

RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS
 « COMO DIAGNOSTICAR, MONITORIZAR E
 TRATAR A ARTRITE PERIFÉRICA INDIFERENCIADA » :
 REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA
 E OPINIÃO DE PERITOS

Ana Ribeiro, Pedro Machado, Sofia Ramiro, Cátia Duarte, Ana Filipa Mourão, Mónica Bogas, Lúcia Costa, Miguel Bernardes, Maria José Santos, João Eurico Fonseca, José António da Silva, Helena Canhão.

Ana Teixeira, Ana Cordeiro, Ana Rodrigues, Anabela Cardoso, António Alves de Matos, Augusto Faustino, Catarina Ambrósio, Cândida Silva, Carlos Vaz, Catarina Resende, Cristina Ponte, Dina Medeiros, Domingos Araújo, Fátima Godinho, Fernando Alvarenga, Filipe Barcelos, Jaime Branco, João Madruga Dias, João Ramos, João Rovisco, Jorge Silva, Jorge Garcia, José Alberto Pereira da Silva, José António Melo Gomes, José Costa, José Canas da Silva, José Redondo, Luís Maurício Santos, Margarida Coutinho, Margarida Cruz, Margarida Oliveira, Cristina Catita, Graça Sequeira, Inês Cunha, Maria João Saavedra, Maria Júlia Ferreira, Manuela Fernandes, Paula Araújo, Patrícia Nero, Paula Valente, Pedro Abreu, Raquel Roque, Ricardo Figueira, Rui André Santos, Sandra Falcão, Patrícia Pinto, Sandra Garcês, Sara Cortes, Sara Serra, Taciana Videira, Viviana Tavares.

Abstract

Objective: The 3E (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative is a multinational effort of rheumatologists aimed at developing evidence-based recommendations addressing specific questions relevant to clinical practice. The objective of the Portuguese contribution for the 3E Initiative was to develop evidence-based recommendations on how to investigate, follow-up and treat undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA) adapted to local reality and develop additional recommendations considered relevant in the national context.

Methods: An international scientific committee from 17 countries selected a set of questions concerning the diagnosis and monitoring of UPIA using a Delphi procedure. Evidence-based answers to each question were sought by a systematic literature search, performed in Medline, Embase, the Cochrane Library and ACR/EULAR 2007-2009 meeting abstracts. Relevant articles were reviewed for quality assessment, data extraction and synthesis. In a national meeting, a panel of 63 Portuguese rheumatologists used the evidence which was gathered to develop recommendations, and filled the gaps in the evidence with their expert

opinion. Finally, national recommendations were formulated and agreement among the participants was assessed.

Results: A total of 54754 references were identified, of which 267 were systematically reviewed. Thirteen national key recommendations about the investigation, follow-up and treatment of UPIA were formulated. One recommendation addressed differential diagnosis and investigations prior to the established operational diagnosis of UPIA, eight recommendations were related to the diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory assessments in established UPIA (history and physical examination, acute phase reactants, serologies, autoantibodies, radiographs, magnetic resonance imaging and ultrasound, genetic markers and synovial biopsy), one recommendation highlighted predictors of persistence (chronicity), one addressed monitoring of clinical disease activity in UPIA, one aimed to find an useful method/score to predict a definitive diagnosis and the last one was related to treatment.

Conclusion: Portuguese evidence-based recommendations for the management of UPIA in everyday practice were developed. Their dissemination and implementation in daily clinical practice

should help to improve practice uniformity and optimize the management of UPIA patients.

Keywords: Diagnosis; Prognosis; Recommendations; Systematic review; Undifferentiated arthritis

Resumo

Objectivos: A iniciativa 3E (Evidence, Expertise, Exchange), que congrega o trabalho de um grupo de reumatologistas multinacionais, tem como objectivo desenvolver recomendações baseadas na evidência sobre questões específicas relevantes para a prática clínica.

O objectivo da contribuição portuguesa para a iniciativa 3E 2009 foi o de desenvolver recomendações baseadas na evidência sobre como investigar, monitorizar e tratar doentes com artrite periférica indiferenciada (API), tendo em conta a realidade nacional, e ainda responder a algumas questões adicionais consideradas relevantes no contexto português.

Métodos: Um comité científico internacional de 17 países seleccionou um conjunto de questões relacionadas com o diagnóstico e a monitorização das API, utilizando o método Delphi. As respostas baseadas na evidência para cada questão foram elaboradas com base numa revisão sistematizada da literatura, realizada na *Medline, Embase, Cochrane Library* e nos resumos dos congressos ACR/EULAR 2007-2009. Os artigos relevantes foram revistos para avaliação de qualidade, extracção de dados e síntese detalhada. Numa reunião nacional, um grupo de 63 reumatologistas portugueses usou os resultados obtidos através das revisões sistematizadas da literatura para desenvolver recomendações nacionais, preenchendo as lacunas existentes na literatura, com base na opinião de peritos. Finalmente, foram formuladas recomendações nacionais e avaliado o nível de concordância entre os participantes.

Resultados: Foi identificado um total de 54.754 referências, das quais 267 foram revistas detalhadamente. Foram formuladas treze recomendações nacionais sobre a investigação, a monitorização e o tratamento de doentes com API. As recomendações abordam: a investigação prévia e diagnóstico diferencial de API, o valor diagnóstico e prognóstico de diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais no diagnóstico de API (história clínica e exame físico, reagentes de fase aguda, serologias, auto-an-

ticorpos, radiografias, ressonância magnética e ecografia, marcadores genéticos e biopsia sinovial), o valor dos factores preditivos de persistência (cronicidade), a monitorização clínica da actividade da doença nas API, os métodos/índices úteis para estabelecer o diagnóstico definitivo e o tratamento da artrite indiferenciada.

Conclusões: Foram elaboradas 13 recomendações portuguesas baseadas na evidência para a investigação diagnóstica, monitorização e tratamento de doentes com API. A sua disseminação e implementação na prática clínica poderão ajudar a melhorar a uniformização da avaliação e eventualmente otimizar a abordagem dos doentes com API.

Palavras-chave: Diagnóstico; Prognóstico; Recomendações; Revisão sistematizada; Artrite indiferenciada

Introdução

«Artrite periférica indiferenciada» (API) é definida como uma artrite não classificada e heterogénea, habitualmente auto-limitada, mas que pode evoluir para artrite persistente, crónica e erosiva, para a qual a monitorização e a terapêutica adequadas são necessárias¹. O prognóstico da API é muito heterogéneo e, de acordo com uma revisão conduzida por Hitchon *et al.*, 13 a 60% dos doentes com API entram em remissão, 7-65% evoluem para artrite reumatóide ou para outra doença bem definida e 10-40% permanece com artrite indiferenciada, mas com doença persistentemente activa¹. A grande disparidade dos valores descritos reflecte provavelmente a heterogeneidade da definição de API entre os diferentes artigos originais incluídos na revisão. A dificuldade de definição do problema e a ausência de orientações específicas sobre a abordagem dos doentes com API motivou um grupo multinacional de reumatologistas envolvidos na iniciativa 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*), oriundos de 17 países, incluindo Portugal, a formular recomendações sobre o tema.

A decisão de debater estas questões foi efectuada apesar de estarem em desenvolvimento pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e *European League Against Rheumatism* (EULAR) novos critérios de classificação para a artrite reumatóide (AR), entretanto publicados². Efectivamente, com a implementação dos novos critérios de classificação, algumas API poderão ser mais precocemente

classificadas como AR, mas o período de tempo que decorrerá até serem classificadas como AR pelos critérios de 2010 é actualmente desconhecido e será provavelmente muito variável, e continuará a existir um sub-grupo que permanecerá como API. De facto, como defendido por Aletaha (primeiro autor da publicação dos novos critérios) na reunião dos 3E, as questões sobre API não ficam todas cobertas nem resolvidas com o estabelecimento de novos critérios de classificação da AR, pelo que o desenvolvimento de recomendações sobre este tema é justificado e permanece actual.

A iniciativa 3E em Reumatologia consiste num projecto multinacional que tem como objectivo promover a medicina baseada na evidência, formulando recomendações detalhadas dirigidas a problemas clínicos relevantes^{3,4}. Ao contrário das recomendações que são desenvolvidas por um pequeno painel de especialistas, este projecto envolve um vasto grupo internacional de reumatologistas clínicos. O objectivo da iniciativa 3E 2009 foi elaborar recomendações práticas sobre «como investigar e efectuar o seguimento de uma artrite periférica indiferenciada», integrando a informação obtida a partir de revisões sistematizadas da literatura com a opinião de um largo painel de peritos nacionais e internacionais. As 10 recomendações que resultaram do trabalho multinacional foram publicadas recentemente⁵, tendo sido o mesmo trabalho efectuado em Portugal e, além das 10 questões que serviram de base a essas recomendações, tal como em iniciativas anteriores⁶, o grupo português considerou pertinente, no contexto nacional, colocar 3 questões adicionais, nomeadamente introduzir uma questão sobre o tratamento da API.

Neste trabalho apresentamos as 13 recomendações que resultaram das reuniões de consenso entre os reumatologistas portugueses. As 10 primeiras são semelhantes às internacionais, sendo as 3 últimas estritamente nacionais.

