



GRUPO EDITORIAL  
**LOREIRA JR**

dos das Publicações  
pediente  
em somos  
policidade  
tica de Privacidade  
CopyRight  
oreira Jr Editora  
bida a reprodução  
em autorização  
expressa

[Home](#)

[Busca Avançada](#)

[Normas de Publicação](#)

[Assinaturas](#)

[Fale Conosco](#)  
[Contact Us](#)



[Imprimir](#)

## Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica Artrite (doença) reumatoide - parte II

**Daniel Brito de Araújo**

*Médico assistente e ex-residente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.*

**Leandro Tavares Finotti**

*Professor de Reumatologia. Ex-residente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.*

**William Habib Chahade**

*Diretor do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.*

Numeração de páginas na revista impressa: **109 à 114**

## **Diagnóstico**

### **Elementos radiológicos**

A sinovite reumatoide se caracteriza por processo mórbido com evolução erosiva de elementos cartilagosos e ósseos. No entanto, assim como alguns outros elementos clínicos da síndrome reumatoide, as erosões são de ocorrência mais tardia e, portanto, são de baixa sensibilidade para o diagnóstico da AR em fase inicial. Acrescenta-se que os achados são comuns a diversas patologias articulares inflamatórias, mesmo em fases mais avançadas, sendo sempre necessária correlação clínico-laboratorial. A radiografia simples (RX) continua sendo o método mais empregado para avaliação por imagem da AR, assim como para monitorar a progressão da doença e resposta ao tratamento. Outros métodos de imagem com resolução para partes moles, que permitem análise precoce de sinovite, detecção de elementos preditores de erosão ou mesmo erosões ósseo-cartilaginosas discretas, têm sido empregados na avaliação da AR inicial (Keen HI, Farrant JM, Farrant JM). A US e a US com power doppler (PD) e a RM são duas técnicas que têm trazido informações relevantes para a composição do diagnóstico precoce da AR, embora ainda com papel indeterminado na rotina clínica por falta de padronizações (Keen HI, Farrant JM, Farrant JM, Song IH).

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

A US é método barato e de fácil acesso, podendo detectar hiperemia sinovial (através do PD), sinovite, erosões, derrame articular, lesões tendíneas e ligamentares. Já a RM é o método de maior sensibilidade para a detecção de alterações estruturais, conseguindo detectar erosões até três anos antes da radiografia simples, sendo seu grande limitador o custo (Keen HI, Farrant JM, Farrant JM). Neste método também são avaliados sinovite, erosões além de edema ósseo medular. Este último é preditor de futuras erosões e não pode ser detectado por outros métodos de imagem (Farrant JM). A associação de sinovite, edema ósseo medular e erosões conseguem identificar todos os pacientes com AR precoce comparado com controles saudáveis (Farrant JM, Farrant JM). A articulação radioulnar distal mostrou ser um compartimento importante na detecção de sinovite (100% casos), enquanto o carpo se mostrou útil na detecção de erosões, principalmente em sua fileira distal. Ainda, o estudo forneceu dados de que somente a avaliação da articulação do punho foi suficiente para diagnóstico da AR precoce, não necessitando leitura das articulações das mãos (Vitule LF).

### **Aspectos terapêuticos**

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

Inicialmente, o tratamento da AR se baseava no uso de AINE e drogas como a cloroquina, sendo que as demais DMARDs eram reservadas para casos mais graves ou refratários. Conhecer a história natural da doença permite iniciar o tratamento precocemente, o que permite maior efetividade (Combe B). Foi demonstrado que quanto maior tempo de doença ativa, maior o dano, e que mesmo em níveis subclínicos pior a

resposta terapêutica e a morbimortalidade. Na AR de início recente até 30% dos pacientes já apresentam doença erosiva (Anderson JJ).

Outro ponto importante foi a demonstração de que a AR é uma doença dinâmica, para a qual diferentes tratamentos funcionam para um mesmo indivíduo em diferentes momentos da doença (Klareskog L). Dessa forma o tratamento precoce mais "agressivo", com reavaliações frequentes, objetivando a remissão total da doença passou a ser o alvo terapêutico inicial (Combe B, Grigor C).

Evidências de que as DMARDs e agentes anticitocinas podem controlar a sinovite e até mesmo diminuir ou cessar a progressão radiológica sustentam um início precoce e "agressivo" do tratamento desta doença (Lee DM). Segundo as recomendações de 2008 para uso das DMARDs do ACR, a AR de início recente ou precoce é definida como aquela com manifestações presentes por um período menor que seis meses (Saag KG).

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

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

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

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

### **Glicocorticoides**

Os GC são potentes inibidores da transcrição da interleucina-1 (IL-1) e do TNF- $\alpha$ . Além disso, inibem o fator nuclear kB (NFkB), a expressão de moléculas de adesão, o metabolismo do ácido araquidônico, a produção de metaloproteínas, tendo utilidade evidente em doenças reumáticas (Song IH, Rhen T).

