

Em nossa coorte, conforme estabelecido pelos critérios de inclusão e exclusão do estudo, nenhum paciente fazia uso de DMARD na avaliação inicial, e poucos utilizavam corticoesteróides. Todos os pacientes iniciaram uso de terapia modificadora do curso da doença e/ou terapia biológica conforme previsto pelo protocolo de tratamento do nosso serviço. Ao final do terceiro ano, 20% dos pacientes de nossa coorte estavam em uso do esquema terapêutico inicialmente prescrito (metotrexato e hidroxicloroquina), 57,5% faziam uso de um esquema diferente de DMARD e 22,5% estavam em uso de terapia modificadora da resposta biológica.

Comparar dados sobre esquemas terapêuticos entre diferentes populações é assunto complexo e controverso. Embora as medicações disponíveis sejam as

mesmas, e recomendações semelhantes sejam adotadas para o tratamento da AR inicial (135, 422), as diferenças socioeconômicas e de acesso aos medicamentos tornam impraticável comparar coortes americanas e européias à realidade latino-americana (136).

Seria mais interessante comparar os dados sobre terapia em nossa coorte com outros estudos regionais, mas pouco se sabe sobre como o reumatologista latino-americano trata o paciente com AR inicial (136). A pouca informação disponível provém da coorte do GLADAR – dois resumos publicados em anais de congressos (423, 424) registram os esquemas terapêuticos utilizados no período inicial de acompanhamento da coorte.

Na coorte do GLADAR, entre a visita inicial e a segunda avaliação (3 meses após), 75% dos pacientes receberam DMARD. Metotrexato isoladamente ou em combinação foi o DMARD mais utilizado (61,2%), seguido por antimaláricos (30,6%), sulfassalazina (7,6%) e lefunomide (4%). Em 43% dos pacientes avaliados, o início da terapia com DMARD ocorreu no primeiro mês de acompanhamento. A terapia combinada foi usada como esquema inicial em 23% dos pacientes, sendo que os esquemas mais frequentemente empregados foram metotrexato e difosfato de cloroquina (46%), metotrexato e hidroxicloroquina (25%) e metotrexato e sulfassalazina (16%). Terapia biológica foi utilizada em 1% dos pacientes até o terceiro mês de acompanhamento. Anti-inflamatórios foram prescritos em 77% dos casos, e corticoesteróides em 63%.

Não é possível comparar os dados de nossa coorte, referentes a 3 anos de tratamento, com os do GLADAR, já que apenas os 3 primeiros meses foram publicados. Algumas considerações, no entanto, podem ser feitas.

Em nossa coorte, 100% dos pacientes iniciaram tratamento imediato com DMARD, enquanto no GLADAR, apenas 43%. A abordagem de nossa coorte está de acordo com as mais recentes recomendações para o tratamento da AR inicial (422) que sugerem o início pronto de DMARD, mesmo antes da certeza diagnóstica.

O metotrexato foi o DMARD mais utilizado em ambas as coortes. Diversos ensaios randomizados controlados provaram a eficácia clínica do metotrexato por longos períodos e o melhor perfil de toxicidade em relação a outros DMARD, além da eficácia em termos de progressão radiográfica (425-428). Quanto à AR inicial, 2 ensaios randomizados controlados (de 12 e 18 meses de duração) falharam em demonstrar a superioridade do metotrexato em relação a outros DMARD, incluindo a sulfassalazina (429, 430). Apesar disso, o metotrexato é indicado como terapia inicial na suspeita de artrite com possível evolução erosiva (422).

O uso de corticoesteróides foi menos freqüente em nossa coorte, mas o uso mais amplo, como demonstrado pela coorte do GLADAR, embora controverso, tem sido defendido por muitos autores (432-438).

O uso de terapia modificadora da resposta biológica é bastante variável em coortes de AR inicial, de menos de 1% a mais de 30% (238) nos primeiros anos de acompanhamento, a depender de vários fatores, incluindo ano de início da coorte (coortes mais recentes fazem uso mais precoce e mais freqüente de biológicos), local e perfil dos pacientes acompanhados. A prevalência de uso de terapia biológica relatada em nosso trabalho (22,5%) encontra-se dentro dessa ampla faixa de variação.

Estudos recentes têm demonstrado que o uso de terapia biológica na AR inicial é uma estratégia que segue o princípio de intervenção precoce e agressiva,

com maiores níveis de controle da doença. O impacto de segurança a longo prazo e a relação custo-benefício ainda precisam ser melhor avaliados (165, 439).

6.3. MARCADORES SOROLÓGICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

6.3.1. Desfecho clínico: remissão

a) Fator reumatóide

Na população avaliada em nosso estudo, a negatividade para qualquer um dos 3 sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) na avaliação inicial não foi fator preditivo para a ocorrência de remissão durante o acompanhamento. A variação dos títulos de FR IgA, FR IgM e FR IgG ao longo dos 3 anos de acompanhamento também não se associou à ocorrência ou não de remissão conforme os critérios EULAR.

Nossos resultados foram semelhantes aos de Vázquez et al (440), que analisaram os fatores associados à remissão clínica em uma coorte de 105 pacientes com AR inicial (menos de 2 anos de sintomas) acompanhados por 2 anos. Esses autores não encontraram relação entre FR IgM e ocorrência de remissão.

Também concordante com nossos achados foram os resultados de Verschueren et al (176), que acompanharam 89 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) por 1 ano, e não encontraram relação entre a presença ou ausência de FR e a ocorrência de remissão clínica. Boire et al (56), de forma

semelhante, não observaram relação entre positividade para FR (FR IgM) e ocorrência de remissão (DAS 28 < 2,6) em 165 pacientes consecutivos com diagnóstico de AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) acompanhados por 30 meses.

Por outro lado, Gossec et al (441), acompanhando 191 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de doença) por 5 anos, relataram que a negatividade para FR (tanto FR IgA quanto FR IgM) na avaliação inicial se associou à remissão (definida como DAS < 1.6). Mancarella et al (442) também demonstraram que FR IgM negativo na avaliação basal seria um preditor positivo de remissão após 6 meses de tratamento com anti-TNF. No entanto, esses autores estudaram uma coorte de pacientes com AR estabelecida e em tratamento com biológicos, o que não permite comparação dos dados com nossos resultados.

Bas et al (443) registraram uma associação negativa entre a presença de FR IgA e IgM e a ocorrência de remissão, em 27 pacientes com AR com menos de 1 ano de duração, acompanhados por 8 anos. É possível que as diferenças entre as características demográficas da nossa população e a da avaliada naquele estudo (pacientes suíços e franceses, brancos), além do maior tempo de acompanhamento no estudo de Bas et al possam explicar a diferença dos resultados obtidos.

Não há trabalhos prévios ao nosso que tenham correlacionado FR IgG com remissão clínica na AR inicial. Em nossa coorte, o comportamento de FR IgG, tanto na avaliação inicial quanto ao longo do tempo, foi semelhante a dos demais sorotipos analisados, de forma que a pesquisa de FR IgG não trouxe informação adicional sobre a ocorrência de remissão clínica.

b) Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

Em nossa coorte, a negatividade para anti-CCP por qualquer uma das três técnicas (CCP2, CCP3, CCP3.1), na avaliação inicial, não foi fator preditivo para remissão. Também não houve diferença entre os pacientes que obtiveram ou não remissão pelos critérios EULAR quanto às médias de anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

A associação entre anti-CCP e ocorrência de remissão é assunto controverso. Possíveis fatores para explicar a variação de resultados na literatura incluem diferenças entre as populações estudadas e critérios diversos de remissão.

Concordante com nossos achados são os resultados de Verschueren et al (176), que acompanharam 89 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) por 1 ano, e não encontraram relação entre a presença ou ausência de anti-CCP (CCP2) e a ocorrência de remissão clínica. Serdaroflu et al (48) também não encontraram associação entre anti-CCP (CCP2) e atividade da doença, incluindo a ocorrência de remissão clínica. Gossec et al (441), que acompanharam 191 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de doença) por 5 anos, não encontraram relação entre a negatividade do anti-CCP (CCP2) e a ocorrência de remissão no terceiro ano, diferente do que haviam relatado para FR IgA e IgM. Boire et al (56), avaliando 165 pacientes consecutivos com AR inicial (menos de 1 ano de manifestações), acompanhados por 30 meses, não encontraram relação entre a presença ou ausência de anti-CCP (CCP2) e a ocorrência de remissão (DAS 28 < 2,6). Já Bas et al (443) observaram uma

associação negativa entre a presença de anti-CCP (CCP2) e a ocorrência de remissão.

Não há trabalho anterior analisando, como o nosso, 3 diferentes técnicas de pesquisa de anticorpos anti-CCP e comparando-as como possíveis marcadores prognósticos de remissão, tanto na avaliação inicial quanto ao longo do tempo. Nossos resultados, com relação a CCP2, foram concordantes com diversos outros trabalhos publicados (48, 56, 176, 441). Em nossa coorte, a realização de diferentes técnicas (CCP3 e CCP3.1) não acrescentou informação à pesquisa de anti-CCP (CCP2), uma vez que nenhuma delas demonstrou associação com a ocorrência de remissão na AR inicial.

c) Anticorpos anti-vimentina citrulinada (anti-Sa)

Em nosso estudo, observou-se que a negatividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator de risco para remissão na população avaliada. Também não houve diferença entre os pacientes que obtiveram ou não remissão pelos critérios EULAR quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Há pouca informação sobre a relação entre anti-Sa e ocorrência de remissão. Escalona et al (444) relataram que pelo menos 2 subgrupos de autoanticorpos estão presentes no soro de pacientes positivos para anti-Sa – um dirigido contra uma proteína de 68 KDa e outro contra bandas típicas de 50/46 KDa do sistema Sa. Ambos os subgrupos de anticorpos anti-Sa apresentariam flutuações ao longo do tempo, sendo que os anticorpos 50/46 KDa estariam

presentes durante o período de atividade e os anti 68 KDa, durante o período de remissão da AR.

Boire et al (56), não encontraram relação entre a presença ou ausência de anti-Sa e a ocorrência de remissão ($DAS\ 28 < 2,6$), ao avaliarem 165 pacientes consecutivos com AR inicial (menos de 1 ano de manifestações), acompanhados por 30 meses. Nesse trabalho, a técnica de pesquisa dos anticorpos anti-Sa foi a mesma utilizada em nossa coorte.

Wagner et al (445), relataram que os anticorpos anti-vimentina citrulinada, pesquisados por outro método (anti-MCV), seriam possíveis marcadores de atividade da doença – em pacientes em remissão, os valores de anti-MCV freqüentemente retornariam ao normal.

Como a prevalência de anti-Sa é relativamente baixa entre os pacientes com AR inicial, conforme demonstrado em nossa coorte, não foi possível estabelecer associação entre a presença desses anticorpos e o desfecho remissão clínica, possivelmente em decorrência do número de indivíduos avaliados. Estudos prospectivos, envolvendo um maior número de pacientes, seriam necessários para elucidar a questão.

6.3.2. Desfecho radiográfico: ocorrência de erosões

a) Fator reumatóide

Em nossa coorte, a positividade para FR IgA e IgG na avaliação inicial não foi fator de risco para ocorrência de erosão radiográfica ao longo de 3 anos. Já a positividade para FR IgM na avaliação basal foi fator de risco para erosões

radiográficas. Quanto ao acompanhamento dos títulos de FR ao longo do tempo, embora tanto pacientes com quanto sem erosões radiográficas tenham apresentado comportamentos parecidos ao longo do tempo (quanto às variações de FR IgA, IgG e IgM), apenas a flutuação dos títulos de FR IgA e FR IgM apresentou correlação com a ocorrência de erosões radiográficas.

Alguns autores têm reportado resultados conflitantes quanto ao fato de FR IgG e IgA serem melhores marcadores prognósticos que FR IgM para a AR (446-449). Na meta-análise de Nishimura et al (362) não foram encontrados maiores diferenças entre os três sorotipos.

Rantapää-Dahlqvist et al (450), em amostras de sangue obtidas antes do início da AR (doadores de sangue), demonstraram que a presença dos 3 isotipos, e em especial FR IgA, seria preditora da ocorrência de AR. FR IgA e IgM foram detectados em soros estocados até 18 anos antes do diagnóstico de AR (451).

Em nosso estudo, a pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não pareceu contribuir para o diagnóstico de AR inicial.

O FR é reconhecidamente um dos marcadores imunológicos associados a pior prognóstico na AR (398), incluindo evolução radiológica mais grave da doença (39, 245, 249, 452, 453). Por outro lado, os estudos não são tão claros quanto à importância dos outros isotipos de FR como preditores da ocorrência de erosão em pacientes com diagnóstico precoce de AR.

Di Franco et al (454) correlacionaram os níveis de FR IgA, IgG e IgM com a ocorrência de erosões à ressonância magnética, mas não em radiografias simples. Visser et al (364) demonstraram que a especificidade de todos os isotipos de FR na discriminação entre AR não erosiva ou erosiva após 2 anos de

evolução foi baixa (FR IgG: 41%, IgA: 44% e IgM: 47%) e que os isotipos IgG e IgA não foram úteis para o diagnóstico de AR e predição de doença erosiva.

Vencovský et al (455) encontraram diferença significativa na ocorrência de erosões radiográficas e progressão da AR entre os pacientes que apresentavam FR IgM, IgA ou IgG. Nesse estudo, todos os sorotipos de FR foram considerados úteis como preditores de lesão estrutural precocemente no curso da AR, embora o FR IgM tenha se mostrado superior aos demais, sobretudo em combinação com anti-CCP.

A maioria dos autores concorda que a presença do FR IgM é um preditor independente da ocorrência de erosão radiográfica (456-458). Outros trabalhos sugerem que elevadas concentrações séricas de FR IgA possam ser um marcador precoce e confiável de evolução para formas erosivas da AR (459-461). Títulos elevados de FR IgG também já foram considerados determinantes de pior prognóstico radiográfico (457).

Em nossa coorte, a respeito da possível associação entre a evolução dos títulos dos sorotipos de FR e o prognóstico radiológico ao longo do acompanhamento, apenas os valores médios mais elevados dos títulos de FR IgA e FR IgM se associaram estatisticamente à ocorrência de erosões. A presença de FR IgG não foi capaz de prever, nem no momento inicial, nem durante o acompanhamento, a ocorrência da forma erosiva da AR.

Variações nos títulos de diferentes isotipos de FR durante o seguimento de pacientes com AR foram observadas por outros autores, sobretudo em trabalhos que avaliaram a influência de terapêuticas específicas sobre os títulos de FR (446, 462-464).

Swedler et al (446) demonstraram que houve declínio contínuo dos 3 sorotipos de FR em pacientes em tratamento com sais de ouro. Anteriormente Lemm et al (462) haviam publicado que os títulos de FR IgG parecem ser um bom parâmetro para o curso do controle da AR sob terapia com sais de ouro.

Bobbio-Pallavicini et al (463) observaram que, em pacientes em tratamento com infliximabe, embora a proporção de indivíduos positivos para FR se mantivesse estável ao longo do tempo, a mediana dos títulos de FR sofria redução progressiva. Os mesmos autores posteriormente relataram que, em pacientes em uso de infliximabe e DMARD, o tratamento resultou em redução precoce e significativa dos títulos de FR IgA e IgM, mas não de FR IgG, sendo o decréscimo de IgM sustentado (464).

Em contraposição, em nosso trabalho, observamos que FR IgA e FR IgM mostraram um comportamento evolutivo claramente distinto nos pacientes que apresentaram ou não erosões radiográficas, o que não havia sido relatado anteriormente. Os títulos de FR IgA e FR IgM aumentaram ao longo do tempo entre os pacientes que apresentaram erosões, e se mantiveram estáveis nos demais, embora ambos os grupos tenham recebido desde o diagnóstico precoce tratamento com DMARD, incluindo terapia biológica. Os títulos de FR IgG não sofreram variação ao longo do tempo.

Essas mudanças dos títulos de FR durante o seguimento de pacientes têm um significado ainda incerto. É possível que o aumento dos títulos de FR IgA e FR IgM durante os 3 anos de seguimento, observado apenas nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas, seja um marcador de mau prognóstico em uma população com evolução grave. A presença de erosões radiográficas evoluiu de 42 % na avaliação inicial para 70% no terceiro ano, a despeito do tratamento

precoce. Esse comportamento de FR IgA e FR IgM pode ter possíveis implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

É possível que a correlação entre os títulos dos sorotipos de FR e parâmetros de atividade da doença, como o DAS-28, permita estabelecer se houve associação entre os títulos de FR e a atividade da doença, e se teriam sido ambos (sorotipos de FR e atividade da doença), de forma independente ou não, determinantes do prognóstico radiográfico.

Devido ao número limitado de indivíduos avaliados, e aos vários subesquemas de tratamento utilizados, não foi possível avaliar a influência do uso dos DMARD sobre a evolução radiográfica. Sabe-se que o uso precoce de terapia adequada para a AR, convencional ou biológica, poderia inibir o surgimento de erosões. Esse poderia ser um fator de confusão na avaliação do desfecho de evolução radiográfica na população avaliada nesse estudo.

b) Anti-CCP

Em nossa coorte, a positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1), na avaliação inicial, foi fator de risco para ocorrência de erosão radiográfica. Nossos resultados foram concordante com os de diversos outros autores.

Vencovský et al (455) encontraram diferença significativa na ocorrência de erosões radiográficas e progressão da AR entre os pacientes que apresentavam anti-CCP (CCP2). Nesse estudo, foram avaliados prospectivamente 104 pacientes com AR inicial (menos de 2 anos de sintomas).

Berglin et al (461) analisaram 93 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas), e publicaram que a presença de anti-CCP (CCP2) no início da doença ou até mesmo previamente aos sintomas (amostras de doadores de sangue) seria um bom preditor da ocorrência de erosões radiográficas após 2 anos de acompanhamento.