Métodos

A iniciativa multinacional 3E 2009 foi coordenada por Claire Bombardier com o apoio de 4 orientadores (DvdH, RL, DA e LC) e 10 *international fellows* que efectuaram a pesquisa bibliográfica das 10 questões internacionais⁵. Cada país foi representado por um comité científico, composto por um investigador principal e 5 a 13 membros. No total, participaram activamente no projecto 697 reuma-

tologistas de 17 países. Portugal foi representado por 7 reumatologistas (HC, MJS, MB, LC, JEF, JAPS, MB) e a revisão sistematizada da literatura das questões nacionais foi efectuada por 4 *bibliographic fellows*, internas de reumatologia (AFM, AR, CD, SR).

Na primeira reunião multinacional, participaram 113 reumatologistas dos 17 países envolvidos. Cada país participante propôs 10 questões, que foram analisadas e votadas pelo método *Delphi*. No final, foram seleccionadas as 10 questões consideradas clinicamente mais relevantes.

Quatro áreas foram visadas nestas questões internacionais: 1) fase prévia ao estabelecimento do diagnóstico de API, nomeadamente quais os diagnósticos diferenciais a considerar num doente que se apresenta com uma artrite, e a investigação mínima que deve ser efectuada para classificar um doente como tendo uma API; 2) o valor diagnóstico e prognóstico da avaliação clínica e outras investigações na API (história clínica e exame físico, reagentes de fase aguda, auto-anticorpos, radiografias, ressonância magnética, ecografia, marcadores genéticos e biopsia sinovial); 3) os factores preditivos de persistência (cronicidade) na API; e 4) as medidas clínicas de avaliação de actividade da doença na API.

As 3 questões portuguesas adicionais abordaram os seguintes temas: 1) o papel das infecções no início e persistência de uma API, 2) a existência de diferentes índices preditivos de evolução de uma API para uma artrite definitiva 3) abordagem terapêutica dos doentes com API. (Tabela I)

Os *fellows* (nacionais e internacionais) efectuaram a revisão sistematizada da literatura, seguindo as recomendações actualizadas da *Cochrane Collaboration*⁷.

Cada uma das questões clínicas foi primeiro formulada em termos epidemiológicos e depois analisada de acordo com o método PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*)⁸.

Para todas as questões, a população («patient») foi definida como adultos com API. No entanto, a definição de API é controversa, e não há um critério de classificação globalmente aceite para esta condição. Durante a reunião inicial desta iniciativa 2009, os peritos decidiram que apenas os doentes com tumefacção articular (sinovite ou líquido sinovial) evidente e confirmada por observação por reumatologista deveriam ser incluídos. Foi também enfatizado que termos como «artrite inicial» e «artrite indiferenciada» não deviam ser conside-

Tabela I. Questões relevantes sobre a investigação e o seguimento de uma artrite periférica indiferenciada

1. Quais os diagnósticos diferenciais a serem considerados numa artrite indiferenciada?
Qual o estudo clínico, laboratorial e imagiológico e *follow-up* necessários para confirmar o diagnóstico de artrite indiferenciada?
2. Quais os dados da história clínica e do exame objectivo mais relevantes para o diagnóstico e prognóstico numa artrite indiferenciada?
3. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos reagentes de fase aguda (VS, PCR) em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidos a que intervalo?
4. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos biomarcadores (auto-anticorpos e outros biomarcadores) numa artrite indiferenciada? A sua determinação deve ser repetida?
5. Qual o valor diagnóstico e preditivo das radiografias em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidas a que intervalo?
6. Qual o valor diagnóstico e preditivo da ecografia e da ressonância nuclear magnética em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidas a que intervalo?
7. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos marcadores genéticos (B27, DR4, epitopo partilhado) nas artrites indiferenciadas periféricas?
8. Qual a contribuição da biopsia sinovial na artrite indiferenciada periférica?
9. Quais são os factores preditivos (clínicos, laboratoriais, imagiológicos, genéticos) de artrite periférica persistente (crónica)?
10. Na artrite periférica indiferenciada que parâmetros de avaliação da actividade da doença (p. ex. DAS, SDAI, CDAI...) deverão ser considerados na observação inicial e com que intervalo de tempo devem ser repetidos?
11. Qual o valor diagnóstico e preditivo das infecções na artrite indiferenciada?
12. Qual é o melhor modelo para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada (artrite reumatóide, espondilartrite, etc...)?
13. Que medidas terapêuticas devem ser usadas na abordagem de doentes com artrite indiferenciada?

rados como semelhantes ou interconvertíveis, porque a duração da artrite não condiciona a sua classificação. Para estas revisões sistematizadas, considerou-se que a artrite era indiferenciada quando, após uma visita inicial e investigação diagnóstica, não preenchia critérios de classificação/diagnóstico para nenhuma doença reumática. A duração dos sintomas não constituiu um critério de exclusão. Uma vez que se antecipava que poucos estudos incluíam uma população de artrites indiferenciadas, de acordo com a definição descrita, foi também decidido incluir estudos com populações mistas (ex: API + artralgia, API + AR em fase inicial).

A intervenção («intervention») foi definida de acordo com cada questão (ex: erosões nas radiografias, positividade para os anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas [anti-CCP]), tal como o elemento de comparação («comparison») quando existente. Os resultados («outcomes») seleccionados foram o desenvolvimento de uma doença reumática bem definida (ex. AR, artrite psoriática) ou outros relevantes (ex. remissão, progressão radiológica).

As estratégias de pesquisa foram desenvolvidas em colaboração com bibliotecários experientes e incluíram termos para API e palavras-chave específicas. As pesquisas foram feitas na Medline, Embase e Cochrane Library até Fevereiro de 2009 e resumos dos congressos EULAR e ACR de 2007 a 2009. Algumas referências adicionais foram obtidas por pesquisa manual. As pesquisas foram limitadas a estudos de diagnóstico e de prognóstico, usando uma modificação de estratégias de pesquisa com elevada sensibilidade publicadas⁹⁻¹². As citações obtidas foram posteriormente revistas (primeiro através dos títulos e resumos e, quando necessário, através do artigo completo) usando critérios de inclusão e exclusão previamente definidos; a sua qualidade metodológica foi classificada de acordo com os níveis de evidência do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

Para cada questão, foram extraídos os dados relevantes e calculadas as medidas de efeito adequadas, incluindo *odds ratio*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e *likelihood ratios*.

Efectuadas as revisões sistematizadas da literatura, foram organizadas em cada país reuniões para apresentação dos dados, sessões de discussão com pequenos grupos, elaboração das recomendações e, finalmente, votação pelo método *Delphi* da versão final das recomendações nacionais. A reunião portuguesa decorreu a 29 e 30 de Maio de 2009 em Sintra, tendo participado 63 reumatologistas nacionais. O objectivo foi avaliar, discutir e elaborar as recomendações nacionais, votar através do método *Delphi* e obter a versão nacional das 10 recomendações internacionais, que foram recentemente publicadas⁵, e votar as 3 recomendações exclusivamente nacionais. Nesta reunião foram também determinados o grau da recomendação de acordo com a escala *Oxford Levels of Evidence* e ainda o «nível de concordância» de acordo com uma escala visual analógica (1=discordo em absoluto até 10=concordo totalmente)¹³.

Neste artigo publicam-se as 13 recomendações nacionais para a investigação, monitorização e tratamento da artrite periférica indiferenciada.

Resultados

Foi identificado um total de 54.754 referências bibliográficas. Após selecção, pelo título ou pelo re-

sumo, foram revistos de forma sistematizada 267 artigos (Tabela II). As 13 recomendações nacionais estão listadas na Tabela III, com o nível de evidência e o grau de recomendação respectivo. O nível médio de concordância entre os reumatologistas portugueses foi de 6,79 (4,77-9,22).

Não foi encontrada literatura relativa à eventual repetição da investigação diagnóstica no seguimento das API para nenhuma questão. Assim, todas as recomendações sobre este tópico foram baseadas na opinião dos peritos.

O nível de evidência e o grau de recomendação serão apresentados para cada recomendação entre parêntesis recto.

Recomendação 1:

- a) *Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados num quadro de API são: Artrite reumatóide e Doenças do Tecido Conjuntivo, Osteoartrose, Espondilartrites, Artrites microcristalinas, Artrite pós-traumática, Artrite séptica, Sarcoidose, Polimialgia reumática, Doença de Lyme, Reumatismo palindrómico, Doenças endócrinas, Artrites paraneoplásicas, Artrites virais. [5, D]*
- b) *A investigação mínima necessária será variável de acordo com o potencial diagnóstico diferencial e respectivo contexto clínico. [5, D]*

A API é um diagnóstico de exclusão, devendo

Tabela II. Resultados da pesquisa sistematizada da literatura para cada recomendação

Recomendações (número e tema)	Referências detectadas na pesquisa sistematizada da literatura (n)	Artigos incluídos na revisão sistematizada da literatura (n)
1. Diagnósticos diferenciais e investigação pré-AIP	540	51
2. História e exame físico	2.914	37
3. Reagentes de fase aguda	3.699	18
4. Autoanticorpos	13.217	64
5. Radiografia	3.585	25
6.1. Ressonância Magnética	2.595	11
6.2. Ecografia	2.111	2
7. Marcadores genéticos	3.109	26
8. Biopsia sinovial	6.536	4
9. Preditores de persistência (cronicidade)	437	7
10. Medidas de avaliação da actividade da doença	1.013	5
11. Infecções e AIP	7.047	10
12. Índices que predizem progressão	558	3
13. Tratamento	7.393	4
Total	54.754	267

AIP: artrite indiferenciada periférica.

