

CONSULTA PÚBLICA Nº 02, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2013

O Secretário de Atenção à Saúde torna pública, nos termos do art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide.

O texto em apreço encontra-se disponível, também, no seguinte endereço eletrônico: www.saude.gov.br/sas. A relevância da matéria recomenda a sua ampla divulgação, a fim de que todos possam contribuir para o seu aperfeiçoamento.

Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam enviadas contribuições, devidamente fundamentadas, relativas ao citado Protocolo.

As contribuições deverão estar fundamentadas em estudos clínicos de fase III realizados no Brasil ou no Exterior e meta-análises de ensaios clínicos, e ser enviadas, exclusivamente, para o seguinte endereço eletrônico pcdt.consulta@saude.gov.br, especificando-se o número da Consulta Pública e o nome do Protocolo no título da mensagem. Os arquivos dos textos das fontes bibliográficas devem também enviados como anexos.

O Departamento de Atenção Especializada, da Secretaria de Atenção à Saúde, do Ministério da Saúde (DAE/SAS/MS) coordenará a avaliação das proposições recebidas e a elaboração da versão final consolidada do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide”, para fins de posterior aprovação, publicação e entrada em vigor em todo o território nacional.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a artrite reumatoide no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada – DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da artrite reumatoide, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da artrite reumatoide.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ARTRITE REUMATOIDE

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Em 20/11/2012, foram realizadas buscas por referências bibliográficas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, conforme as seguintes especificações:

Medline/Pubmed:

- "Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr:noexp] AND ("2002/11/24"[PDat] : "2012/11/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])). Total: 93.

- "Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy"[Mesh] AND systematic[sb]. Total: 71.

Embase: 'rheumatoid arthritis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [24-11-2002]/sd NOT [20-11-2012]/sd. Total: 58.

Cochrane: "rheumatoid and arthritis:ti" (com busca limitada ao título). Total: 67.

Desses 289 resultados foram selecionadas revisões sistemáticas/meta-análises e ensaios clínicos randomizados mais recentes às últimas revisões sistemáticas/meta-análises, sendo excluídos os trabalhos duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, permanecendo 135 referências, incluídas neste Protocolo.

Com o objetivo de incluir referências sobre classificação e tratamento, bem como sobre epidemiologia e custo-efetividade nacionais da doença, também foram realizadas na mesma data as seguintes buscas no Medline/Pubmed:

- ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND criteria[Title]) AND (diagnostic[Title] or classification[Title]). Total: 223.

- ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND recommendations[Title]) AND (acr[Title] OR eular[Title]). Total: 16.

- Brazil[All Fields] AND ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Arthritis, Rheumatoid"[All Fields]). Total: 324.

Desses 563 resultados foram excluídos aqueles duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, os com mais de 10 anos (exceto estudos epidemiológicos),

aqueles em línguas diferentes do Inglês, do Português e do Espanhol, permanecendo 34 referências, incluídas neste Protocolo.

Também foi utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 20.8 de 2012 (12 capítulos).

Os critérios de busca adotados foram escolhidos com o objetivo de permitir acesso amplo e focado aos trabalhos de maior relevância, tendo em vista a expressiva quantidade de estudos publicados sobre o tema. Dessa forma, foram listadas 181 (135+34+12) referências no total.

2 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com AR, o que confirma o achado do estudo multicêntrico realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2% a 1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida (1-4).

Apesar de a etiopatogenia de a AR ainda não ser inteiramente conhecida, muito se avançou no tema nos últimos anos. No início, a observação da incidência aumentada de AR entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugeria a existência de componente genético na sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (HLA – *human leukocyte antigen*), considerado o principal fator genético no desenvolvimento da doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados à AR em populações variadas. Em estudo brasileiro com pacientes na maioria com herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE+ e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (5). No entanto, variações fenotípicas e de incidência apontam para a existência de fatores ambientais que, além da predisposição genética, contribuem para o surgimento da doença, tais como tabagismo e infecções periodontais (6).

