

ARTRITE REUMATOIDE INICIAL - CONCEITOS

LICIA MARIA HENRIQUE DA MOTA^{1*}, IEDA MARIA MAGALHÃES LAURINDO², LEOPOLDO LUIZ DOS SANTOS NETO³

Trabalho realizado no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília, Brasília, DF

RESUMO

A generalização do conceito de artrite reumatoide - AR inicial e da existência de uma janela de oportunidade terapêutica - período de tempo no qual a instituição de terapia adequada para a doença determinaria melhora clínica - firmaram a noção de que diagnóstico e tratamento precoces modificam o curso da doença. Atualmente, almeja-se avaliar um paciente com sintomas articulares na primeira oportunidade possível e a definição da fase inicial da AR compreende as primeiras semanas ou meses de sintomas (em geral, menos de 12 meses), destacando-se como período crítico as primeiras 12 semanas de manifestações como a AR muito inicial ou muito precoce. Embora todos os pacientes necessitem de avaliação e tratamento precoces, há razões específicas pelas quais é necessário o pronto envolvimento do especialista na avaliação de pacientes com diagnóstico de AR precoce, uma vez que a inflamação que caracteriza a doença deve ser suprimida o mais rápido possível. Não diagnosticar ou não tratar de forma adequada um paciente com AR em fase bem inicial da doença aumenta o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. Por outro lado, tratar agressivamente pacientes com artrite leve, que provavelmente não progredirão para formas erosivas é igualmente danoso - expõe o paciente a riscos sem benefício comprovado e representa o oposto do tratamento precoce efetivo. Portanto, dentro do conceito atual de janela de oportunidade, é essencial fazer o diagnóstico precoce da AR e estabelecer o mais rapidamente possível quais pacientes evoluirão para formas mais graves, e, portanto, necessitarão de terapia mais agressiva.

UNITERMOS: Artrite reumatoide. Revisão. Registros médicos. Diagnóstico Clínico.

*Correspondência:

SHLS 716/916 - Bloco E salas
501-502
Centro Médico de Brasília,
Asa Sul
CEP: 70390904
Brasília- DF
Tel/Fax: (61) 3245-1966
licia@unb.br;
liciamhota@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Eventualmente, pode haver acometimento de outros sistemas¹.

Trata-se de uma condição frequente (0,5 a 1% da população mundial, podendo chegar a 5% dependendo do grupo e da faixa etária estudados), sendo sua ocorrência observada em todos os grupos étnicos². Há nítido predomínio no sexo feminino (2,5 a três vezes em relação ao sexo masculino), acometendo sobretudo pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, embora haja registro em todas as faixas etárias³.

A AR é uma doença com significativo impacto social devido à sua elevada morbimortalidade. A maioria dos pacientes terá sua independência afetada em graus variáveis, incluindo limitações nas atividades sociais, de lazer e profissionais⁴. O índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença⁵. A mortalidade também é alta, sendo proporcional à gravidade do quadro - pacientes com formas poliarticulares podem ter sobrevida de apenas 40% em 5 anos⁶. Assim, tanto para o

indivíduo acometido quanto para a sociedade, a AR acarreta considerável ônus sócioeconômico.

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

A generalização do conceito de AR inicial ou precoce e da existência de uma janela de oportunidade terapêutica - período de tempo no qual a instituição de terapia adequada para a doença determinaria melhora clínica - firmaram a noção de que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença⁷.

Concomitantemente, desenvolveu-se ou aprimorou-se métodos laboratoriais e de imagem que contribuíram para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico da AR inicial⁸.

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

Apesar desses avanços, vale ressaltar que o fator limitante à boa resposta terapêutica continua sendo o retardo no diagnóstico e na instituição do tratamento adequado, bem como a dificuldade de manejo da medicação durante o acompanhamento do paciente¹⁰.