Tabela III. Recomendações Nacionais sobre «Como investigar, monitorizar e tratar a Artrite Indiferenciada Periférica»

Recomendação (com nível de evidência e grau de recomendação)	Média de concordância (DP)
1. a) Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados num quadro de artrite indiferenciada: AR e doenças do tecido conjuntivo, Osteoartrose, Espondilartrites, Artrites microcristalinas, Artrite pós-traumática, Artrite séptica, Sarcoidose, Polimialgia reumática, Doença de Lyme, Reumatismo palindrômico, Doenças endócrinas, Artrites paraneoplásicas, Artrites virais. [5,D] b) A investigação mínima necessária será variável de acordo com o potencial diagnóstico diferencial e respectivo contexto clínico. [5,D]	8,1 (1,1)
2. Para estabelecer o diagnóstico definitivo e o prognóstico após a apresentação de uma API, deve ser realizada uma história clínica e exame físico cuidadosos e sistemáticos. A idade avançada, o sexo feminino, a rigidez matinal prolongada e intensa, um maior número de articulações dolorosas e tumefactas e a simetria do envolvimento articular são relevantes para o diagnóstico de Artrite Reumatóide. Outros elementos da história clínica e do exame objectivo podem ser relevantes para outros diagnósticos. Os elementos mais relevantes para a definição do prognóstico são a idade avançada, o sexo [1a,A] , a duração dos sintomas [1b,A] , a rigidez matinal [1b,A] , a incapacidade funcional [1a,A] , a distribuição e número de articulações afectadas [1a,A] e a presença de manifestações extra-articulares [5,D] .	6,8 (0,7)
3. Os valores elevados da VS poderão ter valor diagnóstico na API. Os valores elevados da PCR poderão ter valor diagnóstico e prognóstico na API. Deverão ser consideradas inicialmente [2b, B] e embora não haja dados na literatura devem ser repetidas na reavaliação do doente [5, D] .	5,8 (0,7)
4. O factor reumatóide (FR) e anti-CCP devem ser realizados na avaliação de doentes com API [1a,A] . Numa Artrite Indiferenciada os FR IgM e anti-CCP podem prever a evolução para AR e associar-se a maior probabilidade de dano articular. No caso destes serem negativos deverá ser ponderada a sua repetição.	6,7 (0,7)
5. Radiografias das articulações atingidas devem ser obtidas na avaliação inicial [5,D] . O estudo radiográfico deverá ser realizado inicialmente e como não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição, deverá ser repetido de acordo com a evolução da doença [5,D] .	6,7 (0,6)
6. A ecografia e a ressonância magnética (RMN) da mão e punho poderão ter utilidade no diagnóstico de doentes com API sem erosões radiográficas e com queixas periféricas. Poderão ser consideradas inicialmente [2b,B] e não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição [5,D] .	7,8 (1,3)
7. Não existe nenhum marcador genético com valor diagnóstico na API [3b, D] que possa ser recomendado por rotina. O epítipo compartilhado apresenta uma associação fraca com a persistência de sinovite e o desenvolvimento de erosões.	4,8 (0,6)
8. Não há evidência de que a biópsia sinovial seja útil na prática clínica diária, quer para o diagnóstico, quer para o prognóstico da artrite indiferenciada. Não se recomenda a sua realização sistemática, mas poderá ter indicação em casos seleccionados [2b,B] .	9,2 (1,4)
9. Os factores clínicos e laboratoriais preditivos de artrite periférica persistente são: duração da doença [1b,A] , rigidez matinal [4, C] , variação do HAQ aos 3 meses [4, C] , presença de sinovite na segunda semana, envolvimento das pequenas articulações [4, C] , envolvimento do joelho [4, C] e presença de FR [4, C] e anti-CCP [4, C] .	5,9 (0,8)

continua na página seguinte

Tabela III. *continuação da página anterior*

Recomendação (com nível de evidência e grau de recomendação)	Média de concordância (DP)
10. Devido à inexistência de instrumentos validados para avaliar a actividade da API [3b,C], sugere-se avaliar individualmente a actividade das manifestações presentes [5,D]. Não existem dados relativos à sua repetição [5,D].	6,2 (0,6)
11. Nas API não há dados quanto ao valor diagnóstico ou preditivo das serologias virais ou bacterianas. [4, D]	Não votado
12. Não existe nenhum modelo global para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada. No entanto pode ser considerado o modelo de van der Helm para progressão para AR. [1a,A] De notar que após a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação da AR, a aplicação do score estabelecido nesses critérios nos domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP, se somar um valor total igual ou superior a 6 pontos permite classificar a doença como AR.	7,1 (0,7)
13. A API deve ser tratada de forma a resolver a sinovite o mais precocemente possível; a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser orientada pela persistência de sinovite. [2b,B] Utilizar AINEs e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, de acordo com as manifestações e agressividade da artrite. Ponderar início de DMARD consoante a evolução da doença, o mais precocemente possível. [1b,A]	6,3 (0,7)

Entre parêntesis recto: [nível de evidência, grau de recomendação], de acordo com os níveis de evidência da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. A concordância foi votada numa escala de 1 a 10 (discordo completamente a concordo completamente) por 63 reumatologistas presentes na Reunião final da Iniciativa 3E 2008-2009. DP: desvio padrão. API: artrite periférica indiferenciada. VS: velocidade de sedimentação. PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatóide. Anti-CCP: Anticorpos anti-proteínas/peptídeos citrulinados. AR: artrite reumatóide. RMN: ressonância magnética nuclear. Eco: ecografia.

ser excluídas todas as doenças reumáticas bem definidas. A questão sobre o diagnóstico diferencial e a investigação a realizar antes do estabelecimento de um diagnóstico de API foi analisada com base nos diagnósticos que foram excluídos em coortes de doentes com API, após a identificação dos critérios de inclusão e exclusão dos diferentes estudos, bem como a investigação realizada antes do diagnóstico operacional de API ter sido estabelecido.

A Artrite Reumatóide foi o diagnóstico mais frequentemente usado como critério de exclusão¹⁴⁻⁶³, não sendo descrito nenhum conjunto homogéneo de investigações padrão de inclusão como API (Tabela IV)⁴⁵⁻⁶⁴.

Os peritos concordaram que perante um doente que se apresente com artrite, todos os diagnósticos devem ser considerados, uma vez que a API é um diagnóstico de exclusão. Por não ser viável na prática clínica considerar todos os diagnósticos possíveis, foram salientados alguns diagnósticos principais, de forma a assegurar que estes são con-

siderados no diagnóstico diferencial. Os peritos também aconselharam uma revisão periódica do diagnóstico de API, uma vez que a modificação do quadro clínico pode permitir um diagnóstico definitivo a qualquer momento. De referir ainda, que o diagnóstico de API não se aplica se a artrite for auto-limitada.

Assim, uma vez que a investigação irá variar de acordo com o contexto e a apresentação clínica, os peritos sugerem alguns exames que podem ser considerados na avaliação de um doente com artrite indiferenciada: hemograma, urina tipo II, transaminases, função renal, anticorpos anti-nucleares (ANA), factor reumatóide (FR), anticorpos anti-CCP, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reactiva (PCR), serologias víricas, serologias bacterianas, ácido úrico, metabolismo do cálcio e fósforo, proteinograma, função tiroideia, exsudado uretral e cervical, radiografias de tórax, bacia, mãos, pés e outras articulações envolvidas e estudo do líquido sinovial.

Recomendação 2: *Para estabelecer o diagnósti-*

Tabela IV. Diagnósticos referidos como critérios de exclusão e investigações realizadas na *baseline*, antes da inclusão como AIP (ordenadas de acordo com a frequência observada na literatura revista). Os estudos incluíram doentes exclusivamente com AIP bem como populações mistas seleccionadas que incluíam um subgrupo bem definido de doentes com AIP

A) Diagnósticos diferenciais referidos antes de se estabelecer o diagnóstico de AIP

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Artrite Reumatóide • Osteoartrose • Espondiloartrites (artrite reactiva, artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondilartrite indiferenciada) • Artropatias microcristalinas • Trauma • Doenças do tecido conjuntivo (Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren e miosites) • Artrite séptica • Sarcoidose | <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios de tecidos moles • Polimialgia reumática • Doença de Lyme • Vasculites • Artrites idiopáticas juvenis • Reumatismo Palindrómico • Fibromialgia • Distúrbios endocrinológicos • Artrite relacionada com malignidade • Etiologia vírica |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

B) Investigações reportadas antes do estabelecimento do diagnóstico de AIP

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • História clínica • Número de articulações dolorosas e tumefactas • Factor reumatóide • Proteína C reactiva • Exame físico • Radiografia de mãos e pés • Hemograma completo • Anticorpos anti-nucleares (ANA) • Velocidade de sedimentação • Bioquímica (testes de função hepática, glicemia, uricémia e função renal) | <ul style="list-style-type: none"> • Tipagem HLA (HLA-B27 e HLA-DR) • Avaliação microbiológica • Anticorpos anti-peptídeos citrulinados • Radiografias de tórax e/ou de outras articulações atingidas • Análise de urina tipo II • Testes de função tiroideia • C3, C4 • Imunoglobulinas • Anticorpos anti-dsDNA • Avaliação serológica específica |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

AIP: artrite indiferenciada periférica.

co definitivo e o prognóstico após a apresentação de uma API, deve ser realizada uma história clínica e exame físico cuidadosos e sistemáticos. A idade avançada, o sexo feminino, a rigidez matinal prolongada e intensa, um maior número de articulações dolorosas e tumefactas e a simetria do envolvimento articular são relevantes para o diagnóstico de artrite reumatóide.

Outros elementos da história clínica e do exame objectivo podem ser relevantes para outros diagnósticos.