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

Estudos demonstram que injeções intra-articulares de GC são mais eficazes e apresentam menor número de eventos adversos do que injeções

intramusculares. Articulações refratárias têm boa resposta à infiltração com triancinolona hexacetonida, nas doses entre 20 e 100 mg, dependendo do tamanho da articulação (Dernis E, Kirwan JR, Konai MS).

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

Drogas modificadoras de doença

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

Metotrexate (MTX) é a DMARD de primeira escolha e recomendado pelos guidelines do ACR para pacientes com doença grave, excetuando hepatopatas e mulheres gestantes ou que planejam engravidar (Katchamart W, Visser K).

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

Deve-se manter controle rigoroso e monitorização da função da medula óssea, fígado e pulmão, devido à toxicidade da droga. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado devido ao risco de aumentar sua hepatotoxicidade. Apesar de baixas doses do MTX não serem nefrotóxicas, é prudente manter a monitorização da função renal, considerando-se que sua excreção é exclusivamente renal. Tanto a eficácia quanto os efeitos adversos devem ser monitorizados a cada quatro semanas, inicialmente, e após tratamento em curso, em intervalos, de 8 a 12 semanas. O MTX pode ser utilizado de forma contínua, sendo que mais de 50% dos doentes permanecem com a droga por pelo menos cinco anos. Os efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos podem ser reduzidos com o uso de ácido fólico.

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

Nos casos em que o MTX é contraindicado se pode utilizar como primeira opção a leflunomida, a azatioprina, a hidroxicloroquina, a sulfassalazina ou a ciclosporina. Anticitocinas ou antilinfócito B também são opções terapêuticas a serem consideradas. Em relação ao uso combinado, a associação entre o MTX e a hidroxicloroquina tem a melhor eficácia com a menor toxicidade. Tanto o ouro intramuscular quanto a penicilamina e a sulfassalazina podem ser igualmente eficazes ao MTX no curto prazo (6 a 12 meses). No entanto, o uso a longo prazo destas drogas é frequentemente problemático, devido à falta de eficácia e aumento da incidência de efeitos adversos (Visser K). O MTX é mais efetivo que a azatioprina e apresenta uma menor toxicidade cumulativa, já quando comparado à leflunomida, têm eficácia similar para períodos de 6 a 12 meses. O uso das DMARDs deve ser feito sempre sob supervisão estrita para evitar ou detectar precocemente seus efeitos colaterais (Tabela 1).

<b>Tabela 1 - Drogas antirreumáticas modificadoras de doença: doses e controle</b>			
<b>Droga (Nome comercial)</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo médio para ação</b>	<b>Seguimento</b>
Metotrexate (Reotrexate <sup>®</sup> )	até 25 mg/sem	1 a 3 m	Função hepática, renal e hemograma
Leflunomida (Arava <sup>®</sup> )	20 mg/dia	1 a 2 m	Função hepática, renal e hemograma
Difosfato de cloroquina (Diclokin <sup>®</sup> )	4 mg/kg/dia	3 a 6 m	Fundo de olho, leucograma
Hidroxicloroquina (Reuquino <sup>®</sup> , Plaquino <sup>®</sup> )	6 mg/kg/dia	3 a 6 m	Fundo de olho, leucograma
Azatioprina (Imuran <sup>®</sup> )	50 mg dose inicial até 2-3 mg/kg/dia	2 a 3 m	Função hepática, hemograma
Sulfassalazina (Azulfín <sup>®</sup> )	até 4 g (dose máxima 12 g)	1 a 3 m	Função hepática, hemograma
Ciclosporina (Sandimmun <sup>®</sup> )	2,5-4 mg/kg/dia		Função renal e pressão arterial

### Terapia biológica

Um dos avanços mais interessantes no tratamento da AR foi o surgimento de uma nova classe de fármacos, os chamados agentes biológicos (Tabela 2). O primeiro a comprovar eficácia clínica no tratamento da AR foi o anticorpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  infliximabe, o qual apresentou, em estudos controlados, melhora rápida e impressionante na dor e edema articular, além de uma maior sensação de bem-estar nos pacientes quando comparados aos controles (Elliott MJ, Maini RN).

O mecanismo de ação dessas drogas biológicas é provavelmente multifatorial, incluindo inibição de células endoteliais, da indução de metaloproteinases e das moléculas de adesão, inibição da neoangiogênese, regulação de outras citocinas inflamatórias, condrócitos e ativação de osteoclastos, diminuição dos níveis de IL-1 e IL-6 após o tratamento. Dentro das articulações afetadas houve diminuição da

expressão de IL-8 e proteína quimiotática de monócitos-1 na membrana sinovial, bem como redução do trânsito de neutrófilos (possivelmente devido a menores níveis de moléculas de adesão) (Tak PP, Taylor PC).