Meyer et al (465) analisaram 191 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) acompanhados prospectivamente, sendo que 145 tiveram a sorologia para anti-CCP (CCP2) analisada antes do início da terapia com DMARD, e relataram que os anticorpos anti-CCP seriam bons preditores para a ocorrência de erosão radiográfica no quinto ano de seguimento.

Sanmartí et al (466), em uma série de 105 pacientes com AR inicial (menos de 2 anos de sintomas) tratados com um algoritmo terapêutico estruturado, utilizando DMARD e corticoesteróides, relataram que a presença de anti-CCP (CCP2) na avaliação basal era o mais importante preditor de progressão radiográfica após 2 anos de acompanhamento

A meta-análise de Nishimura et al (362) demonstrou que, nas populações com diagnóstico de AR inicial anteriormente publicadas, o risco de progressão radiográfica era maior entre os pacientes positivos para anti-CCP em relação aqueles positivos para FR IgM.

Não há estudos anteriores comparando, como o nosso, a performance de 3 técnicas utilizadas para pesquisa de anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) para predição da ocorrência de erosões radiográficas após 3 anos em pacientes com AR inicial. Outros autores, como Mutlu et al (467) publicaram que as técnicas CCP3 e CCP3.1 apresentariam performance semelhante ao CCP2 no diagnóstico

da AR em sua fase inicial, mas não há referência à evolução radiográfica a médio e longo prazo.

Poucos estudos avaliaram a determinação seriada do anti-CCP e sua correlação com a progressão radiográfica em pacientes com AR inicial.

Kastbom et al (468) publicaram os resultados de 242 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) acompanhados regularmente por 3 anos após a inclusão no estudo sueco multicêntrico TIRA, e verificaram um decréscimo progressivo nos títulos de anti-CCP (redução média de 131 U/ml). Esses autores concluíram que, embora os níveis séricos médios de anti-CCP (CCP2) declinassem, a positividade para anti-CCP se mantinha essencialmente inalterada por 3 anos após o diagnóstico e início de tratamento com DMARD.

Meyer et al (469) avaliaram o potencial de determinações seriadas de anti-CCP (CCP2) como preditores de dano estrutural articular em 99 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas), sem tratamento prévio com DMARD, acompanhados por 5 anos. Esses autores concluíram que as avaliações seriadas de anti-CCP (aumento progressivo dos títulos) eram melhores do que uma avaliação basal única na determinação da progressão radiográfica.

Kogure et al (470) investigaram a determinação seriada de anti-CCP (CCP2) em 6 pacientes com AR estabelecida acompanhados por 5 anos, e sugeriram que pode ser necessário avaliar as mudanças nos títulos de anti-CCP como forma de prever o prognóstico radiográfico.

Quanto à avaliação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo, em nossa coorte, os níveis médios de CCP2, CCP3 e CCP3.1 para o grupo que apresentou erosões radiográficas foram estatisticamente superiores aos níveis médios de

anti-CCP (pelas 3 técnicas) do grupo que não apresentou erosões durante o acompanhamento. Houve uma flutuação nos títulos de anti-CCP ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem erosão).

Não há estudos prévios que tenham avaliado a flutuação dos títulos de anti-CCP pelas 3 técnicas por nós estudadas e os correlacionado ao prognóstico radiográfico na AR inicial.

Em suma, nossos achados confirmam os de outros autores, de que os anticorpos anti-CCP2 seriam preditores de erosão radiográfica em pacientes com AR inicial, e acrescentam a informação de que as técnicas CCP3 e CCP3.1 são concordantes com o CCP2 na predição da evolução radiológica. As flutuações dos títulos de anti-CCP ocorreram tanto em pacientes que apresentaram ou não erosões, mas os títulos dos anticorpos foram mais altos entre aqueles com evolução erosiva, por todas as técnicas analisadas.

c) Anti-Sa

Os anticorpos anti-Sa emergiram como marcados estritamente ligados à AR (52, 471), tendo sido proposto que seriam melhores ferramentas que o anti-CCP e o FR juntos para predizer doença persistente e erosiva na AR inicial (56, 60).

A presença de anticorpos contra proteínas citrulinadas se correlaciona com uma evolução de doença mais grave, especialmente quando títulos mais elevados estão presentes (472). Em um estudo de coorte envolvendo pacientes com AR inicial, a presença de anticorpos anti-Sa correlacionou-se à ocorrência de doença

erosiva de forma mais intensa do que a presença de anti-CCP (473), achado que é compatível com a idéia de que o antígeno Sa é reconhecido por pacientes com altos títulos de anticorpos contra proteínas citrulinadas (396). Não há estudos prévios ao nosso avaliando medidas seriadas de anti-Sa e sua correlação com o desfecho radiográfico na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator de risco para ocorrência de erosão radiográfica. Também não houve diferença entre os pacientes que apresentaram ou não erosão radiográfica quanto às médias de anti-Sa ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

É possível que o limitado número de indivíduos avaliados, associado à prevalência relativamente baixa dos anticorpos anti-Sa nos pacientes avaliados em nosso estudo possa explicar a diferença dos resultados obtidos em relação a outros trabalhos. Há que se considerar, no entanto, que não há trabalhos anteriores avaliando tais anticorpos na população latino-americana: é possível que o perfil de predição do anti-Sa seja diferente entre os latinos e os norte-americanos e europeus previamente avaliados.

6.3.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia modificadora da resposta biológica

a) Fator reumatóide

Não há, até o momento, evidência clara de que o benefício do uso das drogas modificadoras da resposta biológica supere seus altos custos e riscos potenciais em pacientes com AR inicial. O uso otimizado de terapia biológica

exclusivamente para pacientes mais graves ou mais propensos a responderem a esse tratamento mudaria substancialmente a balança do risco-benefício.

Encontrar fatores preditores da necessidade de terapia biológica na fase inicial da evolução da AR permitiria um tratamento muito precoce com drogas biológicas, o que poderia trazer imensos benefícios em termos da evolução da doença (165).

Diversos marcadores têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente e dano estrutural na AR inicial, assim como de resposta à terapia biológica, incluindo o FR.

Bruns et al (474) demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de FR IgM decresceram de maneira significativa durante tratamento com infliximabe, embora a necessidade de uso ou a resposta à terapia biológica não tenha apresentado correlação com o valor basal ou a flutuação dos títulos de FR.

Diversos autores publicaram sobre o comportamento do FR como preditor de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida (475-477), mas não há informações prévias ao nosso estudo sobre os diferentes isotipos de FR como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para qualquer um dos 3 sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) na avaliação inicial não foi fator de risco para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica.

No entanto, a avaliação dos títulos de FR ao longo do tempo, em nossa coorte, mostrou que os níveis médios de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de FR IgA do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi

observada uma flutuação nos títulos de FR IgA ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem terapia biológica).

Os títulos de FR IgM e FR IgG, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

A análise dos nossos dados sugere que medidas seriadas de FR IgA sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

As mudanças dos títulos de FR durante o seguimento (também observadas em correlação com a ocorrência de erosões radiográficas, como discutido anteriormente, têm um significado ainda incerto. É possível que o aumento dos títulos de FR IgA durante os 3 anos de seguimento, observado apenas nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas e/ou evoluíram para terapia biológica, seja um marcador de mau prognóstico em uma população com evolução grave.

O comportamento do FR IgA foi distinto dos demais sorotipos, incluindo o FR IgM, que se correlacionou em nossa coorte à ocorrência de erosões radiográficas, mas não à necessidade de terapia biológica, o que pode ter possíveis implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Conforme aventado para a evolução radiográfica, é possível que a correlação entre os títulos dos sorotipos de FR e parâmetros de atividade da doença, como o DAS 28, permita estabelecer se houve associação entre os títulos de FR e a atividade da doença, e se teriam sido ambos (sorotipos de FR e atividade da doença), de forma independente ou não, determinantes da necessidade de terapia biológica.

b) Anti-CCP

Os anticorpos anti-CCP também têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente, assim como marcadores de potencial resposta à terapia biológica em pacientes com AR.

Bruns et al (474) demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de anti-CCP (CCP2) não sofreram alteração significativa durante o tratamento com infliximabe. Segundo esses autores, os anticorpos anti-CCP não apresentaram correlação com a resposta à terapia biológica.

Assim como no caso do FR, diversos estudos avaliaram os anticorpos anti-CCP como possíveis preditores de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida (475-479), e a maioria dos autores sugere que os níveis de anti-CCP se mantêm estáveis, não sofrendo decréscimo em decorrência do tratamento com drogas biológicas.

Não há informações prévias ao nosso estudo sobre os anticorpos anti-CCP (incluindo CCP3 e CCP3.1) como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, não foi fator de risco para necessidade de terapia biológica na população avaliada. Quanto à avaliação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo, os níveis médios de anti-CCP (CCP2) para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de anti-CCP do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi observada uma flutuação nos títulos de CCP ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem

terapia biológica). Os títulos de anti-CCP pelas técnicas CCP3 e CCP3.1, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

Os nossos dados sugerem que medidas seriadas de CCP2 sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica em pacientes com AR inicial do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

O comportamento distinto de CCP2 em relação a CCP3 e CCP3.1 precisa ser confirmado por outros estudos, com maior número de indivíduos e tempo de acompanhamento, uma vez que o total de pacientes submetidos à terapia biológica em nossa coorte foi restrito.

c) Anti-Sa

Innala et al (60) e Menard (397, 480) publicaram que os títulos de anti-Sa variam de acordo com a atividade da doença e em resposta ao tratamento. Não há informação prévia sobre os anticorpos anti-Sa como possíveis determinantes de necessidade de terapia biológica na AR inicial ou estabelecida.

Em nosso estudo, a positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator de risco para a necessidade de terapia biológica. Da mesma forma, a avaliação seriada dos títulos de anti-Sa demonstrou não haver diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de biológicos ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Conforme discutido anteriormente, esse resultado pode ser decorrente de características intrínsecas dos anticorpos anti-Sa em nossa população, ou das limitações da casuística avaliada.

6.5. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM DESFECHO CLÍNICO, RADIOGRÁFICO E TERAPÊUTICO NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

6.4.1. Desfecho clínico: remissão

A relação entre a incapacidade funcional percebida pelo paciente e a evolução da AR é assunto controverso (221). O objetivo atual do manejo da AR inicial é atingir a remissão ou um estado de mínima atividade da doença (409). Estabelecer uma possível associação entre a incapacidade, quantificada por instrumentos genéricos ou específicos de avaliação de qualidade de vida, como os questionários SF-36 e HAQ, e a evolução para remissão com tratamento específico seria de grande interesse para o manejo da AR inicial.

Em nossa coorte, não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes que atingiram ou não remissão conforme critérios EULAR.

Concordante com nossos achados são os resultados de Verschueren et al (176), que acompanharam 89 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas) por 1 ano, e não encontraram relação entre o escore do HAQ basal e a ocorrência de remissão clínica.

Mancarella et al (442) demonstraram que um escore basal do HAQ < 1,6 seria um preditor positivo de remissão após 6 meses de tratamento com anti-TNF. No entanto, esses autores estudaram uma coorte de pacientes com AR estabelecida e em tratamento com biológicos, o que não permite comparação dos dados com os nossos resultados.

Grossec et al (441) também obtiveram resultados diferentes dos nossos. Acompanhando 191 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de doença) por 5 anos, aqueles autores relataram que o escore do HAQ na avaliação inicial se associou à remissão (definida como DAS < 1.6) no terceiro ano. Pacientes com escore do HAQ < 1,25 apresentaram um OR de 2,8 (1,3 a 6,4) ($p=0,008$) para ocorrência de remissão sustentada entre o terceiro e o quinto ano de acompanhamento. Eberhardt et al (481) também publicaram que um escore do HAQ mais baixo seria preditor de remissão.

Há escassos trabalhos sobre o uso do questionário SF-36 em pacientes com AR inicial, e a associação entre os escores dos domínios desse questionário não foram anteriormente avaliados como preditores de remissão.

6.4.2. Desfecho radiográfico: evolução para erosões

Em nossa coorte, não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes com ou sem erosões radiográficas. Eberhardt e Fex (263) também não encontraram significância entre o escore do HAQ e o de Larsen, avaliando 63 pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de sintomas), acompanhados por 5 anos.

Além da publicação de Eberhardt e Fex (263), outros dois estudos prospectivos longitudinais reportaram a interação entre dano radiológico e capacidade funcional em pacientes com AR inicial (221), e seus resultados foram diferentes do observado em nossa coorte.

Plant (482) relatou os resultados de uma coorte de 89 pacientes avaliados em até 3 anos do início dos sintomas articulares, e acompanhados por 8 anos. Houve uma associação significativa entre a incapacidade funcional avaliada pelo HAQ e o dano radiográfico quantificado pelos escores de Sharp e Larsen.

Van Leeuwen et al (483) acompanharam por 3 anos 149 pacientes com menos de 1 ano de evolução da AR e relataram uma correlação fraca, mas significativa, entre o dano radiográfico avaliado pelo método de Sharp e a incapacidade funcional quantificada pelo HAQ.

Há pouca informação sobre a relação da progressão do escore do HAQ em comparação à evolução radiográfica, avaliada de maneira seriada, como feito em nosso estudo. Wolfe e Sharp (406) relataram a relação evolutiva entre o escore do HAQ e o índice de Sharp, e encontraram uma correlação fraca, mas significativa, em 256 pacientes com AR inicial seguidos por até 19 anos.

Não há publicações prévias sobre a possível correlação entre os domínios do questionário SF-36 e a ocorrência de erosões radiográficas na AR inicial.

Em nosso trabalho, os questionários HAQ e SF-36 não foram ferramentas úteis para predizer a evolução radiográfica da AR inicial.

6.4.3. Desfecho terapêutico: necessidade de terapia biológica

As publicações anteriores que avaliaram HAQ e SF-36 na vigência de terapia biológica analisaram especificamente a melhora da qualidade de vida relacionada ao tratamento intensivo (9, 165, 486, 487), e não a possível utilidade desses questionários como marcadores da necessidade de terapia modificadora da resposta biológica.

Em nosso trabalho, os questionários HAQ e SF-36 não foram ferramentas úteis para prever a necessidade de terapia biológica da AR inicial. Não houve diferença para o escore do HAQ ou qualquer um dos domínios do SF-36 entre os pacientes que necessitaram ou não de terapia modificadora da resposta biológica.

6.5. QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES SOROLÓGICOS NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

A correlação entre os instrumentos de avaliação de qualidade de vida, como o HAQ e o SF-36 e a presença de autoanticorpos foi pouco estudada.

Silva et al (485) publicaram que o escore do HAQ não se correlacionou com a atividade da AR, duração da doença e positividade do FR (FR IgM), embora tenha se associado de forma significativa à positividade do anti-CCP (CCP 2).

No estudo sueco TIRA (468), observou-se que a evolução do escore do HAQ não foi diferente entre pacientes que apresentavam sorologia positiva ou

negativa para anti-CCP, embora o HAQ tenha se correlacionado com marcadores de atividade, como a VHS, PCR e o DAS 28.

Mohd Shahrir et al (488), avaliando 52 pacientes com 3 anos (em média) de diagnóstico de AR, relataram que houve correlação entre o escore do HAQ e os níveis de anti-CCP (CCP2).

Não há estudos sobre a correlação do questionário SF-36 e a ocorrência de auto-anticorpos na AR, bem como não havia sido avaliada a possível associação entre os escores do HAQ e SF-36 com a presença de anti-Sa.

Em nossa coorte, não houve diferença para o escore do HAQ e qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes positivos ou não para FR IgA, FR IgG, FR IgM, anti-CCP 2 ou anti-Sa. Para CCP3 e CCP3.1, houve diferença estatística apenas para o domínio “aspecto social”, que foi significativamente melhor para aqueles com sorologia positiva para anti-CCP pelas técnicas de terceira geração.

A análise de nossos dados sugere que instrumentos de avaliação de incapacidade e de qualidade de vida, como o HAQ e o SF-36, possam refletir o dano provocado pela atividade da AR, mas se comportem de forma independente dos autoanticorpos. A associação isolada do anti-CCP pelas técnicas CCP3 e CCP3.1 com o domínio “aspecto social”, que avalia a integração do indivíduo em atividades sociais, parece ter sido fortuita.

7. CONCLUSÕES



Renoir em Cagnes-sur-Mer, em 1915, caquético e com pés e mãos envoltos em bandagens.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Odalisque dormant (Odalisque avec babouches), Pierre-Auguste Renoir, 1915-1917

Óleo sobre tela – 40 x 50 cm
Paris, França. Musée d'Orsay

1) As características demográficas, clínicas, sorológicas e radiográficas dos pacientes acompanhados divergiram em vários aspectos das coortes norte-americanas, européias e latino-americanas anteriormente publicadas.

a) Houve predomínio de mulheres, com média de idade de 45 anos, brancas ou pardas, pertencentes às classes sociais média-baixa e baixa, com 8 anos de escolaridade em média.

b) Os pacientes foram avaliados após cerca de 30 semanas do início dos sintomas, mas 1/3 apresentava menos de 12 semanas de manifestações articulares. Houve predomínio da forma aguda do início dos sintomas, com acometimento poliarticular, sinovite persistente em mãos e rigidez matinal prolongada. Os pacientes apresentaram uma contagem de articulações dolorosas e inflamadas elevada e alta prevalência de nódulos reumatóides, o que sugere doença de apresentação agressiva em sua fase inicial.

c) A maioria dos pacientes (>90%) apresentava intensa atividade de doença, e, ao longo do acompanhamento, houve queda progressiva do score do DAS. A melhora clínica foi mais marcada aos 18 meses de seguimento. A partir do segundo ano, apesar da manutenção da taxa de remissão (20%), observou-se um aumento da porcentagem de pacientes com atividade intensa e moderada da AR, o que poderia ser consequência de fatores inerentes à própria doença ou à irregularidade do tratamento.

e) Ao final do terceiro ano, 20% dos pacientes de nossa coorte estavam em uso do esquema terapêutico inicialmente prescrito (metotrexato e hidroxicloroquina), 57,5% faziam uso de um esquema diferente de DMARD e 22,5% estavam em uso de terapia modificadora da resposta biológica.

f) A prevalência de FR (50%) foi semelhante à relatada em outras coortes de AR inicial.

g) Pesquisa dos isotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribuiu para o diagnóstico de AR.

h) A estabilidade observada do FR IgM ao longo do tempo não justifica solicitações repetidas do FR durante a evolução da AR inicial.

i) A prevalência de anti-CCP (50%) foi semelhante à publicada em outras coortes de AR inicial.

j) A prevalência de FR e anti-CCP foi a mesma em nossa coorte, sugerindo que o anti-CCP não agregou valor para o diagnóstico da AR em sua fase inicial.

k) Não houve diferença entre as técnicas analisadas para a detecção do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1), sugerindo que os ensaios de terceiro geração não trouxeram contribuição para o diagnóstico e acompanhamento da AR inicial.

l) A porcentagem de pacientes que apresentavam anti-CCP positivo, bem como seus títulos, mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, o que não justifica a solicitação de dosagens seriadas de anti-CCP durante o acompanhamento de pacientes com AR inicial.

m) A pesquisa de anti-Sa não foi útil para o diagnóstico da AR inicial, em relação ao FR e ao anti-CCP.

n) A prevalência de erosões radiográficas (40%) na avaliação inicial foi elevada.

o) A população avaliada em nossa coorte apresentou um grande impacto da AR em sua qualidade de vida, conforme avaliado pelos questionários HAQ e SF-36, no momento do diagnóstico.

p) Após 3 anos de acompanhamento, houve melhora significativa da qualidade de vida avaliada pelos questionários HAQ, e da maioria dos componentes da saúde física e mental do SF-36, excetuando-se apenas o estado geral de saúde e a vitalidade. O tratamento precoce da AR parece se associar à melhora da qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelo paciente.