Os elementos mais relevantes para a definição do prognóstico são a idade avançada, o sexo[1a,A], a duração dos sintomas[1b,A], a rigidez matinal [1b,A], a incapacidade funcional[1a,A], a distribuição e número de articulações afectadas[1a,A] e a presença de manifestações extra-articulares[5,D].

Apesar dos estudos observacionais seleccionados serem de boa qualidade, houve uma grande he-

terogeneidade relativamente às características da história clínica e exame físico descritos^{43,44,46,53,65-91}. Das características analisadas, a idade avançada^{48,87}, o sexo feminino⁴⁸ e a rigidez matinal acentuada^{47,48}, foram preditivos de um futuro diagnóstico de AR. Um maior número de articulações dolorosas⁴⁸ e tumefactas^{47,48,65}, o envolvimento de pequenas articulações de mãos e pés^{47,87}, o envolvimento simultâneo das extremidades superiores e inferiores⁴⁸ e o envolvimento sistémico⁴⁷ estiveram também associados a um maior risco de progressão para AR. Características semelhantes foram também associadas a persistência da doença⁸⁵⁻⁹¹ e ao desenvolvimento de erosões^{52,67,82}, enquanto uma menor capacidade funcional (segundo o *Health Assessment Questionnaire* [HAQ] score aos 3 meses)^{71,80} e a presença de manifestações extra-articulares⁸⁰, a idade avançada^{71,80}, o sexo feminino⁷¹ e uma duração prolongada de sintomas⁷¹ foram

unicamente preditivos de futura incapacidade.

Os peritos reconheceram a importância das variáveis anteriormente referidas, mas baseados na sua própria experiência clínica realçaram também a contribuição da área de residência do doente (contexto epidemiológico) e a presença de envolvimento axial/entésico. No entanto, a maior relevância dada a algumas das características, não exclui a necessidade da realização de uma história clínica e exame físico cuidadosos e exaustivos em todos os doentes com API.

Recomendação 3: *Os valores elevados da VS poderão ter valor diagnóstico na API. Os valores elevados da PCR poderão ter valor diagnóstico e prognóstico na artrite indiferenciada. Deverão ser consideradas inicialmente [2b,B] e, embora não haja dados disponíveis na literatura, devem ser repetidas na reavaliação do doente [5,D].*

A velocidade de sedimentação (VS) elevada mostrou algum valor diagnóstico para o desenvolvimento de AR^{78,89} mas sem valor prognóstico para a persistência (cronicidade) ou dano estrutural^{44,49,92}. A PCR surgiu como um preditor fraco para o desenvolvimento de artrite persistente, progressão radiológica e incapacidade funcional^{84,93}. No entanto, encontrou-se alguma comprovação para a sua utilidade na predição da evolução para AR, especialmente quando os níveis de PCR são muito elevados^{52,92}. Num estudo, a PCR não mostrou qualquer valor diagnóstico em relação às espondiloartropatias⁴³. Para outros reagentes de fase aguda, a evidência quanto ao valor diagnóstico ou prognóstico foi escasso, negativo, ou controverso^{36,46,52,83,84,94,99}.

Baseado na escassa informação da literatura e na experiência pessoal no que respeita aos reagentes de fase aguda, os peritos recomendaram que apenas a VS e a PCR devem ser avaliadas na *apresentação da doença* e repetidas de acordo com a evolução clínica.

Recomendação 4: *O factor reumatóide (FR) e anti-CCP devem ser realizados na avaliação de doentes com API [1a,A]. Numa Artrite Indiferenciada os FR IgM e anti-CCP podem prever a evolução para AR e associar-se a maior probabilidade de dano articular. No caso destes serem negativos deverá ser ponderada a sua repetição.*

A associação dos anticorpos anti-CCP e FR com um futuro diagnóstico de AR está amplamente descrita na literatura^{15,46-48,52,54,77,100-114}. A ausência de

anti-CCP ou FR demonstrou ser menos útil em termos diagnósticos. A presença de anti-CCP ou FR^{79,110,113,115,119} associou-se também a um aumento da probabilidade de desenvolver sinovite persistente ou alterações radiográficas^{77,79,88,90,120}. Para os anticorpos anti-queratina (AKA) e para o factor anti-perinuclear (APF), a literatura sugere a sua utilidade no diagnóstico, podendo os AKA apresentar também algum valor prognóstico^{15,100-103,114,118,121}. Para todos os outros marcadores, incluindo uma variedade de outros auto-anticorpos, bem como biomarcadores ósseos e de cartilagem, a evidência para o valor diagnóstico e prognóstico é escassa, negativa ou controversa^{61,106,122-130}. Essa evidência escassa também se aplica a quaisquer outros *outcomes* encontrados na revisão da literatura^{63,78,80,85,98,104,120,131,132}.

O valor dos anti-CCP e do FR na API foi reconhecido. Baseados na experiência clínica, os peritos recomendaram também considerar testes para auto-anticorpos adicionais, por exemplo anticorpos antinucleares, se outra doença inflamatória sistémica que não a AR for suspeita. O uso do termo generalista de anticorpos anti-CCP foi preferido, uma vez que na literatura são descritos vários testes para detectar anticorpos para os peptídeos citrulinados (como os anti-CCP1 e anti-CCP2) e testes de nova geração são também expectáveis a serem utilizados no futuro.

Recomendação 5: *Radiografias das articulações atingidas devem ser obtidas na avaliação inicial [5,D]. O estudo radiográfico deverá ser realizado inicialmente e como não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição, deverá ser repetido de acordo com a evolução da doença [5,D].*

De acordo com os critérios ACR/EULAR 2010², erosões típicas nas radiografias devem estabelecer o diagnóstico de AR. Da mesma forma, a revisão sistematizada da literatura efectuada na iniciativa 3E 2009 documentou que as erosões radiográficas^{47,53} e um *score* de Larsen grau I (numa população sem erosões na *avaliação inicial*²⁴) aumentavam a probabilidade de uma API evoluir para AR estabelecida de acordo com os critérios de 1987. Comparando doença ligeira *versus* progressiva após 1 ano de seguimento, os *scores* de Sharp/van der Heijde na avaliação inicial foram significativamente maiores no grupo com doença progressiva⁵². No entanto, outro estudo mostrou que as erosões foram preditivas de evolução para AR na análise univariada, mas não na multivaria-

da⁴⁸. Em geral, estudos de populações mistas também demonstraram a utilidade das radiografias em prever o diagnóstico de AR estabelecido de acordo com os critérios ARA 1987^{76,92,96,113,126,133,139}. O prognóstico foi pior quando as alterações radiográficas na avaliação inicial eram mais marcadas ou graves^{79,95,113,120,137,140-144}.

Os peritos reconheceram o valor clínico da radiografia das mãos e pés na API, e baseados na experiência clínica recomendaram também que radiografias das articulações atingidas fossem realizadas na avaliação inicial e repetidas após um ano, em caso de persistência da doença. Além disso, apesar de não votado para ser incluído nas recomendações, alguns peritos expressaram a opinião de que as radiografias das articulações sacroilíacas também deveriam ser consideradas, principalmente na suspeita de uma espondilartrite e se os FR e anti-CCP fossem negativos.

Recomendação 6: *A ecografia e a ressonância magnética (RMN) da mão e punho poderão ter utilidade no diagnóstico de doentes com API sem erosões radiográficas e com queixas periféricas.*

Poderão ser considerados inicialmente [2b,B] e não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição [5,D].

O edema ósseo na RMN demonstrou ser um factor preditivo de evolução para AR a partir de uma API¹⁴⁵, tal como a presença de um padrão específico de sinovite e erosões na RMN envolvendo várias articulações das mãos, mas não a primeira articulação carpometacárpica²⁴. A ausência de sinovite na RMN diminuiu a probabilidade de desenvolver AR²⁴. Em geral, os estudos de RMN em populações mistas (ex AR inicial + API)^{105,138,146-151} reforçam a evidência sobre a utilidade da RMN (edema ósseo, sinovite e erosões) em predizer AR. No que respeita à ecografia, estudos realizados em duas populações mistas, mostraram que a detecção de sinovite quer por ecografia com sinal *doppler* quer na escala de cinzentos poderá ter potencial para futuros estudos na API^{152,153}.

Os peritos reconheceram que a RMN das mãos e punhos já tinha demonstrado evidência de utilidade em predizer o desenvolvimento de AR a partir da API, no entanto o valor da ecografia na API permanece indeterminado. Reconheceram também que os dados são muito escassos para recomendar o uso por rotina de qualquer um destes métodos. Esta recomendação não põe em causa o facto de, comparando com o exame físico e as radiografias, ambos os métodos (ecografia e RMN)

poderem oferecer vantagens por apresentarem uma maior sensibilidade para detectar alterações inflamatórias e destrutivas. A presente recomendação refere-se apenas ao valor diagnóstico e prognóstico destes métodos de imagem na API.

Recomendação 7: *Não existe nenhum marcador genético com valor diagnóstico na API [3b,D], que possa ser recomendado por rotina.*

O epitopo compartilhado apresenta uma associação fraca/ligeira com a persistência de sinovite e o desenvolvimento de erosões.