A artrite reumatoide é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações que apresenta caráter crônico e destrutivo, podendo levar a importante limitação funcional, comprometendo capacidade laboral e qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais (7-10).

Dados de um estudo brasileiro de pacientes com AR inicial sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente em mãos (91%) e rigidez matinal prolongada (mais de 2 horas) (11). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa. As interfalangeanas proximais (IFP) e metacarpofalangeanas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos (12).

A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é o nome dado pelo Colégio Americano de Reumatologia à doença articular inflamatória que se inicia antes dos dezesseis anos de idade e que dura pelo menos seis semanas. Há três tipos de ARJ: (a) de início sistêmico (doença de Still), (b) de início poliarticular e (c) de início pauciarticular. O tipo ARJ de início poliarticular apresenta dois subtipos: fator reumatoide negativo e fator reumatoide positivo. Apenas o subtipo poliarticular com fator reumatoide positivo assemelha-se clinicamente à artrite reumatoide do adulto (13).

Mais recentemente, o termo artrite idiopática juvenil (AIJ), criado pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia, tem sido utilizado como nomenclatura global para todas as artrites de causa desconhecida que se iniciam antes dos dezesseis anos e que persistem por pelo menos seis semanas. Há sete tipos de AIJ: (a) artrite sistêmica, (b) oligoartrite, (c) poliartrite com fator reumatoide negativo, (d) poliartrite com fator reumatoide positivo, (e) artrite psoriásica, (f) artrite relacionada a entesite e (g) outras artrites. Atualmente, AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida (13).

O tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências (14, 15).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para a sua prevenção e para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatoides soro-positivas
- M06.0 Artrite reumatoide soro-negativa
- M06.8 Outras artrites reumatoides especificadas
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares (ver Critérios de Inclusão). Nenhum teste isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico (2, 16).

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, determinando deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Entre os achados tardios da AR, podem-se identificar desvio ulnar dos dedos ou "dedos em ventania", deformidades em "pescoço de cisne" (hiperextensão das IFP e flexão das interfalangeanas distais - IFD), deformidades em "botoeira" (flexão das IFPs e hiperextensão das IFD), "mãos em dorso de camelo" (aumento de volume do punho e das MCF com atrofia interóssea dorsal), joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), "dedos em martelo" (hiperextensão das metatarsofalangeanas e extensão das interfalangeanas distais), "dedos em crista de galo" (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado) (12).

O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com a subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos aparecem, como parestesias periféricas ou perda esfinteriana, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 maior do que 9 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 menor do que 14 mm) indica risco aumentado de compressão medular (17).

As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite, escleromalácia perforante, entre outras) correlacionam-se com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, estes pacientes também podem apresentar aumento da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença (17).

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, autoanticorpos têm importância diagnóstica e prognóstica, tais como o fator reumatoide (FR, sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%). Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de três anos de acompanhamento de pacientes com AR (18). Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas nos casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica.

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, presença de manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória de doença, presença de erosões precocemente na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado, que não é um teste utilizado na rotina assistencial (16).

Crítérios de classificação são utilizados por pesquisadores para a identificação científica de indivíduos portadores de determinada doença, tal como ocorre em estudos clínicos. Por outro lado, critérios de diagnóstico têm como objetivo auxiliar o médico assistente a identificar esses indivíduos na prática clínica. Com frequência, no entanto, critérios de classificação são utilizados também para o diagnóstico.

Com o objetivo de permitir a classificação de indivíduos portadores de AR, foram estabelecidos critérios em 1987 e, mais recentemente, em 2010 (19-21). As acurácias diagnósticas dos critérios de 2010 e 1987 são comparáveis, sendo os de 2010 mais sensíveis para casos iniciais (22-25). Apesar da sua maior sensibilidade para os casos iniciais, os critérios de 2010 não identificam alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, especialmente aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações (23, 26-31).