2) A negatividade para qualquer um dos 3 isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3, CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial, bem como a variação dos títulos desses anticorpos ao longo de 3 anos, não foram fatores preditores da ocorrência de remissão durante o acompanhamento.

3) A positividade para FR IgM na avaliação basal e a flutuação dos títulos de FR IgA e FR IgM ao longo do tempo foram fatores preditores da ocorrência de erosões radiográficas. FR IgA e FR IgM apresentam um comportamento claramente distinto nos pacientes que apresentam erosões radiográficas, o que pode ter implicações na fisiopatogenia e avaliação prognóstica da doença.

4) A positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1), na avaliação inicial, bem como a flutuação de seus títulos ao longo do tempo, foram fatores preditores da ocorrência de erosão radiográfica.

5) A positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, e sua flutuação ao longo do tempo, não foram fatores preditores da ocorrência de erosão radiográfica.

6) A positividade para qualquer um dos três sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica. No entanto, a avaliação longo do tempo mostrou que os níveis médios de FR IgA e anti-CCP2 foram mais elevados para o grupo que necessitou de terapia biológica. Medidas seriadas de FR IgA e CCP2 seriam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desses marcadores no momento do diagnóstico.

7) Os questionários HAQ e SF-36 não foram ferramentas úteis para prever a ocorrência de remissão, erosões radiográficas ou a necessidade de terapia biológica.

8) Não houve diferença para o escore do HAQ e qualquer um dos domínios do SF-36 entre pacientes positivos ou não para FR IgA, FR IgG, FR IgM, anti-CCP ou anti-Sa. Instrumentos de avaliação de incapacidade e de qualidade de vida, como o HAQ e SF-36, podem refletir o dano provocado pela atividade da AR, mas se comportam de forma independente dos autoanticorpos.

8. ARTIGOS PUBLICADOS, COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS E PREMIAÇÃO



Em seus últimos anos, Renoir passou a ser carregado em uma liteira (Cagnes-sur-Mer, 1917). Apesar das grandes dificuldades, ele adaptou sua técnica e continuou pintando até o último dia de vida, em 3 de dezembro de 1919.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1997;315:1704-8.



Les grandes baigneuses, Pierre-Auguste Renoir, 1918-1919

Óleo sobre tela – 160 x 110 cm
Paris, França. Musée d'Orsay

8.1. ARTIGOS PUBLICADOS

1. Mota LMH, Carvalho JF, Santos-Neto LL. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clinical Rheumatology* 2009;28:1127-34.

1. Mota LMH. Atualização em Reumatologia: Artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol* 2008;48:360-5.

2. Mota LMH, Santos-Neto LL, Burlingame R, Laurindo IMM. Comportamento distinto dos sorotipos de fator reumatóide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:219-31.

5. Keen HI, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:280-5.

Em virtude da lei de proteção dos direitos autorais, estão apresentadas a seguir apenas a primeira página de cada uma das publicações acima citadas. Elas poderão ser acessadas na íntegra através dos respectivos DOI.

Clin Rheumatol (2009) 28:1127–1134
DOI 10.1007/s10067-009-1223-y

REVIEW ARTICLE

Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity?

Licia Maria Henrique da Mota [✉]
Leopoldo Luiz dos Santos Neto [✉]
Jozélio Freire de Carvalho

Received: 21 March 2009 / Accepted: 17 June 2009 / Published online: 14 July 2009
© Clinical Rheumatology 2009

Abstract The description of potential serological markers of rheumatoid arthritis (RA) activity can be quite useful in optimizing RA treatment, since the laboratory markers currently used, namely erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, are not specific for RA and are influenced by several other variables. The markers proposed for assessing RA activity include rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies, immunoglobulin M (IgM) anti-IgG advanced glycation end products, markers of bone/cartilage metabolism, mannose-binding lectin, E-selectin, interleukin-6, and leptin. Various studies have investigated the correlation between some of these markers and other variables that might indicate disease activity, e.g., inflammatory activity tests and disease activity scores. However, there is as yet insufficient evidence that any of these markers, in isolation or in combination, are useful in the assessment of RA activity.

Keywords Autoantibodies · Disease activity · Rheumatoid arthritis · Serological markers

L. M. H. da Mota · L. L. dos Santos Neto
Department of Rheumatology, Brasília University Hospital,
Brasília, Brazil

J. F. de Carvalho
Department of Rheumatology,
University of São Paulo School of Medicine,
São Paulo, Brazil

J. F. de Carvalho (✉)
Disciplina de Reumatologia da FMUSP,
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3 andar, sala 3190,
Cerqueira César, São Paulo-SP 01246-903, Brazil
e-mail: jotafc@gmail.com

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease that is chronic and progressive. Primarily affecting the synovial membrane, RA can lead to bone and cartilage destruction.

In recent decades, there have been remarkable advances toward a better understanding of the pathophysiology of RA. This knowledge has led to changes in the approach to and management of the disease. Despite these advances, delays in diagnosis and in the initiation of appropriate treatment, as well as the difficulty in managing drug treatment regimens during patient follow-up, continue to be obstacles to obtaining a favorable therapeutic response [1].

The objective of RA treatment is to minimize disease activity or achieve remission, the definition of which is still controversial. Remission is the only means by which erosive and potentially deforming variants of RA can be avoided [2]. Therefore, it is vital to identify the parameters that can indicate disease activity in order to select the most appropriate treatment.

The description of potential serological markers of RA activity, especially autoantibodies, can optimize treatment of RA, particularly in the early phase of the disease, thereby avoiding its progression to erosive, destructive, and disabling forms.

Parameters for the monitoring of RA activity

During the monitoring of RA patients, the assessment of RA activity is based on the following parameters and instruments: examination of the joints; inflammatory activity tests; assessment of subjective parameters using visual analog scales; and disease activity scores. Examination of the joints

ATUALIZAÇÃO EM REUMATOLOGIA

UPDATE IN RHEUMATOLOGY

RESPONSÁVEL: BORIS AFONSO CRUZ

Atualização em Reumatologia: Artrite Reumatóide Inicial

*Update in Rheumatology: Early Rheumatoid Arthritis*Licia Maria Henrique da Mota⁽¹⁾

Nos últimos anos, a generalização do conceito de artrite reumatóide (AR) inicial ou precoce e da existência de janela de oportunidade terapêutica – período no qual a instituição de terapia adequada para a doença acarretaria marcada melhora clínica – firmaram a noção de que diagnóstico e tratamento precoces poderiam modificar o curso da doença.

Concomitantemente, foram desenvolvidos ou aprimorados métodos laboratoriais e de imagem que contribuíram para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico da AR inicial, bem como foram instituídas mudanças na forma de abordagem terapêutica da doença, com a utilização de novas classes de drogas.

Não obstante esses avanços, vale ressaltar que o fator limitante à boa resposta terapêutica na AR inicial continua sendo o retardo no diagnóstico e na instituição do tratamento adequado, bem como a dificuldade no manejo da medicação durante o acompanhamento do paciente.

Essa seção traz uma série de artigos recentes que discutem aspectos diagnósticos e terapêuticos da AR inicial.

de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkman BA, Huizinga TW, Allaart CF. *Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies* (Progressão do dano articular na artrite reumatóide inicial: associação com HLA-DRB1, fator reumatóide e anticorpos anti-proteínas citrulinadas em relação a diferentes estratégias terapêuticas). *Arthritis Reum* 58(5):1293-8. Leiden University Medical Center. Leiden, Holanda.

Entre os vários fatores associados à suscetibilidade e à gravidade da artrite reumatóide (AR), listam-se a presença de determinados auto-anticorpos, notadamente o fator reumatóide (FR) e os anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA), e a positividade para certos alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II. A presença dos alelos HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0410, *1001 ou *1402, todos compartilhando uma seqüência de aminoácidos na terceira região hipervariável (HVR3), conhecida como epítipo compartilhado (SE), é associada à suscetibilidade à AR e a formas mais destrutivas da doença. Outros estudos demonstram que os alelos DRB1 *0103, *0402, *1102, *1103, *1301, *1302 e *1304, contendo a seqüência DERAÁ na HVR3, estão

negativamente associados à progressão da AR. O objetivo dos autores foi determinar a associação entre a progressão do dano articular na AR inicial com o HLA-DRB1, o FR e o ACPA.

O estudo foi conduzido utilizando dados do BeSt (*Behandelstrategieën voor Reumatoïde Artritis*), estudo aleatorizado (randomizado), que comparou quatro estratégias terapêuticas, quais sejam, monoterapia seqüencial (grupo 1), terapia com combinação progressiva de drogas (grupo 2), terapia com combinação inicial de metotrexato, sulfasalazina e prednisona (grupo 3) e terapia com combinação inicial de metotrexato e infliximabe (grupo 4), em 508 pacientes com AR inicial. O tratamento em todas as estratégias foi conduzido almejando escore de atividade da

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB).

Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB), aluna do Programa de Pós-Graduação (Doutorado) em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB).

Endereço para correspondência: Licia Maria Henrique da Mota, SHIS QI 23 conjunto 02, casa 09, 71660-020, Lago Sul, Brasília, DF, e-mail: licia@unb.br

Comportamento distinto dos sorotipos do fator reumatoide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatoide inicial

Licia Maria Henrique da Mota¹, Leopoldo Luiz dos Santos Neto², Rufus Burlingame³, Ieda Maria Magalhães Laurindo⁴

RESUMO

Introdução: O fator reumatoide (FR), apesar de suas limitações, ainda é o marcador sorológico mais utilizado para diagnóstico da artrite reumatoide (AR) inicial. Há controvérsias sobre sensibilidade, especificidade, correlação com prognóstico radiológico e variação ao longo do tempo dos títulos dos sorotipos IgG, IgM e IgA.

Objetivo: Avaliar o comportamento dos diferentes sorotipos de FR (IgG, IgM e IgA), em avaliações seriadas, e sua correlação com a ocorrência de erosões radiográficas. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 40 pacientes com o diagnóstico de AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) durante três anos de acompanhamento. A titulação dos sorotipos de FR foi feita por ELISA, na avaliação inicial, e seriadamente ao longo de 36 meses. Aplicou-se um modelo de regressão de efeitos mistos, considerando-se como desfecho a ocorrência de erosões radiográficas (radiografia de mãos e punhos, pés e tomazelos anuais). **Resultados:** Na avaliação inicial, 30%, 42,5% e 50% dos pacientes foram positivos para FR IgG, IgA e IgM, respectivamente. Os títulos de FR IgA e FR IgM foram maiores nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas durante o acompanhamento (10-220 UI/dL contra 0 a 10 UI/dL nos pacientes sem erosões, $p < 0,05$). Os títulos de FR IgM e IgG não variaram ao longo dos três anos de acompanhamento. Por outro lado, em relação aos títulos de FR IgA houve uma tendência linear positiva ascendente significativa ($p = 0,0013$) apenas no grupo que apresentou erosões radiográficas. **Conclusão:** 1) Pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumenta a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribui para o diagnóstico de AR; 2) a estabilidade observada do FR IgM ao longo do tempo não justifica solicitações repetidas do FR durante a evolução da AR; 3) títulos mais altos de FR IgA e FR IgM são observados nos pacientes mais graves, com erosões radiográficas; 4) FR IgA apresenta um comportamento claramente distinto nos pacientes que apresentam ou não erosões radiográficas, o que pode ter implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Palavras-chave: fator reumatoide, sorotipos, artrite reumatoide inicial, diagnóstico, prognóstico.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve significativa evolução nos conhecimentos da fisiopatogenia da artrite reumatoide (AR), acarretando mudanças na forma de abordagem e na terapêutica da doença. O conceito de "artrite reumatoide inicial ou precoce" foi definido, pela maioria dos autores, como a fase inicial de sintomas da doença de até 12 meses, período no qual a instituição de terapia

adequada resultaria em acentuada melhora clínica. Foi possível também comprovar que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença.¹ Métodos laboratoriais e de imagem foram desenvolvidos, contribuindo para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico,² e, sobretudo, houve grandes mudanças na forma de abordagem terapêutica da doença, com a utilização de novas classes de drogas.³

Recebido em 03/11/2008. Aprovado, após revisão, em 18/02/2009.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (1,2), INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, Califórnia, EUA (3), Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (4).

1. Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (UnB), aluna do programa de Pós-Graduação (Doutorado) em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

2. Professor Associado de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Universidade de Brasília (UnB)

3. Cientista sênior da INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, Califórnia, EUA.

4. Professora colaboradora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Endereço para correspondência: Licia Maria Henrique da Mota, SHIS QI 23 conjunto 02 casa 09, Lago Sul, CEP: 71660-020, Brasília - DF - Brasil, fone: (61)32085568, fax: (61)32451966 e-mail: licia@unb.br, liciamhota@yahoo.com.br

8.2. COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS INTERNACIONAIS

1. Mota LMH, Santos-Neto LL, Burlingame R, Seaman AP, Laurindo IMM. Substantial impairment of functional capacity and quality of life are dissociated from autoantibody positivity and prognosis in early rheumatoid arthritis (ERA). In: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009; 2009 Jun 10-13; Copenhagen, Dinamarca. Annals of Rheumatic Diseases 2009; Abstract 0622.

2. Mota LMH, Souza TY, Burlingame R, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Distinct pattern of rheumatoid factor serotypes in serial evaluation of patients with early rheumatoid arthritis In: 6th International Congress in Autoimmunity; 2008 Set 10-14; Porto, Portugal. Annals of 6th International Congress in Autoimmunity 2008;. Abstract 1072.

3. Mota LMH, Simaan CK, Burlingame R, Santos-Neto LL, Laurindo IMM. Correlation between low titles of anti-Cyclic citrullinated peptides antibodies (Anti-CCP) and remission in patients with early Rheumatoid Arthritis (ERA). In: 6th International Congress in Autoimmunity; 2008 Set 10-14; Porto, Portugal. Annals of 6th International Congress in Autoimmunity 2008;. Abstract 1073.

4. Mota LMH, von Kircheheim LAF, Burlingame R, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Serial evaluation of anti-CCP and its relationship with the presence of radiographic erosions in patients with early Rheumatoid Arthritis (ERA). In: 6th International Congress in Autoimmunity; 2008 Set 10-14; Porto, Portugal. Annals of 6th International Congress in Autoimmunity 2008;. Abstract 1075.

5. Mota LMH, Lima RAC, Burlingame R, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Titles of Anti-CCP do not seem to be correlated with the need for biological therapy in early RA (ERA). In: 6th International Congress in Autoimmunity; 2008 Set 10-14; Porto, Portugal. Annals of 6th International Congress in Autoimmunity 2008;. Abstract 1077.

8.3. COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS NACIONAIS

1. Mota LMH, Mendlovitz PS, Paula AP, Burlingame R, Lima RAC, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Avaliação prospectiva da ocorrência de erosões radiográficas em uma coorte de pacientes com artrite reumatóide (AR) inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S217. Abstract TL.085.

2. Mota LMH, Silva JAB, Lima FAC, Burlingame R, Lima RAC, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Comparação de diferentes ensaios para dosagem de anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) em pacientes com artrite reumatóide inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S217. Abstract TL.086.

3. Mota LMH, Lima RAC, von Kircheheim RA, Almeida LA, Souza TY, Carneiro JN, Rabelo FS, Burlingame R, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Ausência de associação entre os questionários HAQ e SF-36 e a presença de fator reumatóide e anti-CCP em pacientes com artrite reumatóide (AR) inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S220. Abstract TL.100.