Os estudos apresentaram uma grande heterogeneidade entre os marcadores genéticos testados^{43,44,50,54-56,69,88,131,137,154,169}. O epitopo compartilhado (SE) foi o marcador mais frequentemente estudado. Oito estudos^{44,54,69,137,157,159,162} testaram a sua utilidade diagnóstica, mostrando, no entanto, resultados pouco significativos. Apenas um estudo apresentou um *likelihood ratio* positivo para AR, mas este resultado foi obtido no estudo com menor qualidade e com uma amostra menor¹⁴. Isoladamente nenhum outro marcador genético foi informativo para um diagnóstico futuro em doentes com API. Em relação ao prognóstico, o SE foi fracamente associado com um pior prognóstico para a artrite, nomeadamente maior desenvolvimento de erosões, mortalidade e sinovite persistente. O SE está secundariamente associado aos anticorpos anti-CCP, pelo que se pode considerar redundante do ponto de vista clínico^{69,131,137,167,168}. Outros genes não foram preditivos de erosões ou de outros *outcomes* menos estudados.

Os peritos reconheceram a falta de evidência para a utilidade de marcadores genéticos na prática clínica na avaliação dos doentes com API. Contudo, baseados na sua experiência clínica, os peritos reconheceram que o HLA-B27 pode ser útil em determinados contextos clínicos, nomeadamente quando se suspeita de espondilartrite.

Recomendação 8: *Não há evidência de que a biopsia sinovial seja útil na prática clínica diária, quer para o diagnóstico, quer para o prognóstico da artrite indiferenciada.*

Não se recomenda a sua realização sistemática, mas poderá ter indicação em casos seleccionados [2b,B].

Os estudos apresentaram uma significativa heterogeneidade clínica e na análise estatística^{26,27,170,171}. Três características principais da membrana sinovial foram identificadas na literatura: marcação para anti-CCP, padrão imunohistoquímico

mico e padrão vascular. Contrariamente ao teste serológico para os anti-CCP, a marcação da sinovial para anti-CCP não mostrou elevada especificidade para um diagnóstico de AR¹⁷¹. Num estudo, a histopatologia sinovial pareceu diferenciar entre AR e não-AR¹⁷⁰. O padrão vascular nas artrites indiferenciadas não foi, no entanto, suficientemente específico para diferenciar entre espondiloartrite e AR^{26,27}.

O papel exacto da biopsia sinovial na API ainda não está determinado e os peritos consideraram que não poderiam recomendá-la como procedimento de rotina. No entanto, também realçaram que a biopsia sinovial pode dar importantes pistas diagnósticas, especialmente em alguns casos seleccionados (ex. monoartrite crónica/ persistente, suspeita de malignidade ou de infecção crónica, como a tuberculose).

Recomendação 9: *Os factores clínicos e laboratoriais preditivos de artrite periférica persistente são: duração da doença [1b,A], rigidez matinal [4,C], variação do HAQ aos 3 meses [4,C], presença de sinovite na segunda semana, envolvimento das pequenas articulações [4,C], envolvimento do joelho [4,C] e presença de FR [4,C] e anti-CCP [4,C].*

A questão sobre a cronicidade foi investigada avaliando estudos de prognóstico que usaram análises multivariadas para identificar factores preditivos independentes de persistência da doença (cronicidade). Na avaliação inicial, as seguintes variáveis foram consideradas como factores preditivos independentes para artrite persistente: duração da doença^{79,86,120}, duração da rigidez matinal^{79,89,90}, grau de incapacidade funcional (avaliado pelo HAQ) nos primeiros 3 meses⁸⁶, falência de resposta após 2 semanas de tratamento com corticoesteróides intra-articulares⁸⁶, envolvimento de pequenas articulações¹⁷², ou do joelho⁸⁶, presença de FR^{79,89}, presença e níveis de anticorpos anti-CCP^{79,90,172}, estado funcional (HAQ)¹⁷³, artrite em pelo menos 3 articulações⁷⁹, envolvimento de articulações interfalângicas proximais das mãos¹⁷⁰, de metacarpofalângicas⁷⁹ e presença de erosões radiográficas nas mãos ou pés⁷⁹. A magnitude da associação para o mesmo factor preditivo foi variável entre os estudos, dependendo das características do doente (dependendo se a população era puramente de API ou não), do desenho do estudo e das variáveis para as quais foi feito ajuste nos modelos estatísticos.

A evidência obtida nesta revisão bibliográfica,

foi reforçada pela evidência retirada da análise das coortes utilizadas para a elaboração dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação² da AR. Nestes critérios a definição de AR definitiva é baseada na obtenção de um *score* igual ou superior a 6, na avaliação de 4 domínios: número e localização das articulações envolvidas; duração da doença; reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP.

Recomendação 10: *Devido à inexistência de instrumentos validados para avaliar a actividade da API [3b,C], sugere-se avaliar individualmente a actividade das manifestações presentes [5,D].*

Não existem dados relativos à sua repetição [5,D].

Cinco estudos avaliaram a validação de diferentes instrumentos de avaliação clínica em doentes com AIP. Os aspectos de validação de 4 questionários - WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS)¹⁷⁴, London Handicap Scale (LHS), Disease Repercussion Profile (DRP) e o HAQ¹⁷⁵, e 3 medições de avaliação física - RA Disease Activity Index (RADAI)¹⁷⁵, McGill Range of Motion Index (McROMI)¹⁷⁷ e NOAR Damage Joint Count (NOAR-DJC)¹⁷⁸, foram parcialmente avaliados nestes estudos, mas nenhum instrumento para avaliação da actividade de doença foi validado para a utilização nas API.

Apesar de nenhum instrumento de actividade de doença ter sido validado para utilização na API, os peritos recomendaram o registo da actividade da doença.

Recomendação 11: *Nas API não há dados quanto ao valor diagnóstico ou preditivo das serologias virais ou bacterianas, pelo que uma recomendação específica não pode ser emitida [4,D].*

Para avaliar o valor diagnóstico e prognóstico das infecções nas artrites indiferenciadas foram seleccionados 10 estudos: 6 de diagnóstico e 4 de prognóstico, num total de 800 doentes avaliados. Na maioria dos estudos, o curso da artrite foi auto-limitado, não se tendo conseguido estabelecer um diagnóstico definitivo¹⁸⁰⁻¹⁸⁹. O parvovírus e o *Streptococcus* foram os agentes infecciosos mais frequentemente avaliados e os únicos em que se conseguiu, durante o seguimento, estabelecer um diagnóstico definitivo^{180,182,185,186,188-9}.

Não foram encontrados estudos que avaliassem a relação das artrites indiferenciadas com fungos ou parasitas.

De realçar a grande heterogeneidade nos critérios de inclusão, quer no que respeita à definição de artrite indiferenciada, quer no tempo de evolução de doença. De referir também uma elevada heterogeneidade na medição do *outcome*, uma vez que se torna difícil a correlação do processo infeccioso com o aparecimento ou a progressão da artrite, pois a positividade da serologia não indica necessariamente causalidade, e também não está claro se a presença destes organismos está relacionada com a patogénese ou evolução destas artrites.

Por tudo isto, não podemos concluir quanto ao valor diagnóstico ou prognóstico das infecções nas artrites indiferenciadas.

Recomendação 12: *Não existe nenhum modelo global para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada. No entanto pode ser considerado o modelo de van der Helm para progressão para AR [1a,A].*

De notar que após a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação da AR, a aplicação do score estabelecido nesses critérios nos domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP, se somar um valor total igual ou superior a 6 pontos permite classificar a doença como AR.

O tratamento precoce da artrite inicial com fármacos modificadores da doença reumática (DMARDs) demonstrou um controlo precoce da doença e da sua progressão, tornando-se assim fundamental o reconhecimento deste período de «janela de oportunidade». Da revisão realizada, efectuada antes da publicação dos critérios ACR/EULAR de classificação da AR², foram seleccionados 4 *scores*¹⁹⁰⁻¹⁹³ desenvolvidos em diferentes clínicas de artrite inicial com vista a identificar doentes com artrite reumatóide.

Todos os *scores*¹⁹⁰⁻¹⁹³ utilizaram dados clínicos e laboratoriais que são habitualmente colhidos numa avaliação inicial de doentes com artrite precoce. Uma característica comum aos *scores* avaliados foi a inclusão dos anticorpos anti-CCP, sendo a sua presença considerada como o factor com valor preditivo mais elevado. Os anticorpos anti-CCP mostraram ser um bom marcador preditivo para o desenvolvimento de artrite reumatóide em doentes com artrite indiferenciada em fase inicial¹⁹⁴⁻¹⁹⁵. A presença dos anti-CCP parece também estar associada com evolução para dano estrutural e erosões¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

Estudos em coortes de artrite inicial incluindo as artrites indiferenciadas, mostraram associação variável entre o epitopo compartilhado e a persistência da doença ou gravidade das erosões¹⁹⁹. A inclusão deste factor foi considerada nos modelos desenvolvidos por Visser *et al.*, sem um melhor desempenho relativamente a outros *scores* que não incluíam o marcador genético.

Os achados radiológicos foram apenas incluídos no *score* de Visser¹⁹⁰ como factor preditivo para artrite persistente. Os estudos mostraram que a presença de erosões nas radiografias estava associada com um risco elevado para o desenvolvimento e persistência de AR^{190,194}. Outras técnicas como a ecografia e a RMN mostraram uma melhor acuidade na detecção de alterações articulares precoces. A inclusão destes métodos, pode melhorar a capacidade discriminativa dos *scores*, apesar de poder aumentar os custos.

O *score* de *van der Helm* apresentou boa capacidade discriminativa para AR, o de *Miedany* uma boa capacidade discriminativa para artrite persistente e o de *Visser* apresentou uma boa capacidade discriminativa entre artrite autolimitada e persistente (e entre artrite persistente erosiva e não erosiva).