1. Doutora em Ciências médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e médica reumatologista do Hospital Univesitário de Brasília - Universidade de Brasília, Brasília, DF
2. Professora colaboradora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo -HCFMUSP, São Paulo, SP
3. Professor associado de clínica médica e do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília -HUB - Universidade de Brasília -UnB, Brasília, DF

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

Artrite reumatoide inicial

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

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

Ainda que a questão seja controversa, a AR inicial poderia ser definida como a fase inicial, uma janela de oportunidade terapêutica, quando o estabelecimento de terapia adequada poderia modificar a evolução da doença, sendo o prognóstico melhor do que em fases mais tardias da evolução ¹⁴.

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

Atualmente, almeja-se avaliar um paciente com sintomas articulares na primeira oportunidade possível e a definição da fase inicial da AR compreende as primeiras semanas ou meses de sintomas (em geral, menos de 12 meses), destacando-se como período crítico as primeiras 12 semanas de manifestações como a AR muito inicial ou muito precoce (VERA - do inglês *very early rheumatoid arthritis*). Aqueles pacientes com mais de 12 semanas e menos de 12 meses de sintomas articulares são incluídos na chamada AR inicial tardia (LERA - do inglês *late early rheumatoid arthritis*) ¹⁷.

A proporção de reumatologistas que tem a oportunidade de avaliar um paciente nas primeiras seis semanas de sintomas da doença passou de 9% em 1997 para 17% em 2003, embora nem todos os casos possam ser avaliados tão rapidamente ¹⁸.

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

Apesar de toda a ênfase dada à referência precoce, há grandes problemas no reconhecimento e diagnóstico da AR inicial, incluindo a dificuldade de acesso do paciente ao especialista em uma fase inicial da doença, sua impossibilidade em determinar o momento preciso do início dos sintomas ²², as divergências entre os especialistas na

definição da condição ¹⁸, além da baixa sensibilidade e especificidade dos critérios classificatórios atualmente utilizados ²³.

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

Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos inicialmente em 1957 e revisados em 1987 com base em indivíduos com AR de longa duração (média de 7,7 anos de sintomas) e são o padrão atual para a seleção de pacientes para estudos clínicos. Tais critérios apresentam sensibilidade de 91 a 94% e especificidade de 89% para AR estabelecida. No entanto, eles incluem características raras na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, sendo considerados sub-ótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40 a 90% e especificidade de 50 a 90%) ²⁵. Por isso, vem se discutindo a necessidade do estabelecimento de novos critérios classificatórios / diagnósticos para a AR ²⁶, entre os quais estariam incluídos modelos multivariados para predição de artrite persistente ²⁷.

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

Dixon e Symmons publicaram que o ciclo de vida da AR poderia ser dividido em quatro fases. Primeiramente, haveria o período da ocorrência dos fenômenos que desencadeariam o início da artrite; em segundo lugar, o período durante o qual a persistência ou remissão da artrite seria determinada; em terceiro, a evolução para uma forma específica de artrite, e finalmente, o desfecho da doença. Em alguns pacientes, essas quatro fases ocorreriam em rápida sucessão, mas, em outros, o curso se prolongaria por meses ou anos. Os autores sugeriram que, em vez do conceito de AR inicial, dever-se-ia considerar o paciente como apresentando ou o diagnóstico de AR estabelecida ou de artrite inflamatória indiferenciada ²⁹.

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

A avaliação de uma série de estudos de coorte mostra que cerca de um terço dos pacientes com artrite indiferenciada desenvolve AR. Enquanto alguns remitem espontaneamente, o restante permanece como forma indiferenciada ou desenvolve outros diagnósticos reumatológicos ³⁰⁻³⁴.

CONCLUSÃO

Diagnosticar e tratar precocemente a AR é uma urgência médica. Embora todos os pacientes necessitem de avaliação e tratamento precoces, há razões específicas pelas quais é necessário o pronto envolvimento do especialista na avaliação de pacientes com diagnóstico de AR precoce, uma vez que a inflamação que caracteriza a doença deve ser suprimida o mais rápido possível.