Os anti-TNF-a (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) estão associados com um risco aumentado de uma variedade de infecções, incluindo TB (Winthrop KL). Assim, antes de iniciar o tratamento com qualquer um destes agentes é obrigatório o rastreamento para TB, através de um histórico de exposição detalhada, teste de Mantoux (PPD) e RX de tórax. Existem ainda os ensaios de liberação de gama-interferon que são ferramentas mais acuradas para o diagnóstico da TB (Chen DY). Os pacientes que apresentam um PPD positivo com RX tórax normal devem ser tratados como portadores de tuberculose latente, podendo o anti-TNF-a ser iniciado após um mês do início da terapia. Os pacientes com evidência de infecção ativa não devem ser tratados com terapia anti-TNF-a antes da resolução do quadro. Em relação ao risco de câncer, com exceção de linfoma e câncer de pele não melanoma, estudos de registros não mostraram uma maior incidência que a população em geral (Askling J). Existe um risco aumentado de linfoma em pacientes com AR, sendo este independente da terapia utilizada (Wolfe F).

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

Infliximabe: anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF-a. É geralmente utilizado em concomitância com MTX. É reservado para pacientes com doença moderada ou severa que apresentarem inadequada resposta ao MTX (Elliott MJ, Maini RN).

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

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

Golimumabe: é um anticorpo monoclonal anti-TNF-a totalmente humano, indicado para tratamento da AR, associado ao MTX, nos pacientes refratários aos DMARDs (Kay J).

Rituximabe: anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que causa uma depleção seletiva e transitória das células pré-B (jovens, maduras

e células de memória), sem afetar as células-tronco e plasmáticas. É indicado para pacientes com AR grave, refratária ao tratamento com DMARDs e a outros agentes biológicos.

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

**Tocilizumabe:** anticorpo monoclonal humanizado que inibe o receptor de IL-6 humano. A IL-6 é a citocina mais abundante na sinóvia reumatóide, sendo um importante mediador de inflamação crônica e autoimunidade (Madhok R). Tem se mostrado uma alternativa terapêutica bastante promissora, com efeito rápido, amplo e potente, especialmente para os pacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância prévia a uma ou mais DMARDs ou aos anti-TNF-a. Está indicado na AR ativa moderada a grave em combinação com o MTX ou em terapia isolada (Smolen JS).

### **Estratégias de tratamento**

Diversas estratégias de tratamento têm sido propostas, desde um início “agressivo” com altas doses de GC, ou combinação de DMARDs ou, até mesmo, iniciar o tratamento já com associação de MTX a um anti-TNF-a, com retirada progressiva da medicação (Möttönen T, Landewe RB, Korpela M, Goekoop-Ruiterman YP).

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

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

Ensaio clínico de combinações do MTX com infliximabe, etanercept ou adalimumabe têm geralmente demonstrado maior eficácia quando comparados ao tratamento isolado (Maini RN, Tak PP).



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

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

\* Crioglobulinemia mista associada ao HCD tem sido tratada com segurança com o Rituximab. \*\* Não disponível no Brasil.

---

## **Bibliografia**

1. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22-9.
2. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3180-89.
3. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:522-9.
4. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:151-9.
5. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59:800-6;
6. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
7. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010; 77:451-7.
8. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1681-90.
9. Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol* 2007; 36:269-79.
10. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis: part 2: erosions. *Skeletal Radiol* 2007; 36:381-9.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-35.
12. Freeston JE, Conaghan PG, Dass S, et al. Does extremity-MRI improve erosion detection in severely damaged joints? A study of long-standing rheumatoid arthritis using three imaging modalities. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1538-40.
13. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-9.
14. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment

strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2 suppl):S126-35.

15. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1105-12.

16. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:964-75.

17. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:699-714.

18. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:142-6.

19. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009; 373:659-72.

20. Konai MS, Vilar Furtado RN, dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27:214-21.

21. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2072-81.

22. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-11.

23. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-56.

24. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:232-4.

25. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-63.

26. Morrison E, Capell HA. Corticosteroids in the management of early and established rheumatoid disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1058-61.

27. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1568-73.

28. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-23.

29. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762-84.

30. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, et al. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:494-

500.

31. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.
32. Song IH, Gold R, Straub RH. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active! *J Rheumatol* 2005; 32:1199-207.
33. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2103-12.
34. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1077-81.
35. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:38-47.
36. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
37. 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; 68:1086-93.
38. Vitule LF. Avaliação da ressonância magnética da mão dominante na artrite reumatoide precoce: correlação com a radiologia convencional. [tese de doutorado], São Paulo: faculdade de Medicina de São Paulo, FMUSP; 2006.
39. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2968-74.
40. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1433-9.