Os critérios ACR/EULAR de classificação da AR entretanto publicados², apresentam capacidade discriminativa para classificação de AR um *cut-off* de 6 pontos ou superior, nos seguintes domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP.

Recomendação 13: *A API deve ser tratada de forma a resolver a sinovite o mais precocemente possível; a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser orientada pela persistência de sinovite [2b,B].*

Utilizar anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, de acordo com as manifestações e agressividade da artrite. Ponderar início de DMARD consoante a evolução da doença, o mais precocemente possível [1b,A].

Da revisão sistematizada da literatura sobre as medidas terapêuticas a serem usadas na abordagem de doentes com API, foram incluídos para revisão detalhada 4 artigos²⁰¹⁻²⁰⁴.

Para os doentes que não satisfazem critérios de classificação para uma artrite diferenciada não existem algoritmos terapêuticos conhecidos²⁰².

Sabe-se hoje que artrite indiferenciada das mãos não é uma condição benigna, 30% dos doentes necessitam de tratamento com DMARDs durante pelo menos 12 meses e que tem uma baixa taxa de remissão²⁰². Quinn *et al.*, em 2003, mostraram que uma avaliação clínica realizada às 12 semanas constitui o melhor factor preditivo isolado para a necessidade de terapêutica futura, e em nenhum dos doentes que apresentaram resolução da sinovite às 12 semanas houve evidência de sinovite persistente que requeresse tratamento com DMARDs, realçando que a decisão terapêutica relativamente ao tratamento com DMARDs pode ser feita com algum grau de certeza às 12 semanas²⁰².

Após a introdução de uma terapêutica com AINEs, corticoesteróide ou DMARDs, uma resolução rápida da sinovite está habitualmente associada a um excelente prognóstico²⁰¹.

Num estudo que avaliou se doentes com artrite indiferenciada beneficiavam de tratamento com metotrexato (MTX), ficou demonstrado que o MTX contribuiu para um atraso da progressão radiográfica em doentes com artrite indiferenciada²⁰¹.

Não foi encontrado um benefício comprovado do papel da ciprofloxacina na API e a terapêutica antibiótica não é recomendada²⁰³.

O benefício de Imunoglobulina (Ig) em casos de monoartrite indiferenciada persistente indica que a Ig pode ser uma alternativa no tratamento da artrite indiferenciada refractária à terapêutica²⁰⁴.

Com base na escassa informação encontrada na literatura, os peritos concordaram que a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser iniciada o mais precocemente possível e orientada pela persistência de sinovite, e que a utilização de AINEs e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, deverá ser efectuada de acordo com as manifestações e gravidade da artrite.

Discussão

A artrite indiferenciada representa potencialmente, a fase inicial de um grupo heterogéneo de patologias. Estudos prévios mostraram que 7 a 65% dos casos poderiam evoluir para uma artrite persistente, nomeadamente AR. Com a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010, uma percentagem das API poderá agora ser classificada mais precocemente e de forma definitiva como AR e para esse grupo aplicar-se directamente as recomendações

para avaliação e mais importante ainda, de tratamento para a AR. No entanto, um subgrupo de API continuará a não cumprir esses critérios e para esses a revisão sistematizada da literatura e as recomendações apresentadas neste documento podem ser muito úteis como instrumentos que podem ser utilizados na prática clínica, para ajudar os clínicos a tomar decisões¹.

Neste projecto, pretendeu-se reunir toda a evidência disponível sobre como investigar e monitorizar doentes com API. Como entretanto foram publicados os novos critérios ACR/EULAR de classificação de AR², acrescentámos neste artigo alguns comentários relevantes provenientes dessa publicação. Pensamos que as adaptações que introduzimos neste documento o tornaram ainda mais actual tornando-o um complemento muito útil para a abordagem das artrites que continuam classificadas como API por não cumprirem critérios para doenças definidas, nomeadamente não cumprirem critérios de classificação de AR EULAR/ACR 2010.

Inicialmente foram seleccionados os tópicos mais importantes que reflectiam as questões mais frequentemente colocadas quando se investiga e monitoriza uma API na prática clínica. A discussão internacional permitiu salientar diferenças entre países e entre reumatologistas e sobretudo necessidades de respostas a questões também específicas de cada país. Assim, além das 10 questões que serviram de base para as recomendações internacionais, o grupo português considerou relevante colocar 3 questões adicionais, das quais resultaram as treze recomendações portuguesas. O grupo final de recomendações foi formulado após discussão e votações exaustivas, em diferentes reuniões. O nível final de concordância entre os membros desta iniciativa foi 6,79. (Tabela III).

As recomendações são práticas, baseadas na evidência, suportadas por uma revisão sistematizada da literatura e elaboradas por um largo painel de reumatologistas portugueses. Estas recomendações foram redigidas após apresentação das revisões sistematizadas da literatura, elaboração de propostas por grupos de trabalho e finalmente votação plenária pelo método *Delphi* dos 63 reumatologistas participantes. Outra característica que queremos destacar nesta iniciativa é a importância da revisão sistematizada da literatura efectuada por internos de Reumatologia (*bibliographic fellows*) de acordo com uma metodologia rigorosa e padronizada supervisionada por peritos inter-

nacionais em epidemiologia.

As recomendações foram na sua maioria baseadas na opinião dos peritos, uma vez que estudos aleatorizados e controlados e uma evidência em populações verdadeiramente com artrite indiferenciada foi escassa e em muitas questões ausente, expondo assim a necessidade de serem efectuados estudos nesta população. No entanto, o desenho dos futuros estudos deverá distinguir claramente entre indivíduos com doença reumática bem definida em fase inicial, indivíduos com API e indivíduos com sintomas articulares inflamatórios mas sem evidência de tumefacção articular objectivável.

As recomendações expostas são baseadas na evidência actualmente disponível e podem ser ajustadas de acordo com novos estudos e experiências futuras. Finalmente, a opinião e a experiência de um largo número de reumatologistas, que intervieram directamente e votaram a versão final das recomendações foi fundamental e determinou as diferenças que encontramos entre as recomendações elaboradas pelos diferentes países.

Estas são as primeiras recomendações nacionais para a abordagem de doentes com API baseadas na opinião de vários reumatologistas, focando aspectos relevantes da prática clínica. As recomendações elaboradas devem apoiar os médicos nas decisões clínicas e na optimização dos cuidados prestados aos doentes com API. Devem ainda facilitar a abordagem dos doentes com API sem restringir a autonomia dos médicos que as tratam. O aumento da familiaridade dos reumatologistas com a literatura disponível, juntamente com uma visão crítica das suas limitações e aspectos positivos, poderá facilitar a sua implementação na prática clínica.

Para este fim, uma disseminação eficiente e uma implementação destas recomendações são de extrema importância.

Em resumo, foram elaboradas recomendações nacionais sobre como investigar, monitorizar e tratar uma API na prática clínica, integrando a revisão sistematizada da literatura com a opinião de peritos, com o objectivo de promover a medicina baseada na evidência e melhorar a prática reumatológica e os cuidados prestados aos doentes reumáticos.

No entanto, serão necessários estudos longitudinais para documentar o impacto destas recomendações na prática clínica.

Agradecimentos

O projecto 3E português teve o apoio científico e foi desenvolvido sob os auspícios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Agradecemos a colaboração dedicada da bibliotecária Dra. Helena Donato. Agradecemos também o apoio prestado pelo epidemiologista Prof. Dr. Nuno Lunet.

Agradecemos também a todos os reumatologistas participantes do encontro nacional que discutiram e votaram as recomendações nacionais.

A iniciativa 3E a nível internacional e local foi suportada por um *unrestricted educational grant* dos Laboratórios Abbott.

Correspondência para

Ana Roxo Ribeiro
Serviço de Reumatologia,
ULSAM- Ponte de Lima
E-mail: anaroxo79@iol.pt

Referências

1. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, Gabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis N Am* 2005; 31:605-626.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
3. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:355-361.
4. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1086-1093.
5. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* published online August 19, 2010. Doi: 10.1136/ard.2010.130625
6. Canhão H, Santos MJ, Costa L et al. Recomendações portuguesas para a utilização do metotrexato no tratamento de doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2009;34:78-95.
7. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-1299.
8. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, et al.

- Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London (UK): Churchill Livingstone 1997.
9. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, et al. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330:1179.
 10. Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2:23.
 11. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med* 2005; 3:7.
 12. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12:481-485.
 13. Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006; 12:347-352.
 14. Savolainen E, Kaipainen-Seppanen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30:2460-2468.
 15. Berthelot JM, Maugars Y, Castagne A, et al. Antiperinuclear factors are present in polyarthritis before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:123-125.
 16. Blaauw I, Dijkmans B, Bouma P, et al. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis: how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:206-210.
 17. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1788-1799.
 18. Parker JD, Capell HA. An acute arthritis clinic-one year's experience. *Br J Rheumatol* 1986; 25:293-295.
 19. Rooney T, Murphy E, Benito M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1393-1398.
 20. Emad Y, Ragab Y, Shaarawy A, et al. Enhanced MRI in early undifferentiated oligoarthritis of the knee joints: improvements already visible after 2 months of DMARDs treatment. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1177-1182.
 21. Appel H, Mertz A, Distler A, et al. The 19 kDa protein of *Yersinia enterocolitica* O:3 is recognized on the cellular and humoral level by patients with *Yersinia* induced reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1964-1971.
 22. Inaoui R, Bertin P, Preux PM, et al. Outcome of patients with undifferentiated chronic monoarthritis: retrospective study of 46 cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71:209-213.
 23. Kaarela K, Tiitinen S, Luukkainen R. Long-term prognosis of monoarthritis. A follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:374-376.
 24. Duer A, Ostergaard M, Horslev-Petersen K, et al. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:48-51.
 25. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, et al. Chlamydia and *Borrelia* DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2679-2685.
 26. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2931-2941.
 27. Canete JD, Rodriguez JR, Salvador G, et al. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32:378-387.
 28. Pazdur J, Ploski R, Bogunia-Kubik K, et al. Can HLA-DRB1 typing have prognostic value in patients with undifferentiated chronic arthritis? *Tissue Antigens* 1998; 51:678-680.
 29. Higami K, Hakoda M, Matsuda Y, et al. Lack of association of HLA-DRB1 genotype with radiologic progression in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2241-2247.
 30. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, et al. Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum* 1998; 41:845-854.
 31. Zavala-Cerna MG, Nava A, Garcia-Castaneda E, et al. Serum IgG activity against cyclic citrullinated peptide in patients evaluated for rheumatoid factor correlates with the IgM isotype. *Rheumatol Int* 2008; 28:851-857.
 32. Braun J, Laitko S, Treharne J, et al. *Chlamydia pneumoniae*-a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:100-105.
 33. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24:1101-1105.
 34. Dryll A, Lansaman J, Cazalis P, et al. Light and electron microscopy study of capillaries in normal and inflammatory human synovial membrane. *J Clin Pathol* 1977; 30:556-562.