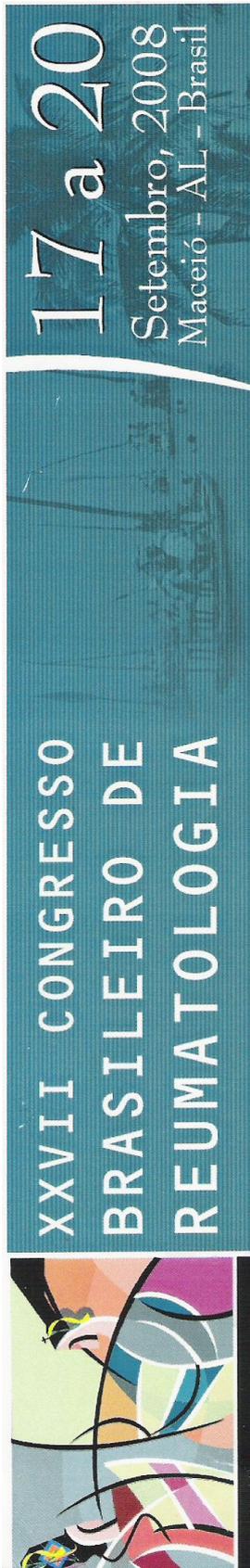
4. Mota LMH, Lima RAC, von Kircheheim RA, Almeida LA, Souza TY, Carneiro JN, Rabelo FS, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Análise dos questionários HAQ e SF-36 como possíveis ferramentas de predição da evolução da artrite reumatóide inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S221. Abstract TL.102.

5. Mota LMH, Lima RAC, Souza TY, Rabelo FS, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Avaliação prospectiva da atividade da doença em pacientes com artrite reumatóide (AR) inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S235-236. Abstract 01.021.

6. Mota LMH, Lima RAC, von Kircheheim RA, Almeida LA, Souza TY, Carneiro JN, Rabelo FS, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Melhora da qualidade de vida relacionada à saúde avaliada prospectivamente pelos questionários HAQ e SF-36 em ma coorte de pacientes com artrite reumatóide inicial. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48: S236. Abstract 01.023.

8.4. PREMIAÇÃO

Prêmio de terceiro lugar como um dos 3 mehores pôsteres apresentados no dia 19 de setembro no XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió: "Avaliação prospectiva da atividade da doença em pacientes com artrite reumatóide (AR) inicial em acompanhamento por três anos, Mota LMH, Lima RAC, Souza TY, Rabelo FS, Laurindo IMM, Santos-Neto LL". Prêmio concedido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.



REUMATOLOGIA - CIÊNCIA, TÉCNICA E QUALIDADE DE VIDA

CERTIFICADO

Certificamos que o resumo "**AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA ATIVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE (AR) INICIAL EM ACOMPANHAMENTO POR 3 ANOS**" Licia Maria Henrique da Mota, Rodrigo Aires C. Lima, Talita Yokoy Souza, Francieli de Sousa Rabelo, Iêda Maria Magalhães Laurindo, Leopoldo Luiz Santos-Neto. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília- DF., foi apresentado como Pôster e foi premiado em 3º lugar como um dos 3 melhores Pôsteres apresentados no dia 19 de setembro de 2008, no CBR 2008.

Maceió, 20 de setembro de 2008.

Georges Christopoulos
Presidente do CBR 2008

Fernando Neubarth
Presidente da SBR

PROMOÇÃO
SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

REALIZAÇÃO
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

9. PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos nesse estudo suscitaram questões que poderão ser objeto de estudo em projetos futuros:

- A coorte avaliada nesse estudo continua captando pacientes com as mesmas características, e os indivíduos avaliados seguem sendo acompanhados conforme o mesmo protocolo. Com a ampliação do número de indivíduos avaliados e do período de acompanhamento do estudo, é possível que algumas questões pendentes possam ser esclarecidas, incluindo a ausência de associação entre o anti-Sa e os desfechos prognósticos avaliados. Como a prevalência de anti-Sa é relativamente baixa entre os pacientes com AR inicial, conforme demonstrado em nossa coorte, não foi possível estabelecer correlação entre a presença desses anticorpos e o desfecho remissão clínica, possivelmente em decorrência do número de indivíduos avaliados. Estudos prospectivos envolvendo um maior número de pacientes seriam necessários para elucidar a questão.

- As características divergentes entre a população avaliada em nosso projeto e outras coortes anteriormente publicadas, norte-americanas, européias e mesmo latino-americanas, podem ser decorrentes de um viés na seleção, no sentido de captação de pacientes mais graves em nossa coorte. No entanto, é possível considerar que diferenças genéticas interpopulacionais possam justificar, ao menos parcialmente, não apenas a forma de apresentação mais agressiva da AR nesse grupo, como também a resposta ao tratamento instituído e a grande melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, superior à observada em outras populações. Futuros estudos avaliando marcadores genéticos, incluindo o epítipo compartilhado e PTPN22 poderiam solucionar algumas dessas questões.

- É possível que a correlação entre os títulos de FR, anti-CCP e anti-Sa e parâmetros de atividade da doença, como o DAS-28, permita estabelecer se houve associação entre os títulos (ou a flutuação dos títulos) dos autoanticorpos avaliados e a atividade da doença, e se teriam sido ambos (autoanticorpos e atividade da doença), de forma independente ou não, determinantes do prognóstico clínico, radiográfico e terapêutico. Pretende-se, em projeto futuro, correlacionar escores de atividade da doença, como o DAS-28, com a evolução clínica, radiológica e terapêutica, para avaliação do efeito dos títulos e da variação dos anticorpos sobre os desfechos analisados.

- O estudo de outros anticorpos, incluindo o anti-MCV, poderia agregar importantes informações às que foram geradas nesse projeto. Com o soro estocado disponível, seria possível realizar, em projetos futuros, a pesquisa desse e de outros anticorpos, para correlação com as variáveis analisadas. A comparação entre a performance do anti-Sa e do anti-MCV também poderia ser realizada.

- Não foi objetivo do nosso projeto avaliar a influência do uso dos diferentes DMARD sobre a evolução clínica ou radiográfica. Sabe-se que o uso precoce de terapia adequada para a AR, convencional ou biológica, poderia inibir o surgimento de erosões. Esse poderia ser um fator de confusão na avaliação do desfecho de evolução radiográfica na população avaliada nesse estudo. Devido ao número limitado de indivíduos avaliados, e aos vários subesquemas de tratamento utilizados, não foi possível fazer correlação entre esquema de tratamento e evolução. Esse poderia ser assunto de estudo futuro.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Emery P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *British J Rheumatol* 1994;33:765-8.
5. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S71-4.
6. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones W, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001;40:447-52.
7. 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.
8. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* 2007;120:936-9.
9. Haque UJ, Bathon JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005;19:179-89.
10. 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.

11. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2258-60.
12. Symmons DPM, Hazes JMW, Silman A. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:902-4.
13. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1771-1774.
14. van Aken J, van Dongen H, Le Cessie S, Allaart CF, Breedveld FC, Huizinga TW. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:20-5.
15. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol* 1994;33:765-8.
16. Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
17. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906-14.
18. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1269-75.
19. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:605-26.

20. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realization of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630–4.
21. Moreland LW, Bridges SL. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am J Med* 2000;111:498–500.
22. Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, Bulpitt KJ, Weng KW, Paulus HE. Dating the window of therapeutic opportunity in early rheumatoid arthritis: Accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004;31:1686-92.
23. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485–91.
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
25. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1184-91.
26. Aletaha D, Breedvelt FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3333-6.
27. Visser H, le Cessie S, 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.

28. Symmons DP, Silman AJ. Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:214.
29. Dixon WG, Symmons DP. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:37–53.
30. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S100–5.
31. Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Databases of patients with early arthritis in the USA. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S146-53.
32. Sokka T, Pincus T. A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S5-14.
33. Sokka T. Rheumatoid arthritis databases in Finland. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S201-4.
34. van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweeden. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S195-200.
35. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006; 332:152–5.
36. Keen HI, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:280-5.
37. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.

38. Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005;38:11-6.
39. 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.
40. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236-43.
41. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.
42. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-93.
43. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factor: what's new? *Rheumatology Oxford* 2006;45:379-85.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:300-5.
48. Serdaroflu M, Çakırbay H, Defer O, Cengiz S, Kul S, The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:965–70.
49. Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes ARC, Andrade LEC, Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis, *BrJ Med Biol Res* 2008;41:188-92.
50. Anjos LME, Pereira IA, d'Orsi, Seaman AP, 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 CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:153-8.
51. Mathson L, Mullazei M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008;58:36-45.
52. Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Menard H. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1027-33.

53. Hayem G, Chazerain P, Combe B, Elias A, Haim T, Nicaise P, et al. Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:7-13.
54. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:155-9.
55. Ménard HA, Lapointe E, Rochdi MD, Zhou ZJ. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res* 2000;2:429-32.
56. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R592-603.
57. El-Gabalawy HS, Wilkins JA. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:86-9.
58. Poulson H, Charles PJ. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:4-10.
59. Soós L, Szekanecz Z, Szabó Z, Fekete A, Zeher M, Horváth IF, et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(8):1658-63.
60. Innala L, Kokkonen H, Ericsson C, Jidell E, Berglin E, Rantapää-Dahlqvist S, Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008;35: 1002-8.

61. Ursum J, Nielen MMJ, Schaardenburg Dv, Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:1-6.
62. 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: comparasion with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996; 35:620-4.
63. Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F, Legoedec J, Letourneur O, Rolland D, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in na ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;135:173-180.
64. 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;64:1199-1204.
65. 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.
66. Marceletti JF, Nakamura RM. Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis: diagnostic antibodies and conventional disease activity markers. *Clin Ap Immunol Rev* 2003;4:109-23.
67. 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;46:1196-1201.

68. 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.
69. Drynda S, Kekow J. [Possibilities and limitations of genomic analyses in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 2009;68:65-8.
70. Garnero P, Delmas PD. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:428-34.
71. Mohammed F, Smookler D, Khokha R. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:ii43-7.
72. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, Jensen KE, Skjødt H, Hylstrup L, et al. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density and radiographic outcomes. *J Rheumatol* 2004;31:1698-708.
73. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 in with early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol* 2000;27:2761-8.
74. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:465-72.
75. Green MJ, Gough AKS, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:83-88.

76. Majeed M, McQueen F, Yeoman S, McLean L. Relationship between serum hyaluronic acid level and disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1166-8.
77. Garnero P, Landewé R, Boers M, Verhoeven A, Van Der Linden S, Christgau S, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2847-56.
78. Landewé R, Geusens P, Boers M, van der Heijde D, Lems W, te Koppele J, Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1390-9.
79. Landewé RB, Geusens P, van der Heijde DM, Boers M, van der Linden SJ, Garnero P. Arthritis instantaneously causes collagen type I and type II degradation in patients with early rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:40-4.
80. Charni N, Juillet F, Garnero P. Urinary type II collagen helical peptide (HELIX-II) as a new biochemical marker of cartilage degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1081-90.
81. Jansen LMA, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MHMT, et al. Serological bone markers and joint damage in early polyarthrits. *J Rheumatol* 2004;31:1491-6.
82. Forslind K, Eberhardt K, Jonsson A, Saxne T. Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:593-598.
83. Soderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage

oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2004;33:185-8.

84. Crnkic M, Månsson B, Larsson L, Geborek P, Heinegård D, Saxne T, Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. *Arthritis Res Ther* 2003;5:R181-5.

85. György B, Tóthfalusi L, Nagy G, Pásztói M, Géher P, Lőrinc Z, et al. Natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R110.

86. Morgante M, Di Munno O, Morgante D. YKL 40: marker of disease activity in rheumatoid arthritis? *Minerva Med* 1999;90:437-41.

87. Johansen JS, Stoltenberg M, Hansen M, Florescu A, Hørslev-Petersen K, Lorenzen I, et al. Serum YKL-40 concentrations in patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:618-26.

88. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:655-60.

89. Jääliñoja J, Nissilä M, Kauppi MJ, Hakala M, Laiho K, Karttunen R, et al. Serum antibodies against intact human collagen IX are elevated at onset of rheumatoid arthritis but are not related to development of erosions. *J Rheumatol* 2008;35:745-51.

90. Saevarsdottir S, Vikingsdottir T, Vikingsson A, Manfredsdottir V, Geirsson AJ, Valdimarsson H. I. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study. *J Rheum* 2001;28:728-34.

91. Grauldal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol Suppl* 2004;118:1-38.
92. Kuuliala A, Eberhardt K, Takala A, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. Circulating soluble E-selectin in early rheumatoid arthritis: a prospective five year study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:242-6.
93. Wislowska M, Rok M, Jaszczyk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:947-54.
94. Sugiyama E, Kuroda A, Hori F, Hori T, Taki H, Arai N. Serum Interleukin-6 level is a sensitive parameter of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1995;1:93-98.
95. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
96. Corona-Sanchez EG, Gonzalez-Lopez L, Muñoz-Valle JF, Vazquez-Del Mercado M, Lopez-Olivo MA, Aguilar-Chavez EA, et al. Circulating E-selectin and tumor necrosis factor-alpha in extraarticular involvement and joint disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:281-6.
97. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domysławska I, Fiedorczyk M, Chwieńko J. Reduction of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following multiple intravenous infusions of infliximab. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004; 52:36-42.
98. Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG, Karim Z, O'Connor PJ, Emery P, New approaches to imaging early inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S18-25.

99. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39: 9-16.
100. Dixey J, Solymossy C, Young A. Early RA Study, Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004;69:48-54.
101. Lindqvist K, Jonsson T, Saxne T, Eberhardt K, Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-16.
102. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A et al: The OMERACT ultrasound group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007;34: 848-51.
103. Fernandes EA, Castro Júnior MR, Mistraud SAV, Kubota ES, Fernandes ARC. Ultra-sonografia na artrite reumatóide: aplicabilidade e perspectivas. *Rev Bras Reumatol* 2008;48:25-30.
104. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:1019-44.
105. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, et al: MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:699-714.
106. Vitule LF. Avaliação da ressonância magnética da mão dominante na artrite reumatóide precoce: correlação com a radiologia convencional. Doutorado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

107. Mota LMH, Mendlovitz S, Carneiro JN, von Kircheheim RAF, Almeida LA, Lima FAC. Ressonância magnética para avaliação da artrite reumatóide inicial - proposta da técnica de “mãos em prece” modificada [abstract]. In: XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia; 2008 Set 17-20; Maceió. Revista Brasileira de Reumatologia. 2008; 48: S235. Abstract 01.020.
108. Mota LMH. Artrite reumatóide. In: Cavalcanti EFA, Martins HS, editors. Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento. 1ª. Ed. Barueri: Manole;2007. p.1163-1180.
109. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009; 373:659-72.
110. Albers JMC, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van't Hof HM, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:453-8.
111. Mota LMH. Atualização em reumatologia: artrite reumatóide inicial. Rev Bras Reumatol 2008;48:360-5.
112. Pinheiro GRC. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide – por que e como empregá-los. Rev Bras Reumatol 2007;47:362-5.
113. van der Heijde DMFM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995;34:74-8.
114. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:627-33.

115. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1568–73.
116. Drug management of early rheumatoid arthritis – 2008. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2009;23:93-102.
117. Criscione LG, St. Clair EW: Tumor necrosis factor – alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op Rheumatol* 2002;14:204-11.
118. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:13-6.
119. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GER, Smolen JS, Kalden JR, Mease PJ, et al. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 2000;59:1-2.
120. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
121. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartener SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
122. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbard CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

123. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-8.

124. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.: Reflex Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

125. Owczarczyk K, Hellmann M, Flidner G, Röhrs T, Maizus K, Passon D, et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1648-9.

126. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.

127. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.

128. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev* 2008;8:76-82.

129. Ruderman EM, Pope RM. The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:S21-5.

130. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
131. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
132. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
133. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; Dec 29 [Epub ahead of print]
134. Bansback N, Marra CA, Finckh A, Anis A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:83-92.
135. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:151-9.
136. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:ii7-ii22.

137. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:59-69.

138. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:117-136.

139. Allaire S, Wolfe F, Niu J, Lavalley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: Recent data from a US national cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:321-8.

140. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.

141. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.

142. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S35-61.

143. 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; 35:945-9.

144. Scott DL. Early rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 2007;81:97-114.

145. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.

146. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.
147. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, Theunisse HAM, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a 'disease activity score'. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
148. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte, van Riel PLC. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
149. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:2 44-57.
150. Aletaha D, Smolen JS: The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S100-8.
151. Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. *Rheumatology* 2000;39:90-6.
152. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:306-13.
153. Dougados M, Aletaha D, van Riel. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S22-9.

154. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendations for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
155. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LALM, van Riel PLCM. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2009–17.
156. Machold KP, Nell VP, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian early arthritis registry. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S113–7.
157. Wiles N, Dunn G, Barrett E, Silman A, Symmons D. Associations between demographic and disease-related variables and disability over the first five years of inflammatory polyarthritis: a longitudinal analysis using generalized estimating equations. *J Clin Epidemiol* 2000;53:988–96.
158. Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2008;18:228-39.
159. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308–15.
160. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:306-13
161. Smolen J, Aletaha D. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: a medical overview. *Eur J Health Econ* 2008;8:S39-47.
162. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007;80:1-7.
163. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12:245–252.

164. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101–5.

165. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis-overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Ther* 2007;9:211.

166. Möttönen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.

167. Sokka T, Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999;58:618-22.

168. Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature II. Outcome at three years. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:939-49.

169. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Emery P, Gallivan S. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:603-611.

170. Lindqvist E, Saxne T, Geborek K, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1055-9.

171. Schumacher Jr. HR, Habre W, Meador R, Hsia EC. Predictive factors in early rheumatoid arthritis: long term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:264-72.

172. Tengstrand B, Ahmen M, Hafstrom I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:214-22.

173. Vázquez I, Graell E, Gratacós J, Cañete JD, Viñas O, Ercilla MG, et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:231-8.

174. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B; the BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:46-52.

175. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther* 2009;11R26.

176. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis: an observational study. *Scand J Rheumatol* 2009;23:1-7.

177. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early RA. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.

178. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S20-7.

179. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedvelt 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.

180. Ostergaard M, Dohn UM, Ejbjerg BJ, McQueen FM. Ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:378–385.
181. Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. *Rev Bras Reumatol* 1997;37:275-81.
182. Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji S, MHADIE Consortium. The definition of disability: what is in a name? *Lancet* 2006;368: 1219–21.
183. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:827-40.
184. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JR JE, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002; 8:231-40.
185. Ward MM. Outcome measurement: health status and quality of life. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:96-101.
186. Kvien TK, Uhlig T. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:333–41.
187. Walker JG, Littlejohn GO. Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol* 2007;26:671-3.
188. Bell MJ, Bombardier C, Tugwell P. Measurement of functional status, quality of life and utility in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:591-601.
189. Kirwan JR. A theoretical framework for process, outcome and prognosis in rheumatoid arthritis (editorial). *J Rheumatol* 1992;19:333-6.

190. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17:13-35.
191. Guyatt GH: A taxonomy of health status instruments. *J Rheumatol* 1995;22: 1188-90.
192. Guyatt GH, van Zaten SJOV, Feeney DH, Patrich DL: Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Can Med Assoc J* 1989;40:1441-8.
193. Chambers LW, MacDonald LA, Turgwell P, Buchanan WW, Kraag G. The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1982;9:780-4.
194. Brook RH, Ware Jr JE, Davies-Avery A, Stewart AL, Donald CA, Rogers WH, et al. Overview of adult health status measures fielded in Rand's Health Insurance Study. *Med Care* 1979;17:1-131.
195. Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE, et al. The Sickness Impact Profile: development of an outcome measure of health care. *AJPH* 1975;65:1302-10.
196. Bergner M, Babbitt RA, Pollard WE. The Sickness Impact Profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976;14:57-67.
197. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Argyle M. The Nottingham Health Profile: an analysis of its sensitivity in differentiating illness groups. *Soc Sci Med* 1988;17: 1411-14.
198. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
199. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-62. Apud: Brandão L, Ferraz MB, Zerbini

CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. Rev Bras Reumatol 37:275-81.

200. Katz S, Fors AB, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963;185:914-9. Apud: Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. Rev Bras Reumatol 37:275-81.

201. Donaldson SW, Wagner CC, Greshan GE. A unified ADL evaluation form. Arch Phys Med Rehabil 1973;54:175-9. Apud: Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. Rev Bras Reumatol 37:275-81.

202. Lee P, Jasani MK, Buchanan WN. Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1973;2:71-77. Apud: Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. Rev Bras Reumatol 37:275-81.

203. Convery FR, Minter MA, Amiel D, Connett KL: Poliarticular disability: a functional assessment. Arch Phys Med Rehabil 1977;58:494-9. Apud: Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na AR: revisão atualizada. Rev Bras Reumatol 37:275-81.

204. Jette AM. Functional Status Index: reliability of a chronic disease evaluation instrument. Arch Phys Med Rehabil 1980;61:395-401.

205. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980;23:137-45.

206. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. The Arthritis Impact Measures Scales. Arthritis Rheum 1980;23:146-52.

207. Pincus T, Summey JA, Soraci Jr SA, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in Activities of Daily Living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983;26:1346-53.

208. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR patient preference disability questionnaires: an individualized functional priority approach for assessment of improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:446-51.

209. Huiskes CJAE, Kraaimaat FW, Bijlsma JTW. Development of a selfreport questionnaire to assess the impact of rheumatic diseases on health and lifestyle. *J Rehabil Sci* 1990;3:65-70.

210. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolf F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification for global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 498-502.

211. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kaziz LE. AIMS-2: The content and properties of revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35:1-10.

212. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haralson KM, Lewis-Stevens D, Kaine JL: The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) Questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum* 1992;35: 56-62.

213. Ware JE, Gandek B, IQOLA Project Group. The SF-36 Health survey: development and use in mental health research and the IQOLA project. *Int J Ment Health* 1994;23:49-73.

214. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, New England Medical Center, 1993. Apud Ciconelli

RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol 1999;39:143-50.

215. Ware JE, Kosinski M, Keller ED. The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual. Boston, MA. The Health Institute, 1994. Apud Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol 1999;39:143-50.

216. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol 1999;39:143-50.

217. West E, Jonsson SW. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF-36. Clin Rheumatol 2005;24:117–22.

218. ARAMIS. Disponível em <<http://aramis.stanford.edu>>. Acesso em: 02 abr. 2009.

219. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). A review of its history, issues, progress and documentation. J Rheumatol 2003;30:167-78.

220. Ferraz MB. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional "Stanford Health Assessment Questionnaire" Doutorado [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; Escola Paulista de Medicina; 1990.

221. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39:122–32.

222. Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2310–9.
223. Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide. Disponível em <<http://www.gladar.org/>>. Acesso em: 07 abr. 2009.
224. Graffar M. Une methode de classification sociale d'échantillons de population. *Courrier VI*;1956:445-9.
225. Valenzuela J, Díaz E, Klagges V. Clasificación social y estado nutricional: empleo de un nuevo método de clasificación social. *Cuad Med Sociales* 1976;17:14-22.
226. Araújo AJ, Menezes AMB, Dórea AJS, Torres BS, Viegas CAA, Silva CAR, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol* 2004;30:31-72.
227. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não-transmissíveis. Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/consumoalcohol.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2009.
228. Fuchs HÁ, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:531-7.
229. Tuomi T. Which antigen to use in the detection of rheumatoid factors? Comparison of patients with rheumatoid arthritis and subjects with "false positive" rheumatoid factor reactions. *Clin Exp Immunol* 1989;77:349-55.
230. DAS 28 calculator. Disponível em <<http://www.kirenet-eu.com/en/pro/pro/prodas.jsp>>. Acesso em: 14. abr. 2009.

231. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CMF, Pinto JA, Colosimo EA. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. Cad. Saúde Pública 2008;24:513-24.

232. Fitzmaurice GM, Ravichandran C. A primer in longitudinal data analysis. Circulation 2008;118:2005-10.

233. WHO. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation 2002. Disponível em <http://www.int/medicines/areas/quality_safety/safety_effucacy/gcp1.pdf>. Acesso em: 15. abr. 2009.

234. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki. 1964-1996. Disponível em <<http://acessibilidade.mct.gov.br/index.php/content/view/7863.html>>. Acesso em: 15. abr. 2009.

235. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/196. Disponível em <<http://www.unb.br/fs/clm/labcor/etic196.htm>>. Acesso em: 15. abr. 2009.

236. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 2005. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hepatites_virais_brasil_atento.pdf>. Acesso em: 17. abr. 2009.

237. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV.2006. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD94061BAPTBRIE.htm>>. Acesso em: 17. abr. 2009.

238. Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23:3-12.

239. Pereira MG. Estrutura, vantagens e limitações dos principais métodos. In: Pereira Mt, editor. *Epidemiologia Teoria e Prática*. 1ª. Ed. Rio de Janeiro: Editor Guanabara Koogan;1995. p.289-306.
240. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of RA: a clinical study of 100 patients with 11 year follow up. *Br Med J* 1973;2:96–100.
241. 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 Pulmonary Fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350–7.
242. Fleming A, Crown J, Corbett M. Incidence of joint involvement in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1976;15:92–6.
243. Brooks A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71–3.
244. Winfield J, Young A, Williams P, Corbett M. A prospective study of the radiological changes of hands, feet and cervical spine in adult rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983;42:613–8.
245. Young A, Corbett M, Winfield J, Jaqueremada D, Williams P, Pappasavvas Gg,et al. A prognostic index for erosive changes in the hands, feet, and cervical spines in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:94–101.
246. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20:123–7.
247. van der Heijde DMFM, van Riel PLCM, van Leeuwen MA, van ´t Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;8:519–26.

248. van der Heijde DMFM, van Leeuwen A, van Riel PLCM, Koser AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26–33.
249. Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravasty K, Scott D, Silman A. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;24:471–6.
250. Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using recpam. *Br J Rheumatol* 1996;35:652–9.
251. Reilly P, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25-year study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363–9.
252. Mayer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A. Anticitrullinated rotein/etide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting 5 year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120–6.
253. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP. One year follow up variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000;27:2360–6.
254. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of RA: a prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106–15.
255. Bansback NJ, Young A, Brennan A, Dixey J. A prognostic model for functional outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1503–10.

256. Corbett M, Young A, Dalton D, et al. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early Rheumatoid Disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717–23.
257. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Meredit-Kremer H, O'Dell J, incus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1734–9.
258. Fex E, Larsson B-M, Nived K, Eberhardt K. Effect of RA on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998;25:44–50.
259. Galindo-Rodriguez G, Avira Zubrieta J, Russell A, Suarez Almazor M. Disappointing long term results with disease modifying anti rheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol* 1999;16:237–43.
260. van Zeben D, Hazes J, Zwinderman A, Vanderbroucke J, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *J Rheumatol* 1993;20:1288–96.
261. Dixey J, Solymossy C, Jones P. Structural damage as measured by radiographs accelerates between years two and three in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:344.
262. Fries JF. New instruments for assessing disability: not quite ready for prime time. *Arthritis Rheum* 2004;50:3064–7.
263. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early heumatoid arthritis - development over 5 years. *J Rheumatol* 1995;22:1037–42.
264. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J, Eliaou JF. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2344–9.

265. Young A, van der Heijde DFM. Can we predict aggressive disease? *Clin Rheumatol* 1997;11:27–48.
266. Barrett EM, Scott DGI, Wiles NJ, Symmons DPM. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1403–9.
267. Kroot EJA, van Leuuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo M, Van't Hof MA, van de Putte LBA. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954–8.
268. Siegel DM. Chronic arthritis in adolescence. *Adolesc Med State Art Rev* 2007;18:47-61.
269. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1241-8.
270. Levy RA. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol* 2005;45:124-33.
271. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Rheumatol* 2008;22:621-41.
272. Giannitti C, Bellisai F, Ferri C, Galeazzi M. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:579-87.
273. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, Benucci M, Scarpato S, Bazzani C, et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev* 2008;8:100-3.

274. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:118-23.
275. Davey M, Buchbinder R. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physicians* 2008;37:31-2.
276. Kirwan JR, Lim KK. Low dose corticosteroid in early rheumatoid arthritis. Can these drugs slow disease progression? *Drugs Aging* 1996;8:157-61.
277. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
278. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in RA. *Cochrane Databae Syst Rev* 2007;1:CD006356.
279. Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Cronetti SG, Ferreira ME, et al. Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol* 2003;15:824–34.
280. Lisker R, Ramirez E, Bricen~ o RP. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990;62:791–801.
281. Sans M, Salzano FM, Chakraborty R. Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Hum Biol* 1997;69:161–70.
282. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:ii7-ii22.

283. Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:121-6.

284. Rheumatoid arthritis in Latin America. Disponível em <http://www.sochire.cl/Dr_Pons_Estel1.pdf>_Acesso em: 27. abr. 2009.

285. GLADAR (Grupo LatinoAmericano De Artritis Reumatoide). Demographics and clinical characteristics of early rheumatoid arthritis (RA) in an inception cohort of Latin American patients [abstract]. In: XIVth Congress of the Pan-American League of Associations for Rheumatology; 2006 Ago 19-23; Lima, Cusco, Peru. *J Clin Rheumatol* 2006;12:S41. Abstract 128.

286. Estel BAP, Massardo L, Wojdyla D, Acevedo E, Laurindo IMM, Guibert ZM, et al. Is there something we can learn from rheumatoid arthritis in Latin America? A descriptive report on an inception Cohort of 1093 patients [abstract]. In: 2008 Annual European Congress of Rheumatology 2008 Jun 11-14; Paris, França. *Ann Rheum Dis* 2008;67:336. Abstract O157.

287. Massardo L, Aguirre V, García ME, Cervila V, Nicovani S, González A, et al. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:203–13.

288. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafstöm I. The Influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years, *J Rheumatol* 2004;31:214-22.

289. Voulgari PV, Papadopoulos IA, Alamanos Y, Katsaraki A, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis: does gender influence disease expression? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:165-70.

290. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease

characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R7.

291. População residente, por cor ou raça, segundo as grandes regiões e as unidades da Federação- 2000. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tendencia_demografica/analise_populacao/1940_2000/tabela07.pdf>. Acesso em: 27. abr. 2009.

292. A evolução demográfica da população brasileira durante o século XX. Disponível em: http://www.ifch.unicamp.br/pos/dm/selecao/2009/texto_berquo.pdf>. Acesso em: 27. abr. 2009.

293. Chandrasekaran AN, Radhakrishna B. Rheumatoid arthritis and connective tissue disorders: India and South-East Asia. *Balliere's Clinical Rheumatology* 1995;9:45-57.

294. Hameed K, Gibson T. A comparison of the prevalence of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases amongst Pakistanis living in England and Pakistan. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:781-5.

295. Jacono J, Jacono B, Cano P, Segami M, Rubin L. An epidemiological study of rheumatoid arthritis in a northern Ontario clinical practice: the role of ethnicity. *Journal of Advanced Nursing* 1996;24:31-5.

296. Griffiths B, Situnayake D, Clarke B, Tennant A, Salmon M, Emery P. Racial origin and its effect on disease expression and HLA-DRB1 types in patients with rheumatoid arthritis: a matched cross sectional study. *Rheumatology* 2000;39: 857-64.

297. Fraser PA, Yunis EJ, Alper CA. Excess admixture proportion of extended major histocompatibility complex haplotypes of Caucasian origin among

rheumatoid arthritis associated haplotypes in African Americans and Afro-Caribbeans. *Ethn Health* 1996;1:153–9.

298. Evers AW, Kraaimaat FW, Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Stress-vulnerability factors as long-term predictors of disease activity in early rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 2003;55:293-302.

299. Berkanovic E, Oster P, Wong WK, Bulpitt K, Clements P, Sterz M, et al. The relationship between socioeconomic status and recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996;9:257-62.

300. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA Study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1588-94.

301. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006;33:1069-74.

302. Halla JT, Hardin JGg, Fallahi S. The nature of the onset of rheumatoid arthritis: a reassessment. *Rheumatol Int* 1987;7:169-71.

303. Gerber LH, Furst G, Yarboro C, el-Galawy H. Number of active joints, not diagnosis, is the primary determinant of function and performance in early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S65-70.

304. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Lard LR, Hazes JM, Huizinga TW et al. Comparison of the baseline disease activity of early oligo and polyarthritis in sequential years. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:447-52.

305. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20:1138-42.

306. 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.
307. Pincus T, Sokka T, Chung CP, Cawkwel G. Declines in number of tender and swollen joints in patients with rheumatoid arthritis seen in standard care in 1985 versus 2001: possible considerations for revision of inclusion criteria for clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:878-83.
308. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology* 2009; 48:207-9.
309. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
310. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93-9.
311. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23:1407-17.
312. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-15.
313. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007; 16:377-83.
314. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2230-7.

315. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2001;45:111–21.
316. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis : A systematic review of scales in use. *Arthritis Care Res* 2007;57:429-39.
317. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:578–85.
318. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1327-30.
319. Velasquez X, Pizarro C, Pizarro P, Massardo L. La depresión en artritis reumatoídea. *Reumatología* 2002;18:49-52.
320. Costa AFC, Brasil MAA, Papi JA, Azevedo MNL. Depressão, ansiedade e atividade de doença na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2008;48:7-11.
321. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
322. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. *J Psychosom Res* 2001;51:713-9.
323. Palkonyai E, Kolarz G, Kopp M, Bogye G, Temesvari P, Palkonyai L et al. Depressive symptoms in early rheumatoid arthritis : a comparative longitudinal study. *Acta Med Belgica* 2007 ;26:753-8.

324. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:695-700.
325. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol* 2009;36:58-62.
326. Mäkinen , Hannonen P. How to assess patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia? *J Rheumatol* 2009;36:9-11.
327. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology Oxford* 2004;43:1504-7.
328. 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.
329. Finckb A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C, Swiss Clinical Quality Management project for RA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1066-71.
330. Hazes JM, Dijkmans BA,, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49:980-2.
331. VIGITEL Brasil 2007. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2007. Disponível em

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2007.pdf>. Acesso em: 02. maio. 2009.

332. Hutchinson, D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1426-7.

333. Hutchinson D, Lynch MP, Moots RJ, Thompson RN, Williams E, Radstake TRDJ, Barrera P. The influence of current cigarette smoking on the age of onset of rheumatoid arthritis (RA) in individuals with sporadic and familial RA. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1068-70.

334. Masdottir B, Jonsson T, Manfreethsdottir V, Vikingsson A., Brekk A., Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1202-5.

335. Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39: 835-43.

336. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-9.

337. Nyhall-Wählin BM, Jacobsson LTH, Petersson IF, Turesson C, the BARFOT study group. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:601-6.

338. 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 manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:416-20.

339. Stolt, P, Bengtsson, C, Nordmark, B, Lindblad, S, Lundberg, I, Klareskog, L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-41.
340. Verpoort KN, Papendrech-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Drijfhout JW, et al. Association of smoking with the constitution of anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2007;56:2913-8.
341. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Nevill AM, Douglas KMJ, Koutedakis Y, Kitis G D. Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:70-3.
342. 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.
343. I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf> Acesso em 02.mai.2009.
344. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:222-7.
345. Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M, Lindblad S, Bokarewa M, Islander U, et al. From the Cover: Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104: 258-63.

346. Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidem Serv Saude* 2006;15:35-45.
347. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in RA. *Am J Med* 2008;121:S9-14.
348. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Além J, Hésley-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.
349. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Junatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Miranda-Filloy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;15:125-32.
350. Estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/sucessos/estudomulticentrico-conclusoes.pp>>. Acesso em: 03. maio. 2009.
351. Burner TW, Rosenthal AK. Diabetes and rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:50-4.
352. de Roos AJ, Coer GS, Alavanja MC, Sandler DP. Personal and family medical history correlates of rheumatoid arthritis. *Ann Epidemiol* 2008;18:433-9.
353. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Páramo E, Salazar JC, Iglesias-Gamarra 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.
354. James D, Young A, Kulinskaya E, Knight E, Tomson W, Oliver W, et al. Orthopaedic intervention in early rheumatoid arthritis. Occurrences and predictive

factors in na inception cohort of 1064 patients followed for 5 years. *Rheumatology* 2004;43:369-76.

355. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907-27.

356. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 2008;35:380-6.

357. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:2184-8.

358. van der Heijde DM, van RP, van RM van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-92.

359. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993;32:97-103.

360. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Hoefler E, et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis - a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 19 jan on line (abstract) – epub ahead of print.

361. Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Ver* 2009;8:233-7.

362. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.

363. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, et al: Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42: 939-46.
364. 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.
365. 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.
366. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Reum* 2000;43:115-63.
367. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005;19:55-72.
368. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al: Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:155-65.
369. Procaccia S, Gasparini A, Colucci A, Lanzanova D, Bianchi M, Forcellini P, et al: ELISA determined IgM, IgG and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and in other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:335-42.

370. van der Helm-vanMil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent onset undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:433-40.
371. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value for anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845–51.
372. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:246–53.
373. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2002;3:236–43.
374. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, Bendaoud B, Chalès G, Le Henaff C, et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;30:2535–9.
375. Sauerland U, Becker H, Seide M, Schotte H, Willeke P, Schorat A, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:314–8.
376. Dubrous P, Gardet V, Hugard L. Value of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in comparison with rheumatoid factor for rheumatoid arthritis diagnosis. *Pathol Biol* 2005;53:63–7.
377. Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol* 2007;26:1883–9.

378. Vallbracht I, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:389–94.

379. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *J N Z Med* 2004;117:1097.

380. Araki C, Hayashi N, Moriyama M, Morinobu S, Mukai M, Koshiba M, et al. Usefulness of anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* 2004;52:966–72.

381. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.

382. Quinn MA, Gough AKS, Green MJ, Devlin J, Henssor EMA, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2006;45:478-80.

383. Anjos LME, Pereira IA, d'Orsi E, Seaman A, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IA third generation ELISA for the diagnosis of RA. *Clin Reumatol* 2009;28:153-8.

384. Vieira LMEA, d'Orse E, Pereira IA, Morato EF, Burlingame R. Rheumatoid arthritis diagnosis: a comparative study of second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody ELISAs. *INOVA Newsletter* 2007;2:8-9.

385. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq 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.

386. Wu R, Shovman O, Zhang Y, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y (2007) Increased prevalence of anti-third generation cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis and CREST syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:47–56.

387. Caro-Oleas JL, Fernandez-Suarez A, Reneses-Casteros S, Porrino C, Nunes-Roldan A, Wichmann-Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third generation anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1396-401.

388. 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.

389. Szekanecz Z, Burlingame R. The INOVA CCP 3.1 IgA/IgG ELISA represents significant improvement in the laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *INOVA Newsletter* 2007; 2:6-7.

390. Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and Diagnostic Characteristics of 11 2nd- and 3rd-Generation Immunoenzymatic Methods for the Detection of Antibodies to Citrullinated Proteins. *Clin Chem* 2007;53:1527-33.

391. Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:201-8.

392. Papadopoulos NG, Tsiasousis GZ, avlitou-Tsioontsi A, Giannakon A, Galanopoulou VK. Does the presence of anti-CC autoantivodies and their serum

levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:11-5.

393. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, Schur PH, Karlson EW. Comparison of threshold cut-points and continuous measures of anti-CCP antibodies in predicting future RA. *J Rheumatol* 2009;36:706-11.

394. Rantapaa-Dahlqvist, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H. Antibodies against citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.

395. Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ, de Koning MH, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D, et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1972-7.

396. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van de Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004;6:142-50.

397. Menard HA. Effects of RA treatments on citrullinated immune systems in vitro and in vivo. 28th European Workshop on Rheumatology Research, March 1, 2008, Toulouse, France.

398. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46.

399. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder GG, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:43-54.

400. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD,

Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:924-7.

401. van Aken J, Lard LR, Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis* 2004;63:274-9.

402. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.

403. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis – results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:417-26.

404. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:246-52.

405. Drossaers-Bakker KW, Amesz E, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Comparison of three radiologic scoring systems for the long-term assessment of rheumatoid arthritis: findings of an ongoing prospective inception cohort study of 132 women followed up for a median of twelve years. *Arthritis Rheum* 2000;43:1465-72.

406. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset RA: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.

407. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003;48:1797-807.

408. Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, Turiel M, Cazzola M, Atzeni F. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;19:3-18.
409. Eberhardt K, Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: relationship to outcome after five years. *Br J Rheumatol* 1998;37:1324-9.
410. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Effect of treatment on the outcome of very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:143-8.
411. Taylor HG, Dawes T. The utility of the 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis in early synovitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:319.
412. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2324-30.
413. Hulsemann JL, Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1999;58:278-80.
414. Harrison B, Silman A, Symmons D. Diagnostic evaluation of classification criteria for RA and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:397-8.
415. Mottonen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.

416. Young A, Wilkinson P, Talamo J, Dixey J, Cox N. Socioeconomic factors in the presentation and outcome of early rheumatoid arthritis. Lessons for the health service? *Ann Rheum Dis* 2000;59:794–9.

417. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwiderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.

418. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with RA by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol* 2007;26:679-84.

419. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, Kvien TK. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2007;34:1241–7.

420. Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A. Use of short form 36 (SF-36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *B J Rheumatol* 1997;36:4639.

421. Wiles NJ, Scott DG, Barret EM, Merry P, Arie E, Gaffney K, et al. Benchmarking: the five year outcome of rheumatoid arthritis assessed using a pain score, the Health Assessment Questionnaire, and the Short-Form-36 (SF-36) in a community and a clinic based sample. *Ann Rheum Dis* 2001;60:956-61.

422. Coombe B, Landewe R, Lukas C, Bolsiu HD, Breedvelt 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.

423. GLADAR (Grupo LatinoAmericano De Artritis Reumatoide). Treatment of early rheumatoid arthritis (RA) in a multinational inception cohort of Latin American patients [abstract]. In: XIVth Congress of the Pan-American League of

Associations for Rheumatology; 2006 Ago 19-23; Lima, Cusco, Peru. *J Clin Rheumatol* 2006;12:S51. Abstract 160.

424. Soriano E, Cardiel MH, Galarza C, Sancun M, Valle R, Millan A, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis (RA) in a multinational inception cohort of Latin American patients [abstract]. In: 2008 Annual European Congress of Rheumatology 2008 Jun 11-14; Paris, França. *Ann Rheum Dis* 2008;67:612. Abstract O420.

425. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818–22.

426. Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1060–8.

427. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19:1885–94.

428. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492–8.

429. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082–8.

430. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised,

controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220–5.

431. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;39:1818–25.

432. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;CD000189.

433. Svensson B, Ahlmen M, Forslind K. Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:327–32.

434. Hansen TM, Kryger P, Elling H, Haar D, Kreutzfeldt M, Ingeman-Nielsen MW, et al. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1990;301:268–70.

435. Corkill MM, Kirkham BW, Chikanza IC, Gibson T, Panayi GS. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. *Br J Rheumatol* 1990;29:274–9.

436. van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347–51.

437. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, Wakefield RJ, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003;48:3039–45.

438. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:142–6.
439. Castro-Rueda H, Kavanaugh A. Biologic therapy for early rheumatoid arthritis: the latest evidence. *Curr Opin Int Med* 2008;7:415-20.
440. Vázquez I, Graell E, Gratacós J, Cañete JD, Viñas O, Ercilla MG. Prognostic markers os clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:231-8.
441. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibila J, Meyer O. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:675-80.
442. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol* 2007;34:1670-3.
443. Bas S, Genevay S, Meyer O, GAbay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:677-80.
444. Escalona M, López-Longo FJ, Gozález CM, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Grau R, et al. Anti-Sa sera from patients with rheumatoid arthritis contain at least 2 different subpopulations of anti-Sa antibodies. *J Rheumatol* 2002;29:2053-60.
445. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klausofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:1315-21.

446. 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.
447. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
448. Banchuin N, Janyapoon K, Sarntivijai S, Parivisutt L. Re-evaluation of ELISA and latex agglutination test for rheumatoid factor detection in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1992;10:47-54.
449. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-6.
450. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741-9.
451. Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al: Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis* 2008;67:860-6.
452. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:24-9.

453. Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1146-50.

454. Di Franco M, Spadaro A, Mauceri MT, Cortese A, Guerrisi R, Ciocci A: Relationship of rheumatoid factor isotype levels with joint lesions detected by magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:251-5.

455. Vencovský J, Macháček S, Sedová L, Kafková J, Gatterová J, Pesáková V, et al: Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427-30.

456. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al: High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.

457. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, et al: Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007;27:1041-8.

458. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A: Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 2007;26:201-4.

459. Teitsson I, Valdimarsson H. Use of monoclonal antibodies and F(ab')₂ enzyme conjugates in ELISA for IgM, IgA and IgG rheumatoid factors. *J Immunol Methods* 1984;71:149-6.

460. Ates A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgöz G: Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):538-45.

461. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-8.

462. Lemm G, Ruschen S, Warnatz H: An ELISA for IgA-IgG and IgM-RF measurement. II. RF in several disease and control groups and under gold therapy in RA. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;75:256-60.

463. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C: Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6:264-72.

464. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis OM, Klersy C, et al: High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:302-7.

465. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheu Dis* 2003;62:120-6.

466. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007;26:1111-8.

467. Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:491-500.

468. Kastbom A, Strandbert G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085-9.

469. Meyer O, Nicaise-Roland , Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:40.

470. Kogure T, Tatsumi T, Fujinaga H, Niizawa A, Terasawa K. Insights to clinical use of serial determination in titers of cyclic citrullinated peptide autoantibodies. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:12367.

471. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, Peschken CA, Markland J, van der Woude D, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:3000–8.

472. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 2004;4:239-62.

473. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Nyonsenga T, Gingras M, et al: Anti-Sa/citrullinated vimentin antibodies (anti-Sa Abs), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) Abs and IgM rheumatoid factor (RF) as prognostic markers of disease severity in early polyarthritis (EPA) patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003;48:S666.

474. Bruns A, Nicaise-Roland , Hayem G, Palazzo E, Dieudé , Grootenboer-Mignot S, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;29:1-6.

475. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to antiTNFalpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-65.

476. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parris LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004;50:3776-82.

477. Vis M, Bos WH, Wolbink G, Voskuyl AE, Twisk JWR, van de Stadt R, et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:425-8.

478. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, van den Bosch F, Hoffman EA, Veyes EM, et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:299–302.

479. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid

arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatology International* 2005;26:58–62.

480. Ménard A. Anti-cyclic citrullinated peptide in preclinical rheumatoid arthritis. Food for thought (Editorial). *J Rheumatol* 2009;36:4.

481. Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson H, Wollheim FA. Early rheumatoid arthritis – onset, course, and outcome over 2 years. *Rheumatol Int* 1990;10:135–42.

482. Plant MJ. Radiological progression and outcome in early rheumatoid arthritis. MD [tese]. Londres: University of London;1996.

483. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: a comparison of radiological damage, physical disability, joints counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.

484. Eberhardt KB, Svensson B, Mortiz U. Functional assessment of early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:364-71.

485. Silva AF, Matos AN, Lima AMS, Lima EF, Correa MICC, Carvalho EM. Associação do anticorpo anticitrulina e gravidade da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2006;46:165-73.

486. van der Cruyssen B, van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez , van den Bosch F, et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R112.

487. BSR Biologics Register, Royaume-Uni Hyrich KL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DM. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology* 2008;47:1000-5.

488. Shahrir MS, Eishwary M, Shahid S, Hussein H. Correlation Between CCP Levels And Health Assessment Questionnaire In Rheumatoid Arthritis: A Single Center Analysis. *Internet J Rheumatol* 2007;4:1. Disponível em: Disponível em <http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_rheumatology/volume_5_number_2_39/article/correlation_between_ccp_levels_and_health_assessment_questionnaire_in_rheumatoid_arthritis_a_single_center_analysis.html>. Acesso em: 26 mai. 2009.

11. OBRAS CONSULTADAS

Afifi A, Clark VA, May S. Computer-aided multivariate analysis. 4^a. Ed. New York Chapman & Hall/CRC; 2004.

Bolfarine H, Bussab WO. Elementos de amostragem. São Paulo: Editora Edgard Blücher; 2005.

Booner A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. BMJ 1997;315:1704-8.

Diniz D, Guilhem D, Schüklenk U, editores. Ética na pesquisa: experiência de treinamento em países sul-africanos. Brasília: Editora da UnB; 2005.

Eco U. Como se faz uma tese. 20^a. Ed. São Paulo: Perspectiva; 2005.

Furaste PA. Normas técnicas para o trabalho científico: elaboração e formatação. 14^a. Ed. Porto Alegre: Gráfica e Editora Brasul Ltda.; 2006.

Instituto Antônio Houaiss. Dicionário Houaiss de Sinônimos e Antônimos. 2^a. Ed. São Paulo: Publifolha; 2009.

Miller CC, Reardon MJ, Safi HJ. Risk stratification: a practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.

Motta VT. Redação de artigos científicos biomédicos. Caxias do Sul: EDUCS; 2006.

Rey L. Dicionário de termos técnicos de Medicina e Saúde. 2^a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003.

Roger-Marx C. Les Lithographies de Renoir. Montecarlo : André Sauret; 1952.

Spector N. Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. 2^a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.

Zar JH. Biostatistical analysis. 4a. Ed. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall; 1998.

12. ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital Universitário de Brasília

Participação no Projeto “Artrite reumatóide inicial: estudo de coorte para avaliação de marcadores sorológicos e questionários de qualidade de vida como possíveis determinantes de desfechos clínico, radiográfico e terapêutico”

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1.Nome do paciente:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M Ž F Ž
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO:CIDADE
 CEP:..... TELEFONES:DDD(.....).....

Convido você a participar do estudo chamado “Artrite reumatóide inicial: estudo de coorte para avaliação de marcadores sorológicos e questionários de qualidade de vida como possíveis determinantes de desfechos clínico, radiográfico e terapêutico”.

Trata-se de um estudo que vai avaliar pessoas (pacientes) com a doença chamada artrite reumatóide, em sua fase inicial, ou seja, com menos de um ano de duração dos sintomas. O objetivo é tentar verificar se algumas substâncias chamadas anticorpos, presentes no sangue dessas pessoas, variam durante a doença, e se a presença desses anticorpos e sua variação se associa à maior ou menor gravidade da doença. Os pacientes serão vistos pelo médico responsável regularmente durante dois anos (a cada três meses no primeiro semestre, a cada seis meses depois). Em cada visita o paciente fornecerá informações sobre sua doença, preencherá questionários sobre como a artrite afeta sua vida e será examinado pelo médico. Serão colhidos exames de sangue em todas as visitas. Uma vez por ano, serão realizadas radiografias das mãos, dos pés e da bacia. O tratamento para a doença será o mesmo que se faz para qualquer paciente com a doença, tentando-se sempre obter a melhora completa da artrite. Não serão testados novos remédios para a doença.

O objetivo deste projeto é estudar as características clínicas (incluindo exames de laboratório e radiografias) e evolução da doença chamada artrite reumatóide, em sua fase inicial. Não existem muitas informações sobre a doença, na fase inicial, baseadas em pacientes da América-Latina ou do Brasil. A maioria das informações é de populações européias e norte-americanas. Assim este estudo é muito importante para que se possa conhecer como de fato é a artrite reumatóide no Brasil e para que no futuro se possa estabelecer programas de tratamento mais adequados à nossa realidade.

Os procedimentos do estudo serão coletas de informações relativas à doença e tratamento, exames radiográficos e coleta de sangue, que não são diferentes daqueles que se faz como parte da avaliação médica e seguimento de rotina com o seu médico. Todas as avaliações e exames (incluindo radiografias e

exames de sangue) serão realizados no Hospital Universitário de Brasília, sem qualquer custo para o paciente. Todos os exames serão realizados no mesmo dia da consulta. As despesas de transporte e alimentação referentes ao dia da consulta e dos exames serão pagas pela pesquisa, se a pessoa assim o desejar.

Serão realizados estudos radiográficos de algumas partes do corpo (mãos, pés e bacia) e amostras de sangue serão coletadas para realizar análises, tais como exames de rotina de laboratório e estudo de anticorpos. A quantidade de sangue retirada é da ordem de 20-40 ml (meia xícara de café). Se necessário, será realizada biópsia, e você será informado sobre o procedimento e riscos específicos.

Não se espera que a pessoa tenha risco por participar neste estudo, a não ser o das picadas para coleta das amostras de sangue. Pode haver dor no lugar da picada da agulha e muito raramente podem ocorrer hematomas no local. Se isso acontecer, você será tratado pelo médico responsável. A informação obtida com este estudo provavelmente não terá relação direta com a sua doença ou com seu tratamento, mas poderá servir para compreender melhor a evolução da artrite reumatóide em sua fase inicial. Assim, estas informações poderão trazer benefícios para todos os pacientes com artrite reumatóide.

A informação obtida será de uso científico e não será divulgada para outros fins. Todos os dados referentes aos pacientes são confidenciais. Em nenhum momento haverá liberação de identidade ou quaisquer dados que possam levar à sua identificação.

Como o resultado dos exames pode me ser de seu interesse, se você quiser, pode deixar registrado além de seu próprio telefone e endereço, os telefones e endereços de cinco contatos seus (entre eles três parentes de primeiro grau) a fim de que você possa ser encontrado para saber os resultados, mesmo após alguns anos do término desse estudo.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária, e a sua recusa em participar não afetará de nenhuma maneira o relacionamento com o seu médico. Uma vez que você aceite participar do estudo, permanecerá com o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional, você posso entrar em contato com a Dra. Licia Maria Henrique da Mota, pelos telefones 34485253 ou 92215598, ou contactá-la diretamente no endereço SGAN 604/605, Avenida L2 Norte, Hospital Universitário de Brasília, Ambulatório de Reumatologia, CEP:70919970. A dra. poderá ser encontrada no corredor laranja, sala D, de segunda à sexta-feira, das 8h às 12 horas.

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento para ler antes de assiná-lo, que os detalhes do projeto foram explicados e que mantereí uma cópia deste consentimento em meu poder.