Este Protocolo adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR, com base em orientações feitas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (2):

- O diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e de exames complementares;

- O diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção;

- O Fator reumatoide é um teste diagnóstico importante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;

- Anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) são testes com sensibilidade semelhante ao FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o Fator Reumatoide for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;

- Marcadores de atividade inflamatória devem ser solicitados na suspeita clínica de AR;

- Radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica da doença. Ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitados na AR inicial sem erosões na radiografia;

- Algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento da AR (para detalhes, ver Monitorização);

- Na avaliação inicial da doença, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Dessa forma, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem (ver descrição no item Critérios de Inclusão).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que preencham os critérios ACR de 1987 ou os critérios ACR/EULAR 2010 para classificação de AR (19-21).

Critérios ACR de 1987 (os critérios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução):

1. Rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. Artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas;
3. Artrite de mãos (punhos, metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais);
4. Artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
5. Nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
6. Fator reumatoide (presente em qualquer título);
7. Alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Critérios ACR/EULAR de 2010 (uma pontuação de pelo menos 6 em 10 deve estar presente em pacientes com sinovite clínica em pelo menos 1 articulação, que não seja justificada por outra causa):

1. Envolvimento articular (0-5; excluídas interfalangeanas distais de mãos e pés, primeiras metatarsofalangeanas e primeiras carpometacarpais)

- 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0

- 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1

- 1 a 3 articulações pequenas (metacarpofalangeanas, 1ª interfalangeanas, interfalangeanas proximais, 2ª a 5ª metatarsofalangeanas e punhos): 2

- 4 a 10 articulações pequenas (metacarpofalangeanas, 1ª interfalangeanas, interfalangeanas proximais, 2ª a 5ª metatarsofalangeanas e punhos): 3

- Mais de 10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação, grandes articulações, temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5

2. Sorologia (0-3)

- Fator reumatoide e anti-CCP negativos: 0

- Fator reumatoide ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2

- Fator reumatoide ou anti-CCP positivos em altos títulos (acima de 3 vezes o limite superior da normalidade): 3

3. Duração dos sintomas (0-1)

- Menos de 6 semanas: 0

- Maior ou igual a 6 semanas: 1

4. Reagentes de fase aguda (0-1)

- Proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0

- Proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

Os novos critérios de classificação de AR (2010) têm como pré-requisito a exclusão de outras causas de artrite, no entanto a maioria dos estudos clínicos foi feita utilizando-se os critérios anteriores, de 1987. Assim, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR, optou-se por manter ambos neste Protocolo: os critérios mais estudados (1987) e os critérios mais sensíveis para os casos iniciais (2010).

Para ser classificado como portador de artrite reumatoide juvenil (ARJ), o indivíduo deve apresentar artrite de causa desconhecida iniciada antes dos dezesseis anos de idade com duração do sintoma igual ou superior a 6 semanas (13).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta aos medicamentos preconizados neste Protocolo (Quadro 1).

7. CASOS ESPECIAIS

Serão considerados casos especiais pacientes portadores dos seguintes diagnósticos: Doença reumatoide do pulmão, Vasculite reumatoide e Artrite reumatoide juvenil.

Doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide são manifestações extra-articulares geralmente graves, tratadas com imunossupressores. Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona intravenosa, prednisona por via oral, azatioprina por via oral, ciclosporina por via oral e ciclofosfamida intravenosa são opções terapêuticas (32).

Artrite reumatoide juvenil pode ser tratada com anti-inflamatórios não esteroidais, metotrexato, sulfassalazina, azatioprina, ciclosporina, glicocorticoide sistêmico, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe (apenas para forma sistêmica) (33-35).

8 TRATAMENTO

O tratamento da AR deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que o tratamento medicamentoso intensivo instituído precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando capacidade funcional (1, 10, 36, 37). O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, isto é, um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença (38). Em outros países, o acompanhamento por reumatologista é uma política assistencial custo-efetiva (39). Recomendações práticas de tratamento da AR na atenção básica ainda são insuficientes (40).