35. Fendler C, Laitko S, Sorensen H, et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:337-343.
36. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, et al. A distinct multi-cytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:2336-2346.
37. Jendro MC, Raum E, Schnarr S, et al. Cytokine profile in serum and synovial fluid of arthritis patients with Chlamydia trachomatis infection. *Rheumatol Int* 2005; 25:37-41.
38. Jones VE, Jacoby RK, Cowley PJ, et al. Immune complexes in early arthritis. II. Immune complex constituents are synthesized in the synovium before rheumatoid factors. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:31-40.
39. Jones V, Taylor PC, Jacoby RK, et al. Synovial synthesis of rheumatoid factors and immune complex constituents in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:235-239.
40. Shine B, Bourne JT, Begum Baig F, et al. C reactive protein and immunoglobulin G in synovial fluid and serum in joint disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:32-35.
41. Siala M, Jaulhac B, Gdoura R, et al. Analysis of bacterial DNA in synovial tissue of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis by broad-range PCR, cloning and sequencing. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R40.
42. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K, et al. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:33-38.
43. Kvien TK, Glennas A, Melby K. Prediction of diagnosis in acute and subacute oligoarthritis of unknown origin. *Br J Rheumatol* 1996; 35:359-363.
44. Morel J, Legouffe MC, Bozonat MC, et al. Outcomes in patients with incipient undifferentiated arthritis. *Joint Bone Spine* 2000; 67:49-53.
45. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EA, et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3799-3808.
46. Savolainen E, Kautiainen H, Koivula MK, et al. Change of diagnoses and outcome of patients with early inflammatory joint diseases during a mean 13-month follow-up. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:194-197.
47. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-715.
48. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56:433-440.
49. Zeidler H, Werdier D, Klauder A, et al. Undifferentiated arthritis and spondylarthropathy as a challenge for prospective follow-up. *Clin Rheumatol* 1987; 6:112-120.
50. Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:37-43.
51. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29:2278-2287.
52. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, et al. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 6:700-703.
53. van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. 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; 65:20-25.
54. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1117-1121.
55. Feitsma AL, Toes RE, Begovich AB, et al. Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1092-1095.
56. Wesoly J, Hu X, Thabet MM, et al. The 620W allele is the PTPN22 genetic variant conferring susceptibility to RA in a Dutch population. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:617-621.
57. Stahl HD, Seidl B, Hubner B, et al. High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono- and oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19:281-286.
58. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1424-1432.
59. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007; 56:425-432.
60. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3058-3062.
61. Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, et al. Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune

- disorders. *Arthritis Rheum* 2003; 48:944-954.
62. Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM, et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers. *Arthritis Rheum* 1998; 41:535-543.
 63. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1194-1195.
 64. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1178-1180.
 65. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996; 39:403-414.
 66. Binard A, Alassane S, Devauchelle-Pensec V, et al. Outcome of early monoarthritis: a followup study. *J Rheumatol* 2007; 34:2351-2357.
 67. Bukhari M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:389-393.
 68. Devlin J, Gough A, Huissoon A, et al. The outcome of knee synovitis in early arthritis provides guidelines for management. *Clin Rheumatol* 2000; 19:82-85.
 69. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D, et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1696-1705.
 70. Gerber LH, Furst G, Yarboro C, et al. Number of active joints, not diagnosis, is the primary determinant of function and performance in early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S65-70.
 71. Glennas A, Kvien TK, Andrup O, et al. Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study. *J Rheumatol* 2000; 27:101-108.
 72. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996; 23:1326-1331.
 73. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willett WC, et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:947-953.
 74. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990; 1:285-291.
 75. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry: relationship with disease activity and radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:15-22.
 76. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1482-1485.
 77. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, 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; 48:3039-3045.
 78. Schumacher HR, Jr., Habre W, Meador R, et al. Predictive factors in early arthritis: long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:264-272.
 79. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
 80. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, et al. One year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000; 27:2360-2366.
 81. Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. Recent onset of inflammatory arthritis in different age groups. *Ann Rheum Dis* 2008; 66:331.
 82. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, et al. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1084-1088.
 83. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, et al. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J Rheumatol* 1993; 20:2005-2009.
 84. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, et al. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: a 5-year follow-up study. *Br J Rheumatol* 1991; 30:251-254.
 85. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2184-2188.
 86. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1177-1183.
 87. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ, et al. Baseline predictors of persistent arthritis, DMARD start and rheumatoid arthritis diagnosis: one year follow-up of 395 patients with very early arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:1633.
 88. Stockman A, Tait BD, Wolfe R, et al. Clinical, laboratory and genetic markers associated with erosions and remission in patients with early inflammatory

- arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2006; 26:500-509.
89. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993; 32:97-103.
 90. El Miedany Y, Youssef S, Mehanna AN, et al. Development of a scoring system for assessment of outcome of early undifferentiated inflammatory synovitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75:155-162.
 91. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, et al. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1096-1100.
 92. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol* 2004; 31:1698-1708.
 93. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ, et al. Disease characteristics and predictors of persistent arthritis after one year in a very early arthritis clinic in Norway. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:332.
 94. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, et al. Comparison of the baseline disease activity of early oligo- and polyarthritis in sequential years. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:447-452.
 95. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma I, Lems WF, et al. Serological bone markers and joint damage in early polyarthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:1491-1496.
 96. Knudsen LS, Klarlund M, Skjold H, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol* 2008; 35:1277-1287.
 97. Reneses S, Pestana L, Fernandez-Suarez A, et al. A recent onset inflammatory polyarthritis register in Spain: factors that predict remission. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:378-385.
 98. Hall ND, Blake DR, Bacon PA. Serum sulphhydryl levels in early synovitis. *J Rheumatol* 1982; 9:593-596.
 99. Alexander GJ, Blake DR, Holman RL, et al. Predictive value of paired plasma and serum viscosity in early rheumatic conditions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282:1198.
 100. Sarau A, Berthelot JM, Chales G, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:155-165.
 101. Devauchelle-Pensec V, Sarau A, Youinou P, et al. Antiperinuclear factor and antikeratin/antifilaggrin antibodies for differentiating early rheumatoid arthritis from polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine* 2001; 68:306-310.
 102. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-243.
 103. Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996; 35:620-624.
 104. Verstappen SMM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Predictors of poor prognosis in very early inflammatory polyarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S769.
 105. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:134-135.
 106. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Towards personalized medicine in rheumatology - A prediction rule for the development of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S917.
 107. Raza K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:231-238.
 108. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:2074-2076.
 109. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2241-2247.
 110. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1731-1736.
 111. Aho K, Palosuo T, Lukka M, et al. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:113-116.
 112. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
 113. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1199-1204.
 114. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factors, anti-filaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. *Joint Bone Spine* 2001; 68:144-153.
 115. Hitchon CA, Wong K, El-Gabalawy HS. Measurement of baseline serum matrix metalloproteinase levels adds minimal prognostic value over routine clinical parameters in the prediction of radiographic

- erosions in early inflammatory arthritis *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S754.
116. Fèvre C, Brazier M, Daragon A, et al. Can we predict structural damage progression at 2 years in very early arthritis? Value of bone and cartilage markers in the conservatively treated community-based inception VERA cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:324.
 117. Bukhari M, Thomson W, Naseem H, et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2929-2935.
 118. Kurki P, von Essen R, Kaarela K, et al. Antibody to stratum corneum (antikeratin antibody) and antiperinuclear factor: markers for progressive rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:346-349.
 119. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, et al. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:673-678.
 120. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, 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.
 121. Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135:173-180.
 122. Jouen F, Vittecoq O, Leguillou F, et al. Diagnostic and prognostic values of anti glucose-6-phosphate isomerase antibodies in community-recruited patients with very early arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:606-611.
 123. Vittecoq O, Salle V, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies to the 27 C-terminal amino acids of calpastatin are detected in a restricted set of connective tissue diseases and may be useful for diagnosis of rheumatoid arthritis in community cases of very early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1126-1134.
 124. Goldbach-Mansky R, Lee JM, Hoxworth JM, et al. Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. *Arthritis Res* 2000; 2:145-153.
 125. Goldbach-Mansky R, Suson S, Wesley R, et al. Raised granzyme B levels are associated with erosions in patients with early rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:715-721.
 126. Cunnane G, Fitzgerald O, Beeton C, et al. Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2263-2274.
 127. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1627-1633.
 128. Boire G, Abrahamowicz M, King LE, et al. Association between serum biomarkers of cartilage turnover and radiographic and symptomatic progression in an early polyarticular inflammatory arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:322.
 129. Patel S, Farragher T, Berry J, et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2143-2149.
 130. Berthelot JM, Saraux A, Audrain M, et al. Poor predictive value of antinucleosome and antineutrophil cytoplasmic antibodies in a 270 inception cohort of patients with early naked arthritis of less than one year's duration. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:760-761.
 131. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:359-369.
 132. Ortiz AM, González-Álvaro I, García-Vicuña R, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and high IL-15 serum levels predict better than rheumatoid factor the requirement of intensive treatment in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:593.
 133. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2603-2607.
 134. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:66-70.
 135. 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; 44:2485-2491.
 136. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Jousse S, et al. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:1511-1515.
 137. Gough A, Faint J, Salmon M, et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1166-1170.
 138. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:521-528.
 139. Daragon A, Krzanowska K, Vittecoq O, et al. Prospective X-ray densitometry and ultrasonography study of the hand bones of patients with rheumatoid