Assinatura do paciente / Data

Assinatura do médico / Data

ANEXO B

FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO INICIAL

Visita 1

Data: _____

1) Dados pessoais de identificação

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Estado civil: _____

Endereço: _____

Telefone (s) _____

Etnia: _____

Estratificação social: _____

Número de anos de estudo: _____

2) Manifestações clínicas

Data do início _____ Idade do início _____

Modo de início: () agudo () insidioso

Acometimento articular: () mono () oligo () poliarticular

Sinovite persistente de mãos: () sim () não

Duração da rigidez matinal: _____

Manifestações associadas:

() fadiga () anemia () fenômeno de Raynaud () vasculite cutânea ()

vasculite sistêmica () úlceras de membros inferiores () manifestações pulmonares

() manifestações oculares () manifestações cardíacas () neuropatia periférica

() fibromialgia () sintomas depressivos () síndrome *sicca* () outras _____

3) História patológica progressa e hábitos de vida

Tabagismo: () sim () não () atual () progressivo cigarros/ano: _____

Etilismo: () sim () não () atual () progressivo

() HAS () ICC () DM () neoplasias () LES () tuberculose

História familiar de doenças reumáticas: () sim () não () AR () LES () outras

4) Outras manifestações

5) Uso de medicações sintomáticas para manifestações articulares:

6) Dados referentes a outras doenças e tratamento utilizado

7) Exame físico

7.1) Sinais vitais

Peso: _____ kg Altura: _____ cm Pressão arterial: _____ FC: _____

7.2) Anormalidades no exame geral

7.3) Avaliação reumatológica

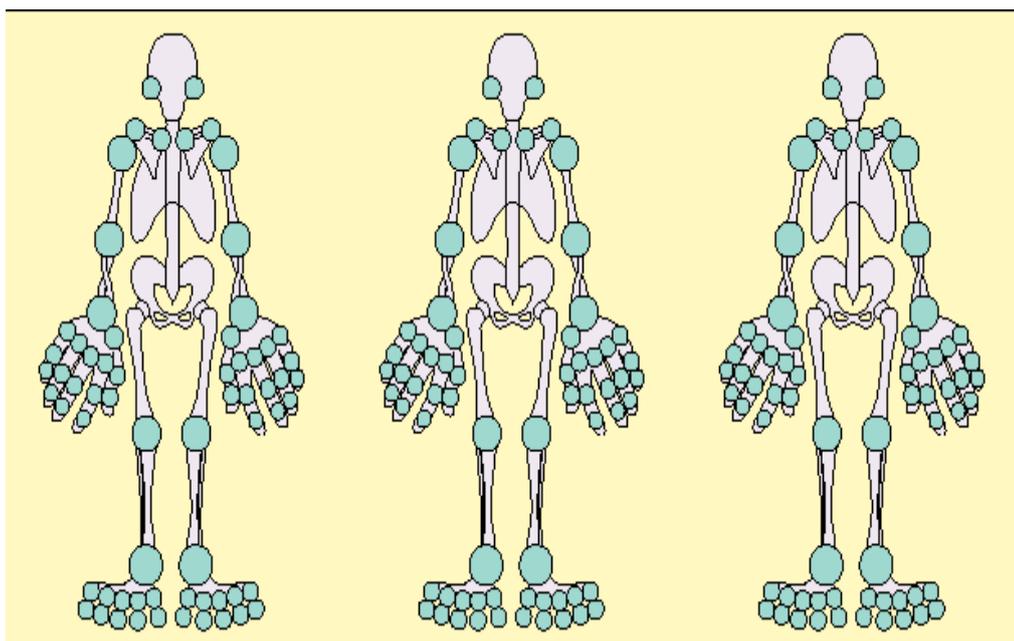
Articulações dolorosas: _____ Nódulos reumatóides: () sim () não

Articulações inflamadas: _____

Artralgia

Artrite

Proliferação sinovial



8) Auto-anticorpos:

| | Teste | Valor | Data |
|------------------|---------|-------|------|
| Fator reumatóide | FR IgA | | |
| | FR IgG | | |
| | FR IgM | | |
| Anti-CCP | CCP 2 | | |
| | CCP 3 | | |
| | CCP 3.1 | | |

| | | | |
|---------|--|--|--|
| Anti-Sa | | | |
| ANA | | | |

Outros autoanticorpos: _____

9) Exames laboratoriais gerais

| | Teste | Valor | Data |
|----------------------------------|-----------------------|-------|------|
| Série vermelha | Hemoglobina | | |
| | Hematócrito | | |
| | VCM | | |
| | HGCM | | |
| | Eritrócitos (milhões) | | |
| Série branca | Leucócitos | | |
| | Neutrófilos | | |
| | Linfócitos | | |
| | Monócitos | | |
| | Eosinófilos | | |
| | Basófilos | | |
| | Plaquetas | | |
| Bioquímica do sangue | Albumina | | |
| | Colesterol | | |
| | Ácido úrico | | |
| | Glicose | | |
| | Uréia | | |
| | Creatinina | | |
| | Potássio | | |
| | Cloro | | |
| | Cálcio | | |
| | Sódio | | |
| | Fósforo | | |
| Urianálise | pH | | |
| | Densidade | | |
| | Leucócitos | | |
| | Eritrócitos | | |
| | Hemoglobina | | |
| | Proteínas | | |
| | Células Epiteliais | | |
| | Outros | | |
| Função Hepática | TGO (AST) | | |
| | TGP (ALT) | | |
| | Fosfatase alcalina | | |
| | Bilirrubina total | | |
| | Proteína total | | |
| | Desidrogenase láctica | | |
| Provas de atividade inflamatória | Proteína C reativa | | |
| | VHS | | |

| | | | |
|------------|-----|--|--|
| Sorologias | HIV | | |
| | HBC | | |
| | HCV | | |

Outros exames gerais:

10) Radiografias

Mãos e punhos

() Porose justa-articular () Redução do espaço articular () Erosão

Observações:

Pés e tornozelos

() Porose justa-articular () Redução do espaço articular () Erosão

Observações:

11) Escalas visuais analógicas

Dor _____

Avaliação global do paciente _____

Avaliação do médico em relação à atividade de doença: _____

12) Escore de atividade da doença

DAS 28: _____

13) Critérios classificatórios do ACR

Artrite em 3 ou mais grupos articulares ()

Artrite em mãos ()

Poliartrite simétrica ()

critérios ()

Nódulo reumatóide ()

FR positivo ()

Alterações radiográficas compatíveis ()

Preenchimento de ao menos 4

14) Classe funcional

() I () II () III () IV

15) Escore dos questionários de qualidade de vida

HAQ: _____

SF-36:

Aspectos emocionais: _____

Aspectos sociais: _____

Dor: _____

Estado geral de saúde: _____

Saúde mental: _____

Vitalidade: _____

Aspectos físicos: _____

Capacidade funcional: _____

16) Hipótese diagnóstica:

17) Esquema terapêutico prescrito:

18) Exames solicitados

19) Data do retorno

19) Critérios de inclusão

- Idade maior que 18 anos.
- Capacidade de preencher o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I) e aceitar o acompanhamento a longo prazo.
- Diagnóstico de AR realizado por reumatologista
- Duração dos sintomas articulares compatíveis com a doença superior a 6 semanas e inferior a 12 meses.

20) Critérios de exclusão

- Diagnóstico de artrite idiopática juvenil
- Gravidez
- Diagnóstico de outra doença do colágeno estabelecido previamente (incluindo lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartropatia e vasculites não relacionadas à AR)

- () Diagnóstico de doença infecciosa crônica (viral, bacteriana ou outra), incluindo infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV).
- () Uso prévio ou atual de DMARD ou drogas modificadoras da resposta biológica, no momento da primeira avaliação
- () Ausência de uso prévio de esteróides em doses superiores a 20 mg de prednisona/dia (ou equivalente) ou suspensão dos esteróides há mais de 30 dias
- () Inclusão em ensaios clínicos controlados
- () Doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento em um futuro próximo

Assinatura e carimbo do avaliador

ANEXO C

FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO

Visita _____ (_____ meses de acompanhamento)

Data: _____

1) Dados pessoais de identificação

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone (s) _____

2) Manifestações clínicas

Melhora/Piora/Estável: _____

Acometimento articular: () mono () oligo () poliarticular

Sinovite persistente de mãos: () sim () não

Duração da rigidez matinal: _____

Manifestações associadas:

() fadiga () anemia () fenômeno de Raynaud () vasculite cutânea ()

vasculite sistêmica () úlceras de membros inferiores () manifestações pulmonares

() manifestações oculares () manifestações cardíacas () neuropatia periférica

() fibromialgia () sintomas depressivos () síndrome *sicca* () outras _____

3) Outras manifestações não articulares

4) Uso de medicações para manifestações articulares:

5) Dados referentes a outras doenças e tratamento utilizado

6) Descontinuação/data/motivo

7) Exame físico

7.1) Sinais vitais

Peso: _____ kg Altura: _____ cm Pressão arterial: _____ FC: _____

7.2) Anormalidades no exame geral

7.3) Avaliação reumatológica

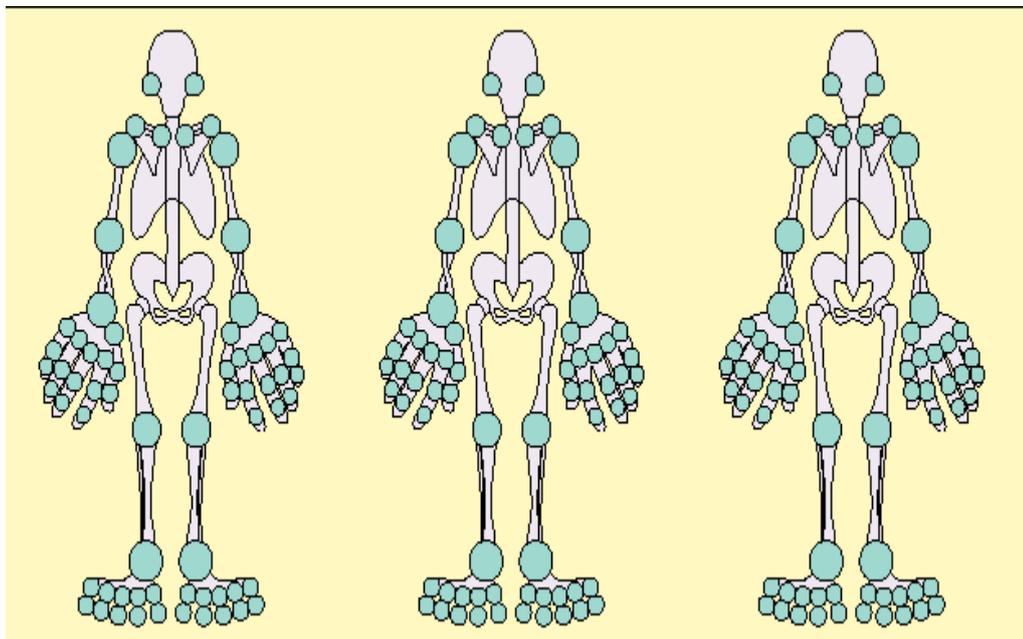
Articulações dolorosas: _____ Nódulos reumatóides: () sim () não

Articulações inflamadas: _____

Artralgia

Artrite

Proliferação sinovial



8) Auto-anticorpos:

| | Teste | Valor | Data |
|------------------|--------|-------|------|
| Fator reumatóide | FR IgA | | |
| | FR IgG | | |
| | FR IgM | | |

| | | | |
|----------|---------|--|--|
| Anti-CCP | CCP 2 | | |
| | CCP 3 | | |
| | CCP 3.1 | | |
| Anti-Sa | | | |

9) Exames laboratoriais gerais

| | Teste | Valor | Data |
|----------------------------------|-----------------------|-------|------|
| Série vermelha | Hemoglobina | | |
| | Hematócrito | | |
| | VCM | | |
| | HGCM | | |
| | Eritrócitos (milhões) | | |
| Série branca | Leucócitos | | |
| | Neutrófilos | | |
| | Linfócitos | | |
| | Monócitos | | |
| | Eosinófilos | | |
| | Basófilos | | |
| | Plaquetas | | |
| Bioquímica do sangue | Albumina | | |
| | Colesterol | | |
| | Ácido úrico | | |
| | Glicose | | |
| | Uréia | | |
| | Creatinina | | |
| | Potássio | | |
| | Cloro | | |
| | Cálcio | | |
| | Sódio | | |
| | Fósforo | | |
| Urianálise | pH | | |
| | Densidade | | |
| | Leucócitos | | |
| | Eritrócitos | | |
| | Hemoglobina | | |
| | Proteínas | | |
| | Células Epiteliais | | |
| Outros | | | |
| Função Hepática | TGO (AST) | | |
| | TGP (ALT) | | |
| | Fosfatase alcalina | | |
| | Bilirrubina total | | |
| | Proteína total | | |
| | Desidrogenase láctica | | |
| Provas de atividade inflamatória | Proteína C reativa | | |
| | VHS | | |

Outros exames gerais:

10) Radiografias (visitas de 12, 24 e 36 meses de acompanhamento)

Mãos e punhos

() Porose justa-articular () Redução do espaço articular () Erosão

Observações:

Pés e tornozelos

() Porose justa-articular () Redução do espaço articular () Erosão

Observações:

11) Escalas visuais analógicas

Dor _____

Avaliação global do paciente _____

Avaliação do médico em relação à atividade de doença:

12) Escore de atividade da doença

DAS 28: _____

13) Critérios classificatórios do ACR

Artrite em 3 ou mais grupos articulares ()

Artrite em mãos ()

Poliartrite simétrica ()

critérios ()

Nódulo reumatóide ()

FR positivo ()

Alterações radiográficas compatíveis ()

Preenchimento de ao menos 4

14) Classe funcional

() I () II () III () IV

15) Escore dos questionários de qualidade de vida

HAQ: _____

SF-36:

Aspectos emocionais: _____

Aspectos sociais: _____

Dor: _____

Estado geral de saúde: _____

Saúde mental: _____

Vitalidade: _____

Aspectos físicos: _____

Capacidade funcional: _____

16) Hipótese diagnóstica:

17) Esquema terapêutico prescrito:

18) Justificativa em caso de mudança do esquema terapêutico

19) Exames solicitados

20) Data do retorno

Assinatura e carimbo do avaliador

ANEXO D

ESCALA DE GRAFFAR

Escala de Graffar

FOLHA DE ESTRATIFICAÇÃO SOCIAL

PACIENTE Nº

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

INICIAIS DO PACIENTE:

| | | | |
|----|----|----|----|
| | | | |
| 1ª | 2ª | 3ª | 4ª |

Estratificação Social
(conforme a escala de Graffar alterada por Hernán Mendes C.)

| | PONTUAÇÃO | |
|--|-----------|--------------------------|
| PROFISSÃO | | |
| UNIVERSITÁRIA Egressos universitários, proprietários de empresas, executivos. | 1 | <input type="checkbox"/> |
| TÉCNICOS Comerciantes ou produtores médios, técnicos médios, peritos, artistas. | 2 | <input type="checkbox"/> |
| EMPREGADOS Pequenos comerciantes ou produtores, egressos de cursos de curta duração. | 3 | <input type="checkbox"/> |
| TRABALHADORES ESPECIALIZADOS Chofer, pintor, agricultor etc., dona de casa com ensino fundamental ou incompleto. | 4 | <input type="checkbox"/> |
| TRABALHADORES NÃO ESPECIALIZADOS Diaristas, trabalhadores por uso capião, vendedores, serviço doméstico etc., dona de casa sem escolaridade. | 5 | <input type="checkbox"/> |
| NÍVEL DE INSTRUÇÃO | | |
| UNIVERSITÁRIA Egressos de universidades, pedagógicos e instituto universitário. | 1 | <input type="checkbox"/> |
| ENSINO MÉDIO COMPLETO Normalista, licenciado, técnicos médios | 2 | <input type="checkbox"/> |
| ENSINO MÉDIO INCOMPLETO 2ª série de ensino médio ou normal. | 3 | <input type="checkbox"/> |
| ALFABETOS Com algum grau de ensino fundamental | 4 | <input type="checkbox"/> |
| ANALFABETOS Pessoas que não sabem ler nem escrever. | 5 | <input type="checkbox"/> |
| FONTE DE RENDA | | |
| RENDAS Fortuna herdada ou adquirida. | 1 | <input type="checkbox"/> |
| LUCROS Honorários - lucros. | 2 | <input type="checkbox"/> |
| SALÁRIO Remuneração mensal – empregados | 3 | <input type="checkbox"/> |

| | | |
|--|---|--------------------------|
| REMUNERAÇÃO Remuneração semanal por tarefa ou empreitada. Pequenos negócios. | 4 | <input type="checkbox"/> |
| DOAÇÕES Ajudas outorgadas por órgãos. | 5 | <input type="checkbox"/> |

| CONDIÇÕES DE MORADIA | | |
|--|---|--------------------------|
| ÓTIMAS CONDIÇÕES EM AMBIENTE DE LUXO Urbanizações elegantes, ambientes espaçosos. | 1 | <input type="checkbox"/> |
| ÓTIMAS CONDIÇÕES SANITÁRIAS SEM LUXO Urbanizações residenciais, ambientes espaçosos. | 2 | <input type="checkbox"/> |
| BOAS CONDIÇÕES SANITÁRIAS Zonas residenciais, comerciais, industriais, espaços reduzidos. | 3 | <input type="checkbox"/> |
| DEFICIÊNCIA DE ALGUMAS CONDIÇÕES SANITÁRIAS Urbanizações de interesse social, bairros operários | 4 | <input type="checkbox"/> |
| CONDIÇÕES SANITÁRIAS INADEQUADAS Bairros marginais, moradias rurais em más condições, danificadas. | 5 | <input type="checkbox"/> |

FÓRMULA DE ESTRATIFICAÇÃO SOCIAL:

SOMATÓRIA: A + B + C + D =

CLASSIFICAÇÃO:

| PONDERAÇÃO | GRAU | DENOMINAÇÃO |
|------------|------|--------------------|
| 4-6 | I | CLASSE ALTA |
| 7-9 | II | CLASSE MÉDIA-ALTA |
| 10-12 | III | CLASSE MÉDIA |
| 13-16 | IV | CLASSE MÉDIA-BAIXA |
| 17-20 | V | CLASSE BAIXA |

ANEXO E

PROTOCOLO PARA COLETA E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Protocolo de coleta e armazenamento de amostras

1. **Obtenção da amostra:** a coleta de sangue foi realizada após jejum de pelo menos 8 horas e coincidindo com alguma das visitas programadas no protocolo.