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso da AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. As evidências de tratamento não medicamentoso da AR são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos doentes (41-50).

A Terapia ocupacional e órteses de punho e dedos têm pouca evidência de validade na AR de longa data (41, 51-56).

Exercícios contra resistência também são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento (57, 58). Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, capacidade funcional e dor em pacientes com AR estável, havendo estudos em andamento sobre o tema (59-63).

A Fisioterapia pode ter benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis (64-69).

Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo da AR, especialmente aumentando atividade física e reduzindo ansiedade e depressão (70, 71).

Para a subluxação atlantoaxial, o tratamento cirúrgico parece ser melhor do que o tratamento conservador em estudos observacionais (72). Outros tratamentos cirúrgicos de outras articulações ainda carecem de evidências consistentes (73, 74).

O benefício da acupuntura ainda é controverso no tratamento da AR, devido a limitações metodológicas significativas dos estudos realizados (75-77). Terapias alternativas e complementares não apresentam, até o momento, evidências que sustentem a recomendação de seu uso (78-89).

A sinovectomia radioisotópica (radiossinoviórtese) parece apresentar eficácia quando comparada ao uso de glicocorticoide intra-articular, no entanto a

heterogeneidade dos poucos estudos disponíveis restringe essa recomendação de tratamento (90, 91).

O benefício de modificações nutricionais na AR ainda é incerto, devendo ser considerados seus possíveis eventos adversos, tal como emagrecimento, que contribuem para o grande número de perdas de acompanhamento nos estudos (92).

Em resumo, para pacientes com AR recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos e imunossupressores (1, 93). O uso seguro desses medicamentos exige o conhecimento das suas contraindicações absolutas (Quadro 1).

Quadro 1- Contraindicações absolutas dos medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide (94)

Prednisona, succinato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona	Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes
Naproxeno	Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes Sangramento gastrointestinal não controlado Elevação de transaminases maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade Taxa de depuração de creatinina inferior a 30ml/min por 1,73m ² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica
Metotrexato	Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes Infecção bacteriana em uso de antibiótico Infecção fúngica ameaçadora à vida Infecção por hepes zoster ativa Hepatites B ou C agudas Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres) Elevação de aminotransferases/transaminases maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade. Taxa de depuração de creatinina inferior a 30ml/min por 1,73m ² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Sulfassalazina	Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes Porfíria

	<p>Hepatites B ou C agudas Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica Elevação de aminotransferases/transaminases maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade</p>
Leflunomida	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes Infecção bacteriana em uso de antibiótico Infecção fúngica ameaçadora à vida Infecção por herpes zoster ativa Hepatites B ou C agudas Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres). Elevação de aminotransferases/transaminases maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade Taxa de depuração de creatinina inferior a 30ml/min por 1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica</p>
Hidroxicloroquina e cloroquina	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Retinopatia a esses medicamentos.</p>
Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.. Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.</p>
Abatacepte	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.</p>
Rituximabe	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Hepatites B ou C agudas.</p>
Tocilizumabe	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico.</p>

	<p>Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por hepes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Elevação de aminotransferases/transaminases maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade. Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm³. Contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm³. Risco iminente de perfuração intestinal.</p>
Azatioprina	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por hepes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.</p>
Ciclosporina	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por hepes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.</p>
Ciclofosfamida	<p>Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. Infecção bacteriana em uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por hepes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Cistite hemorrágica.</p>

Nas várias recomendações de tratamento medicamentoso dos pacientes com AR, o acompanhamento sistemático com progressão de medicamentos em caso de falha terapêutica é considerada estratégia custo-efetiva, uma vez que mantém essas pessoas laboralmente ativas, melhorando capacidade funcional e qualidade de vida a um custo aceitável para doenças crônicas em estudos realizados em outros países (95-103).