Não diagnosticar ou não tratar de forma adequada um

paciente com AR em fase bem inicial da doença aumenta o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. Por outro lado, tratar agressivamente pacientes com artrite leve, que provavelmente não progredirão para formas erosivas é igualmente danoso, pois expõe o paciente a riscos sem qualquer benefício comprovado e representa o oposto do tratamento precoce efetivo³⁵.

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

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS- CONCEPTS

Generalization of the concept of early rheumatoid arthritis -RA and existence of a window of therapeutic opportunity, the period when appropriate therapy for this disease would determine clinical improvement, led to the concept that early diagnosis and treatment can change the disease's course. Currently, the goal is to evaluate patients with joint symptoms at the earliest opportunity. Definition of the initial phase of RA includes the first few weeks or months of symptoms (usually less than 12 months), and the first 12 weeks of symptoms of very early or initial RA are considered to be the critical period. Although all patients require early assessment and treatment, there are specific reasons for the involvement of a specialist soon in the evaluation of patients with early RA, since the inflammation that characterizes the disease should be treated as soon as possible. Failure to diagnose or treat a patient with RA at the very early stage of the disease increases the risk of progression to persistent joint inflammation and damage. On the other hand, aggressively treating patients with mild arthritis, which probably will not evolve to erosive forms is equally damaging. It exposes patients to risk without proven benefits and represents the opposite of effective early treatment. Therefore, within the current concept of a window of opportunity, early diagnosis of RA is essential and to establish, as soon as possible those patients who will progress to more severe forms, and therefore require more aggressive therapy. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(2): 227-9]

KEY WORDS: Arthritis. Rheumatoid. Review. Medical records. Diagnosis.

REFERÊNCIAS

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
- Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:589-604.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4:S265-72.
- Emery P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *Brit J Rheumatol*. 1994;33:765-8.
- Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S71-4.
- Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones W, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology*. 2001;40:447-52.
- van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes GM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1084-8.
- Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*. 2007;120:936-9.
- Haque UJ, Bathon JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum*. 2005;19:179-89.
- Cabral D, Katz JN, Weinblatt ME, Ting G, Avorn J, Solomon DH. Development and assessment of indicators of rheumatoid arthritis severity: results of a Delphi panel. *Arthritis Rheum*. 2005;53:61-6.
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol*. 2002;29:2258-60.
- Symmons DPM, Hazes JMW, Silman A. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:902-4.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1771-1774.
- Van Aken J, Van Dongen H, Le Cessie S, Allaart CF, Breedveld FC, Huizinga TW. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:20-5.
- Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol*. 1994;33:765-8.
- Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
- Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:906-14.
- Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1269-75.
- Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:605-26.
- Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realization of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:630-4.
- Moreland LW, Bridges SL. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am J Med*. 2000;111:498-500.
- Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, Bulpitt KJ, Weng KW, Paulus HE. Dating the window of therapeutic opportunity in early rheumatoid arthritis: Accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol*. 2004;31:1686-92.
- Saraux A, Berthelot JM, Chales G. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with **early arthritis** and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2485-91.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Banal F, Dougados M, Combescurie C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1184-91.
- Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3333-6.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:357-65.
- Symmons DP, Silman AJ. Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:214.
- Dixon WG, Symmons DP. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:37-53.
- Van Aken J, Van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden early arthritis. *Clinic*. *Clin Exp Rheumatol* . 2003;21:S100-5.
- Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Databases of patients with early arthritis in the USA. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S146-53.
- Sokka T, Pincus T. A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S5-14.
- Sokka T. Rheumatoid arthritis databases in Finland. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S201-4.
- van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S195-200.
- Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2006;332:152-5.

Artigo recebido: 28/09/09
Aceito para publicação: 26/11/09