- arthritis of recent onset. *Joint Bone Spine* 2001; 68:34-42.
140. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1691-1695.
 141. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002; 46:906-912.
 142. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:46-53.
 143. Isomaki H, Martio J, Sarna S, et al. Predicting the outcome of rheumatoid arthritis. A Soviet-Finnish co-operative study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13:33-38.
 144. Isomaki HA. An epidemiologically based follow-up study of recent arthritis. Incidence, outcome and classification. *Clin Rheumatol* 1987; 6:53-59.
 145. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:338.
 146. Mori G, Tokunaga D, Takahashi KA, et al. Maximum intensity projection as a tool to diagnose early rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2008; 18:247-251.
 147. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:101-109.
 148. Solau-Gervais E, Legrand J-L, Cortet B, et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anticyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33:1760-1765.
 149. Boutry N, Hachulla E, Flipo R-M, et al. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. *Radiology* 2005; 236:593-600.
 150. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216:569-575.
 151. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, et al. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996; 198:185-192.
 152. Freeston J, Wakefield R, Conaghan P, et al. Ultrasound at Presentation Predicts Clinical Outcome in Very Early Inflammatory Patients Arthritis Rheum 2007; 56.
 153. Scire C, Montecucco C, Epis O, et al. Residual Disease Activity Assessment by Musculoskeletal Ultrasounds in Early Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:S408.
 154. Barton A, Bowes J, Eyre S, et al. Investigation of polymorphisms in the PADI4 gene in determining severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1311-1315.
 155. Dubost JJ, Demarquilly F, Soubrier M, et al. HLA and self-limiting, unclassified rheumatism. A role for HLA-B35? *J Rheumatol* 1999; 26:2400-2403.
 156. Saudan-Kister A, Gabay C, Tiercy JM, et al. Adult seronegative arthritis with antinuclear antibodies: a distinct group of patients with a different immunogenetic pattern from seropositive rheumatoid arthritis and a good outcome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63:313-320.
 157. Goeb V, Dieude P, Daveau R, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR11 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1208-1212.
 158. Thomson W, Harrison B, Ollier B, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:757-762.
 159. Vos K, van der Horst-Bruinsma IE, Hazes JM, et al. Evidence for a protective role of the human leukocyte antigen class II region in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:133-139.
 160. Willis G, Scott DG, Jennings BA, et al. HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:176-179.
 161. Barton A, Lamb R, Symmons D, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene polymorphism is associated with susceptibility to but not severity of inflammatory polyarthritis. *Genes Immun* 2003; 4:487-491.
 162. Jacobsen S, Madsen HO, Klarlund M, et al. The influence of mannose binding lectin polymorphisms on disease outcome in early polyarthritis. *TIRA Group. J Rheumatol* 2001; 28:935-942.
 163. Nasrallah NS, Masi AT, Chandler RW, et al. HLA-B27 antigen and rheumatoid factor negative (seronegative) peripheral arthritis. Studies in younger patients with early-diagnosed arthritis. *Am J Med* 1977; 63:379-386.
 164. Naseem H, Thomson W, Silman A, et al. The PTPN22*CI858T functional polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory polyarthritis but neither this nor other variants spanning the gene is associated with disease outcome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:251-255.
 165. Barton A, Platt H, Salway F, et al. Polymorphisms in

- the tumour necrosis factor gene are not associated with severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:280-284.
166. Barton A, Platt H, Salway F, et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin (MBL) gene are not associated with radiographic erosions in rheumatoid or inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:442-447.
 167. Emery P, Salmon M, Bradley H, et al. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992; 305:1387-1389.
 168. Harrison B, Thomson W, Symmons D, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2174-2183.
 169. John S, Smith S, Morrison JF, et al. Genetic variation in CCR5 does not predict clinical outcome in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3615-3616.
 170. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, et al. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:1074-1080.
 171. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3485-3494.
 172. Mjaavatten MD, Haugen AJ, Helgetveit K, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide level is a stronger predictor than low level for persistent joint swelling in patients presenting with arthritis of <=16 weeks duration. *Arthritis Rheum* 2008; 58:S770.
 173. Mjaavatten MD, Nygaard H, Helgetveit K, et al. Clinical characteristics of patients presenting with oligoarthritis in a very early arthritis clinic in Norway: predictors of persistent arthritis at six month follow-up. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1638.
 174. Baron M, Schieir O, Hudson M, et al. The clinimetric properties of the World Health Organization Disability Assessment Schedule II in early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:382-390.
 175. Harwood RH, Carr AJ, Thompson PW, et al. Handicap in inflammatory arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:891-897.
 176. Bykerk VP, Mironyuk L, Chen H, et al. Validity of the RADA1 in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:344.
 177. Baron M, Steele R. Development of the McGill Range of Motion Index. *Clin Orthop* 2007; 456:42-50.
 178. Bunn DK, Shepstone L, Galpin LM, et al. The NOAR Damaged Joint Count (NOAR-DJC): a clinical measure for assessing articular damage in patients with early inflammatory polyarthritis including rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1519-1525.
 179. Visser H, Speyer B, Ozcan F, et al. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis : a prospective cohort study. *Rheumatology* 2000; 39:1351-1356.
 180. van der Heijden I, Res P, Wilbrink B, et al. Yersinia enterocolitica: A cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:831-837.
 181. Schmid S, Bossart W, Michel B, Bruhlmann P. Outcome of patients with arthritis and parvovirus B19 DNA in synovial membranes. *Rheumatol Int* 2007; 27:747-751.
 182. Rodrigues-Moreno J, Rituerto AC, Filter J, Fernández de Vega FA, Contreras M, Luzón MA. Diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme en pacientes com artritis indiferenciada. *Problemas diagnósticos. Med Clin* 1992; 99:732-734.
 183. Gérard H, Wang Z, Wang GF, et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1689-1697.
 184. Harrison B, Siman A, Barret E, Symmons D. Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:375-377.
 185. Stahl HD, Seidl B, Hubner B, et al. High incidence of Parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono and oligoarthritis. *Clinical Rheumatology* 2000; 19:281-286.
 186. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. Mycoplasma fermentans in Rheumatoid Arthritis and other inflammatory arthritides. *J Rheumatol* 2000; 27:2747-2753.
 187. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al. Human Parvovirus Arthropathy. *Lancet* 1985; 23:419-421.
 188. Reolid EC, Rituerto AC, Moreno JR, et al. Seroprevalencia de la infección por parvovirus B19 en pacientes afectos de la poliartrosis aguda. *Rev Clin Esp* 1996; 196:828-830.
 189. Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose Rheumatoid Arthritis early. A prediction model for Persistent (Erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
 190. Van der Helm-van Mil AHM, Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. A Prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. How to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56:433-440.
 191. Van der Helm-van Mil AHM, Detert J, Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset Undifferentiated Arthritis; Moving toward Individualized Treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2241-2247.
 192. El Miedany Y, Youssef Mehanna AN, El Gaafary M. Development of a scoring system for assessment undifferentiated inflammatory synovitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 155-162.
 193. Van Gaalken FA, Linn-Rasker SP, Venrooij WJ, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with

- undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-715.
194. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1627-1633.
 195. Vencovsky J, Macháček S, Sedová L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:427-430.
 196. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, et al. Very recent onset arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:342-349.
 197. Sanmartu R, Gómez-Centeno E, Ercilla G, 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; 26:1111-1118.
 198. van der Helm, van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FG, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R949-958.
 199. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, ElGabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis N Am* 2005; 31:605-626.
 200. Flechter RH, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology, The Essentials*, 4th Edition, USA 2005, 40-42.
 201. van Dongen H, van Aken J, Lard L, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56:1424-1432.
 202. Quinn M, Green M, Marzo-Ortega H, et al. Prognostic Factors in a Large Cohort of Patients With Early Undifferentiated Inflammatory Arthritis After Application of a Structured Management Protocol. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:3039-3045.
 203. Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1386-1396.
 204. Stahl HD, Pfeiffer R, Emmrich F. Intravenous treatment with immunoglobulins may improve chronic undifferentiated mono and oligoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000; 18:515-517.

2º Simpósio SPR – Artrite e Osso

Aveiro, Portugal
31 Março a 2 Abril 2011

International Course on Pain Medicine - ICPM 2011

Porto, Portugal
31 Março a 3 Abril 2011