Os MMCD devem ser iniciados no momento do diagnóstico de AR. Avaliações clínicas frequentes, a cada 30 a 90 dias, são recomendadas. Em cada avaliação clínica, o ICAD pode auxiliar o médico no ajuste do tratamento, que será realizado quando necessário. O objetivo do tratamento é manter a doença em atividade leve ou remissão segundo um ICAD (ver Monitorização). (1, 38).

Entre os MMCD sintéticos para tratamento da AR, o metotrexato é o medicamento padrão, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido (1). Em revisões sistemáticas, metotrexato foi seguro e eficaz na redução de sintomas, incapacidade funcional e dano estrutural, sendo semelhante à leflunomida e superior a outros MMCD sintéticos (104-107). Para otimizar seu perfil de segurança, metotrexato deve ser utilizado preferencialmente com ácido fólico (108-110). Leflunomida é eficaz

no controle clínico e radiográfico da AR. Em revisão sistemática com seis ensaios, leflunomida foi superior ao placebo na melhora clínica e radiográfica dos pacientes com AR após 6 e 12 meses de uso, havendo benefício sustentado com perfil de segurança comparável a metotrexato e sulfassalazina após 2 anos de acompanhamento (106). Nos casos de toxicidade em que se pretende a reversão farmacológica do efeito da leflunomida, recomenda-se o uso de carvão ativado 50g, por via oral, a cada 6 horas, durante 24 horas. Sulfassalazina também é MMCD sintético eficaz no tratamento da AR como identificado por Suarez-Almazor *et al.* em revisão sistemática incluindo mais de 400 pacientes de seis ensaios clínicos randomizados em que o benefício clínico sobre placebo foi evidenciado e a melhora radiográfica pareceu modesta (111). Hidroxicloroquina apresenta benefício clínico moderado e bom perfil de segurança na AR, sem evidências consistentes de inibição de progressão radiográfica, como demonstrado em revisão sistemática com mais de 500 pacientes de 4 ensaios clínicos randomizados, identificando benefício clínico moderado e prevalência de eventos adversos comparável ao grupo placebo (112).

De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem inflamação articular, dano estrutural, incapacidade funcional e melhoram qualidade de vida e, possivelmente, fadiga (113-117). Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro (118-121). No entanto, biológico associado ao metotrexato é melhor do que metotrexato isoladamente (122). MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves (118). Há risco aumentado de infecções graves em pacientes com AR tratados com biológicos (123-127).

No relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos na AR, publicado em junho de 2012, foram analisados estudos de comparação entre biológicos. Comparações indiretas entre todos os biológicos foram realizadas em três estudos: dois sobre eficácia e um sobre segurança (128-130). Nos estudos de eficácia, a medida utilizada foi o critério ACR (*American College of Rheumatology*). O critério ACR é medida de desfechos em AR em ensaios clínicos e avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos três dos cinco parâmetros a seguir:

- Avaliação global da doença pelo paciente;
- Avaliação global da doença pelo médico;
- Avaliação da dor por meio de escala;
- Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional;
- Melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos três dos cinco parâmetros citados.

O estudo de Devine *et al.* avaliou a resposta terapêutica, em seis meses, medida por ACR 50 dos oito biológicos em pacientes com AR ativa que haviam apresentado falha de resposta ao tratamento prévio com MTX e não encontrou diferença significativa entre eles nesse desfecho (130).

O estudo de Turkstra *et al.* avaliou os desfechos de eficácia ACR 20, ACR 50 e ACR 70 dos oito biológicos em pacientes com AR ativa, apesar de tratamento prévio com MMCD, e mostrou que o certolizumabe pegol pode ser mais eficaz que os outros biológicos. No entanto, os resultados do certolizumabe pegol foram imprecisos (grande intervalo de confiança para a estimativa de efeito), além de haver diferença no momento de ajuste de dose entre os estudos (128).