2. **Volume da amostra:** obteve-se aproximadamente 15 ml de sangue de cada paciente. O material foi centrifugado, obtendo-se soro que foi estocado em alíquotas de volume equivalente a pelo menos 1,5 ml, em 3 criovales.

3. **Criovales:** as amostras de soro foram guardadas em criovales de plástico (resistentes às baixas temperaturas de armazenamento e com tampa de rosca para evitar seu derramamento).

5. **Identificação das amostras:** Cada criovale foi identificado com etiquetas de identificação onde constavam: iniciais do paciente, número do paciente no protocolo, data da coleta e número da visita.

6. **Conservação das amostras:** O preservante azida de sódio foi adicionado a cada amostra de soro, como forma de evitar a contaminação por bactérias. A azida de sódio foi preparada misturando-se 5 gramas do reagente em 50 ml de água destilada, e uma vez dissolvida, a solução foi guardada à temperatura de +4° a +8° C em frasco limpo. A cada amostra de soro armazenada, adicionou-se, com micro pipeta, 1 microlitro deste reagente para cada ml de soro.

8. **Armazenamento das amostras:** Os criovales com as amostras de soro foram armazenados em temperatura de no máximo -15° a -20°C (freezer doméstico).

ANEXO F

PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE EXAMES RADIOGRÁFICOS

Protocolo para realização de exames radiográficos

As radiografias incluídas no protocolo foram:

Avaliação inicial

- 1) Dorso-palmar das duas mãos
- 2) Dorso-plantar dos dois pés

Seguimento (após 12, 24 e 36 meses)

- 1) Dorso-palmar das duas mãos
- 2) Dorso-plantar dos dois pés

Instruções técnicas e guias de controle de qualidade:

Técnicas e procedimentos:

Como foi necessário avaliar pequenas alterações durante a evolução dos pacientes, utilizou-se o mesmo equipamento durante todo o estudo.

Registro de parâmetros radiográficos

Com a finalidade de reproduzir a técnica radiográfica original o mais fielmente possível, registrou-se os parâmetros (KVp, mAs, etc) utilizados para a obtenção das imagens de cada paciente, a fim de garantir a consistência da técnica, uma vez que os parâmetros podiam variar de um paciente a outro e de um momento para outro.

Radiografias de mãos

Na visita inicial e após 12, 24 e 36 meses de seguimento foram obtidas radiografias póstero-anteriores (PA) das mãos de todos os pacientes.

Chassis e película radiográfica

Foi utilizado o filme de 24 x 30 cm emulsionado (um lado) e chassis Lanex de 24 x 30 (10" x 12").

Técnica de exposição radiográfica

| | | |
|---------------------|---|-------------|
| Tabela radiográfica | Raio central perpendicular ao plano da película | Necessário |
| FFD | 102 cm (40") | Necessário |
| kVp | 50-55 kVp (ponto focal pequeno) | Recomendado |
| mAs | 30mAs | Recomendado |
| Ponto focal | Pequeno | Necessário |
| Colimação | Película inteira (24x30cm) | Necessário |
| Chassis/cassete | Lanex 24x30 | Necessário |
| Película | Película emulsionada (um lado) | Necessário |
| Marcadores de guia | Usar marcadores (direita "D" e esquerda "E") | Necessário |

Como as radiografias foram comparadas em quatro momentos distintos, buscando-se alterações muito discretas, cuidado especial foi dado ao posicionamento do paciente (cotovelo fletido a aproximadamente 90°, antebraço apoiado, articulações MTT centralizadas e antebraço paralelo ao eixo maior do chassi, dedo indicador em linha reta com o rádio, etc). As mãos

direita e esquerda foram radiografadas isoladamente, cada uma em uma chapa separada. O operador certificava-se de que o tubo de raios X estivesse posicionado de maneira que o raio ficasse centrado entre a segunda e terceira articulações metacarpofalangeanas e formando um ângulo de 90° com a superfície da película.

Radiografias do pé

Radiografias ântero-posteriores (AP) de ambos os pés de todos os pacientes incluídos foram realizadas simultaneamente às das mãos e nas mesmas visitas (inicial, 12, 24 e 36 meses), recomendando-se igual cuidado e atenção para obtenção das melhores imagens possíveis e, conseqüentemente adequada comparação da evolução da doença.

Técnica para realização das radiografias do pé

Técnica de exposição radiográfica

A finalidade das radiografias dos pés foi avaliar as articulações do antepé, especialmente as cinco articulações metatarsofalangeanas e a articulação interfalangeana do hálux.

A exposição do filme foi ajustada de maneira tal a permitir uma ótima visualização das trabéculas e das superfícies articulares, podendo ser necessária uma exposição inferior ao normal para a parte central do pé e tornozelo.

| | | |
|--------------------|---|-------------|
| Superfície da mesa | Raio central perpendicular ao plano da película (orientado a angulação de 5°) | Necessário |
| FFD | 102 cm (40") | Necessário |
| kVp | 50-55 kVp | Recomendado |
| Mas | 30 mAs | Recomendado |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| Ponto focal | Pequeno | Necessário |
| Colimação | Película inteira 24x30 cm | Necessário |
| Chassis/cassete | Lanex 24 x 30 (10" x 12") | Necessário |
| Película | Película Ektascan-BRA (EB /RA) emulsionada (1 lado) | Necessário |
| Marcadores | Marcadores guia de lado direito e esquerdo | Necessário |

Procedimento e preparação e posicionamento do paciente

Para que a qualidade da imagem fosse adequada, os seguintes pontos foram considerados:

- As radiografias de cada pé foram realizadas de maneira individual (separados) utilizando-se chassis distintos.
- O paciente deveria se posicionar em decúbito supino com o joelho flexionado
- O pé deveria estar centrado com seu eixo maior paralelo ao eixo maior da película radiográfica.
- A planta do pé deveria estar em contato com o chassis, solicitando-se ao paciente que não permitisse que o joelho se deslocasse para algum lado.
- Raio-X deveria estar centrado verticalmente entre a segunda e a terceira articulações metatarsofalangeanas e com uma angulação cefálica de 5°.

ANEXO G

**ROTINA DO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA DE TRATAMENTO DE PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATÓIDE**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA**

ROTINA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATÓIDE

O tratamento da artrite reumatóide será clínico, fisioterápico e cirúrgico, quando necessário.

Tratamento clínico:

Os pacientes serão avaliados mensalmente, nos primeiros 6 meses de acompanhamento, e trimestralmente, após. Re-avaliações mais frequentes poderão ser necessárias, a depender da condição clínica do paciente.

O tratamento medicamentoso consistirá de uso simultâneo de drogas anti-inflamatórias de ação rápida, associado a drogas que modificam o curso evolutivo da doença. A escolha e a sequência do uso de drogas será individualizada, e a critério do médico assistente, mas seguirá preferencialmente a recomendação a seguir. As doses da medicação em uso serão ajustada, ou o esquema terapêutico será trocado/ajustado a cada mês, na avaliação mensal inicial, ou a cada 3 meses, na avaliação subsequente, caso o paciente não atinja boa resposta terapêutica (mudança no DAS 28 $>1,2$ entre avaliações) ou apresente efeitos adversos decorrentes da terapia.

Preferencialmente, objetiva-se que o paciente atinja remissão (DAS 28 $<2,6$), ou pelo menos um estado de baixa atividade de doença (DAS 28 $< 3,2$). A terapia medicamentosa será ajustada com a finalidade de se alcançar essa meta.

Drogas anti-inflamatórias de ação rápida:

A opção por qualquer A.I.N.E. dependerá da idade, da tolerância do paciente e do padronizado no Hospital ou na rede de saúde pública.

Drogas que modificam o curso evolutivo da doença (DMARD):

Cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexato, azatioprina, sulfassalazina, ciclosporina A e leflunomide.

O uso destes medicamentos obedecerá ao seguinte esquema: inicialmente a uma droga de ação rápida será acrescentado o antimalárico hidroxiclороquina 6 mg/kg/dia (ou 4 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina), o metotrexate 10 mg/semana via oral ou intramuscular. Estas duas ultimas drogas devem ser usadas continuamente pelo prazo mínimo de 16 semanas, a dosagem do metotrexate podendo ser ajustada à cada 4 semanas até um máximo de 20 mg/semana. Qualquer destes medicamentos será interrompido, quando forem constatados efeitos colaterais clínicos ou laboratoriais; bem como se ficar evidenciado sua ineficácia terapêutica. Serão então acrescentados outros obedecendo a seguinte seqüência: leflunomida, sulfassalazina, ciclosporina A e azatioprina

Leflunomide 100 mg/dia por 3 dias e 20 mg/dia continuamente.

Sulfassalazina: 1 g/dia por 30 dias com elevação de 1 grama por mês, até um máximo de 3 g/dia

Ciclosporina A 3mg/kg/d. Isolado ou em associação com o Metotrexate.

Azatioprina 2 mg/kg/dia continuamente.

Obs: Não associar Azatioprina ao Metotrexate.

Esteróides:

Os esteroides poderão ser usados como droga auxiliar, conforme discriminado abaixo:

- a) em caso de artrite reumatóide grave com febre, tendência precoce à deformidades, grande proliferação sinovial, vasculite e envolvimento de órgãos.
- b) Quando por qualquer motivo houver necessidade de preservar de imediato a atividade profissional do paciente;
- c) Na ausência de resposta terapêutica ao esquema inicial, decorridos pelo menos 40 semanas do seu uso.

A dose do esteróide usado dependerá de sua indicação; em caso de artrite reumatóide grave, esta será de 60 mg/dia de prednisona, até a resolução da complicação que motivou o seu uso. Para os casos em que a necessidade for o alívio da dor 5 a 10mg/dia de prednisona.

Drogas modificadoras da resposta biológica (DMARD biológicos):

Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte

Os agentes biológicos ficarão reservados para os pacientes que não responderem ao esquema terapêutico proposto pelo prazo mínimo de 20 semanas ou excepcionalmente, quando a doença demonstrar sinais de atividade persistente e progressiva, apesar do uso de doses máximas das drogas de ação lenta.

A sequência das drogas utilizadas dependerá da avaliação do médico assistente. Preferencialmente, após falha ao esquema terapêutico habitual com DMARD, utilizar-se-á um agente anti-fator de necrose tumoral-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe) ou abatacepte.

Havendo falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos ao agente anti-TNF, as opções serão um outro agente anti-TNF, abatacepte ou rituximabe.

Infliximabe: 3 a 10 mg/kg/dose- infusão IV – dose inicial + re-infusões após 2 e 6 semanas, e após, a cada 6 ou 8 semanas. Associado preferencialmente a metotrexato, dose mínima 7,5 mg/semana.

Etanercepte: 50 mg SC semanalmente, associado ou não a metotrexato, dose mínima 7,5 mg/semana.

Adalimumabe: 40 mg SC quinzenalmente, associado ou não a metotrexato, dose mínima 7,5 mg/semana.

Rituximabe: infusão IV de 1000 mg (duas infusões com intervalo de 15 dias), com re-infusões a depender da necessidade (intervalo mínimo de 6 meses). Associado preferencialmente a metotrexato, dose mínima 7,5 mg/semana.

Abatacepte: infusão IV, durante 30 minutos, na dose de 500 mg nos pacientes com me nos de 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60 e 100 kg e 1.000 mg nos com mais de 100 kg. A dose seguinte deve ser administrada duas a quatro semanas após a dose inicial, depois a cada quatro semanas. Associado ou não a metotrexato, dose mínima 7,5 mg/semana.

A utilização de qualquer uma das drogas anteriormente citadas seguirá protocolo laboratorial específico.

Os pacientes que não responderem a esta terapêutica proposta, terão sua doença discutida em reuniões do setor, para que sejam usadas medidas adicionais.

Tratamento fisioterápico:

Será individualizado para cada paciente e para cada articulação, devendo ser estimulado e prescrito desde o início.

Tratamento cirúrgico:

Toda intervenção cirúrgicas em paciente com artrite reumatóide, terá sua indicação discutida previamente com a Ortopedia.

ANEXO H

**APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520 / 3273-4069

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de projeto: CEP-FM 028/2007

Título: "Artrite reumatóide inicial: avaliação prospectiva de possíveis marcadores sorológicos de atividade, determinantes prognósticos funcionais radiográficos."

Pesquisador responsável: Licia Maria Henrique da Mota

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de Responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) de pesquisador(es)

Data de entrada: 15/06/2007

Proposição do(a) relator(a)

() **Aprovação**

() **Não aprovação**

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 22/08/2007

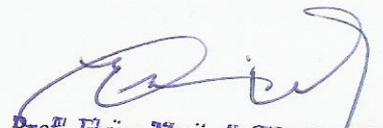
Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: 22/08/2007

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS Nº 196/96, que regulamenta a matéria, a Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR** na reunião ordinária de 22/08/2007, conforme parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

- 1 – Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;
- 2 – O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 24 de agosto de 2007.


Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina - UnB

ANEXO I

**APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA “ARTRITE REUMATÓIDE
NA AMÉRICA LATINA: ESTUDO DE COORTE” – GRUPO LATINO
AMERICANO DE ESTUDO DA ARTRITE REUMATÓIDE (GLADAR)” PELO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA FACULDADE
DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**



Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB
 Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-900 – Brasília, DF
 Telefone: (61) 307-2520

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: **CEP-FM 002/2005**

Título: **“Artrite reumatóide na América Latina – Estudo de Coorte – Grupo Latino Americano de Estudo da Artrite Reumatóide (GLADAR)”**

Pesquisador responsável: **Francisco Aires Correa Lima**

Documentos analisados: **Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa e seus anexos, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) do(s) pesquisador(es)**

Data de entrada: **11/01/2005**

Proposição do(a) Relator(a):

Aprovação

Aprovação com pendências

Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: **26/01/2005**

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: **28/03/2005**

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, a Coordenação do CEP-FM decidiu **APROVAR “ad referendum”**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Observação:

- 1 - Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
- 2 - O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília-DF, 28 de março de 2005.

Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves
 Coordenadora do CEP-FM/UnB

ANEXO J

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO
DE PESQUISA “ARTRITE REUMATÓIDE NA AMÉRICA LATINA: ESTUDO DE
COORTE” – GRUPO LATINO AMERICANO DE ESTUDO DA ARTRITE
REUMATÓIDE (GLADAR)”**

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**Participação no Projeto “Artrite Reumatóide na América Latina - Estudo de Coorte”****1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do paciente: _____

Documento de identidade no. _____

Sexo: M () F ()

Data de nascimento: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Estado: _____

CEP: _____

Telefone: _____

Sr./Sra. _____

Você foi convidado (a) a participar do protocolo intitulado “Artrite Reumatóide na América Latina - Estudo de Coorte”.

O objetivo deste projeto é estudar as características clínicas (incluindo exames de laboratório de radiografias), evolução e o tratamento da artrite reumatóide em um grupo grande de pacientes (aproximadamente 1000) de diferentes países do continente latino-americano. Não existem muitas informações sobre a sua doença, a artrite reumatóide, baseadas em pacientes da América Latina ou do Brasil. A maioria das informações é de populações européias e norte-americanas. Assim este estudo é muito importante para que se possa conhecer como de fato é a artrite reumatóide no Brasil e na América Latina e para que no futuro se possa estabelecer programas de tratamento mais adequados à nossa realidade.

Os procedimentos do estudo: coletas de informações relativas à sua doença e tratamento, exames laboratoriais e radiografias e coletas de sangue não são diferentes daqueles que você faria como parte da avaliação médica e seguimento de rotina com o seu médico. Todas as avaliações que se pratiquem serão realizadas ou indicadas pelo seu médico reumatologista, o qual foi convidado a participar e pertencer ao “Grupo Latino –americano de Estudo da Artrite Reumatóide – GLADAR”. O seu médico será o responsável e terá total liberdade pelas decisões sobre seu tratamento, não havendo nenhuma limitação neste sentido por estar participando deste estudo.

Serão realizados estudos radiográficos de algumas partes do seu corpo (mãos, pés e bacia) e amostras de sangue serão coletadas para realizar análises, tais como exames de rotina de laboratório e estudo de anticorpos. A quantidade de sangue retirada é da ordem de 20-40 ml (meia xícara de café). As amostras serão identificadas com códigos de tal maneira que você não poderá ser

identificado. Essas amostras poderão ser usadas no futuro para outras análises, mas, nesse caso, você será informado e consultado quanto à sua aprovação.

Não se espera que você tenha nenhum risco por participar neste estudo, a não ser o das picadas para coleta das amostras de sangue, de maneira idêntica aos exames regulares que o tratamento e acompanhamento da sua doença exigem. A informação obtida com este estudo provavelmente não terá relação direta com a sua doença ou com o seu tratamento, mas poderá servir para compreender melhor como a artrite reumatóide afeta a nossa população. Assim, estas informações poderão trazer benefícios para todos os pacientes latino-americanos com artrite reumatóide.

A informação obtida será de uso científico e não será divulgada para outros fins. Todos os dados referente aos pacientes serão confidenciais. Em nenhum momento haverá liberação de identidade ou quaisquer outros dados que possam levar à identificação do paciente. Será feito todo o possível para preservar sua identidade, mesmo que as possibilidades sejam mínimas de que isso não ocorra.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária, e a sua recusa em participar não afetará de maneira alguma o relacionamento com o seu médico. Uma vez que você tenha aceitado participar do estudo, você permanece com o direito de retirar seu consentimento em qualquer momento.

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento para ler antes de assiná-lo, que os detalhes do projeto foram explicados e que mantereirei uma cópia deste consentimento em meu poder.

Assinatura do paciente - data

Assinatura do médico- data