Quanto aos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), a troca de um por outro parece oferecer benefício, no entanto a verdadeira magnitude desse efeito, bem como a custo-efetividade dessa estratégia precisam ser avaliadas em estudos delineados especificamente para essas questões (131). Com relação à segurança, o estudo de Singh *et al.* encontrou os seguintes resultados para os desfechos avaliados:

1 – Eventos adversos graves: certolizumabe pegol foi associado com maior número de eventos adversos graves em comparação com adalimumabe e abatacepte. Ao passo que adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que golimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os outros agentes biológicos para este desfecho.

2 - Infecções graves: certolizumabe pegol foi associado com maior incidência em comparação a abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe.

3 - Total de eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos.

4 - Abandono devido a eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos quando utilizados na dose padrão.

De forma geral, os biológicos apresentam NNH (*number needed to treat to harm*) de 30 para qualquer efeito adverso (129).

Em coorte de cinco anos de acompanhamento, anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) não aumentaram o risco de neoplasia sólida em pacientes com AR sem história prévia de neoplasia sólida (132). Os anti-TNFs aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou tuberculose latente, para tratamento apropriado. Além disso, outras eventuais complicações do uso de anti-TNF são disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites, doença pulmonar intersticial e possível aumento do risco de linfoma. Em revisão sistemática com 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por metotrexato com placebo, Ruiz-Garcia *et al.* estimaram o número necessário para tratar (NNT) de certolizumabe pegol em 4 para benefício clínico significativo (ACR50), havendo aumento de eventos adversos sérios, infecções e hipertensão nesse grupo de participantes (116). Em outra revisão sistemática com 4 ensaios clínicos randomizados

num total de mais de 1500 pacientes, Singh *et al.* estimaram o NNT de golimumabe em 5 para benefício clínico significativo (ACR50), havendo comparável número de eventos adversos em relação ao grupo placebo a curto prazo (117).

Rituximabe pode ter seu benefício percebido 3 a 4 meses após a última infusão. Os pacientes com FR ou anti-CCP parecem apresentar melhor resposta ao tratamento com rituximabe. Reações infusionais podem ocorrer em 35% dos pacientes na primeira administração e em cerca de 10% na segunda. Infecções, pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia podem ocorrer como complicações ao tratamento. Os efeitos cardiovasculares do tratamento com rituximabe na AR ainda estão em estudo (113, 118, 121, 128-130, 133).

Abatacepte mostrou-se eficaz e seguro a curto prazo no tratamento da AR, porém há necessidade de maior tempo de observação para confirmação deste perfil (134, 135). Em revisão sistemática com mais de 2900 pacientes de 7 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, Maxwell *et al.* estimaram o NNT de abatacepte para uma melhora clínica significativa (ACR50) em 5, havendo melhora estatística também sobre progressão radiográfica identificada após 12 meses de acompanhamento em um estudo (134).

Tocilizumabe, a curto prazo, reduz atividade de doença e melhora função, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e de eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais (136, 137). Em revisão sistemática com mais de 3300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh *et al.* estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes usando tocilizumabe na dose de 8mg/Kg atingirem remissão clínica do que pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo (136).

Outros fármacos, tais como anakinra, ouro e tacrolimo, têm sido estudados no tratamento da AR, no entanto a desfavorável relação risco-benefício que apresentam nas situações mais frequentes de uso restringe sua aplicabilidade assistencial (121, 138-144).

Os glicocorticoides associados a MMCD sintéticos ou biológicos, principalmente quando usados no início do tratamento da AR, reduzem sintomas e progressão radiográfica, mesmo depois da descontinuação do uso (145-150). A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada no caso de uso por mais de três meses de glicocorticoide, bem como bisfosfonados nos pacientes com fatores de risco para fraturas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Glicocorticoide intra-articular pode ser utilizado até quatro vezes ao ano nos casos de sinovite persistente de poucas articulações. Na indicação da associação de glicocorticoide e AINE, recomenda-se o uso de inibidor de bomba de próton (omeprazol) para proteção gástrica (1).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são superiores a paracetamol no controle sintomático da AR (151). Os AINE devem ser usados com cautela nos pacientes com AR e história de doença péptica pelo risco aumentado de complicações nessa população (152-154). Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou doença cardiovascular estabelecida, o uso de AINE não é recomendado (155). O uso combinado de analgésicos, AINE, opioides e neuromoduladores (antidepressivos,

anticonvulsivantes e relaxantes musculares) não foi superior ao uso isolado destes agentes em pacientes com AR, não sendo recomendado neste Protocolo (156-158). Analgésicos opioides em baixas doses e por menos de seis semanas parecem ser eficazes em alguns pacientes com AR, mas os frequentes eventos adversos podem inviabilizar o seu uso (159). O uso de opioides deve seguir as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde.

Azatioprina e ciclosporina também apresentam evidência de benefício clínico na AR, no entanto seu uso é bastante limitado em função de eventos adversos de longo prazo e da superioridade dos MMCD (160, 161). Azatioprina ou ciclosporina pode ser utilizada em caso de contraindicação absoluta a todas as MMCD sintéticas ou como tratamento de manifestações extra-articulares graves, tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide.

Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona ou ciclofosfamida deve ser utilizada apenas em caso de manifestações extra-articulares graves (risco de vida ou perda funcional), tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (162).

Contraceptivos orais, inclusive estrógenos, não parecem afetar a progressão da doença, nem apresentam contraindicações específicas ao uso em pacientes com AR (163, 164).

Imunização deve ser recomendada conforme Programa Nacional de Imunizações, havendo restrição quanto ao uso de vacinas com agentes vivos nos pacientes em terapia imunomoduladora (165).

Gestação e amamentação: Entre 50% e 80% das mulheres melhoram da AR durante a gestação e cerca de 90% apresentam reativação nos primeiros três meses após o parto. Alguns medicamentos, tais como metotrexato e leflunomida, são contraindicadas de forma absoluta na gestação e amamentação (categoria X). Azatioprina (categoria D), ciclofosfamida (categoria D) e ciclosporina (categoria C) não devem ser utilizadas na gestação. Glicocorticoides em baixas doses (até 20mg/dia de prednisona) podem ser utilizados durante a gestação sem maiores riscos de complicações. Devem ser evitadas doses altas (equivalentes a 1mg/Kg/dia de prednisona) na gestação (categoria C). AINE não devem ser utilizados na concepção e no terceiro trimestre pelo risco de complicações na implantação e no desenvolvimento cardiovascular fetal (categoria C). Anti-TNF parecem seguros na gestação (categoria B), embora os riscos de defeitos congênitos ainda estejam sendo esclarecidos. Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe devem ser evitados na gestação e amamentação (categoria C). Hidroxicloroquina, cloroquina e sulfassalazina podem ser utilizadas com segurança na gestação (categoria B). Durante a amamentação, AINE (exceto ácido acetilsalicílico), glicocorticoide (prednisona até 20mg/dia), sulfassalazina, hidroxicloroquina e cloroquina podem ser utilizados. No entanto, para se evitar toxicidade do lactente, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato e leflunomida não devem ser utilizados (166).

Artrite reumatoide juvenil (ARJ): O tratamento da ARJ depende da sua forma clínica. Para a forma de ARJ mais semelhante à AR do adulto, isto é, poliarticular com fator reumatoide positivo, a primeira linha de tratamento são os AINE (naproxeno), e a segunda linha, os MMCD (metotrexato, sulfassalazina, azatioprina, ciclosporina,

glicocorticoide sistêmico, adalimumabe, etanercepte, infliximabe e abatacepte). Raramente, AINE conseguem controlar isoladamente a artrite, havendo necessidade de uso de MMCD, preferencialmente metotrexato. Na persistência de artrite, biológicos, preferencialmente, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, podem ser utilizados. A associação entre biológicos não deve ser realizada (34, 167-177).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Em qualquer momento do tratamento dos pacientes com AR, prednisona (até 15 mg/dia, por via oral) e AINE podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (145, 152).

Primeira etapa (MMCD sintéticos): Metotrexato deve ser a primeira escolha, preferencialmente como monoterapia. Em casos de contraindicação a metotrexato, leflunomida ou sulfassalazina podem ser utilizadas como primeira opção. Nos casos sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) podem ser utilizados como primeira opção (96, 104).

Em caso de falha à monoterapia inicial, isto é, de atividade de doença persistentemente moderada ou alta após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se a troca por outro MMCD em monoterapia ou em associação, isto é, tanto substituir o MMCD sintético por outro MMCD sintético, quanto associar o MMCD sintético em uso a um segundo MMCD sintético são alternativas terapêuticas. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo MMCD sintético (96, 104).

Segunda etapa (MMCD biológicos): Após um total de 6 meses de pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença persistentemente moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o início de MMCD biológicos. O MMCD biológico deve ser utilizado em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Em caso de contraindicação absoluta a todos os MMCD sintéticos, o uso de MMCD biológico em monoterapia pode ser considerado (118, 124).

Entre os MMCD biológicos, os anti-TNF são a primeira escolha pelo seu maior tempo de utilização pós-comercialização e pelo conhecimento acumulado sobre seu perfil de segurança (129).

Em caso de contraindicação absoluta aos anti-TNF, pode ser utilizado como primeiro MMCD biológico abatacepte ou tocilizumabe, já que ambos apresentam evidência de benefício nesta situação (113, 118, 121, 124, 128, 130, 134, 136).

Rituximabe deve ser evitado como primeiro MMCD biológico, a menos que haja contraindicação a anti-TNF, abatacepte e tocilizumabe. Neste caso, rituximabe deve ser prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente metotrexato (124).

O uso de MMCD biológicos na primeira etapa de tratamento medicamentoso da AR não está recomendado neste Protocolo.

Terceira etapa (falha/toxicidade a MMCD biológico): Após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico (exceto certolizumabe pegol por 3 meses) e atividade de doença persistentemente moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada troca para um novo MMCD biológico, seja abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe. A escolha deve respeitar o conhecimento do perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais (124, 131).

O MMCD biológico deve ser utilizado em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Em caso de contraindicação absoluta a todos os MMCD sintéticos, o uso de MMCD biológico em monoterapia pode ser considerado (118, 124).

8.1 FÁRMACOS

Anti-inflamatórios não-esteroidais:

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg ou 500 mg

Glicocorticoides:

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2ml
- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos com 40, 125, 500 ou 1.000 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg

Medicamentos modificadores do curso da doença, sintéticos:

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos com 50 mg/2ml
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg

Medicamentos modificadores do curso da doença, biológicos:

- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg
- Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg
- Infliximabe: frascos-ampola com 100 mg/10ml
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg

Imunossupressores:

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/ml em frascos com 50 ml
- Ciclofosfamida: frascos-ampola de 200 ou 1.000 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ibuprofeno: 600 a 2.700mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas) (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Considerar utilização de inibidor da bomba de prótons (omeprazol 20 mg/dia) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.

- Naproxeno: iniciar com 500 a 1.000 mg/dia, por via oral, divididos em até 2 administrações (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Em crianças, a partir dos 2 anos, iniciar com 10 mg/Kg/dia em 2 administrações (dose máxima: 1.000 mg/dia). Considerar utilização de inibidor da bomba de prótons (omeprazol 20mg/dia) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.

- Metiprednisolona (acetato): 40 a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses.

- Metilprednisolona (succinato): 1.000 mg/dia, intravenoso (durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).

- Prednisona: iniciar com até 15 mg/dia, por via oral, divididos em 2 a 3 administrações e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a

menor dose pelo menor tempo possível); excepcionalmente, doses elevadas (1 mg/Kg/dia), por via oral, para manifestações graves.

- Metotrexato: iniciar com 10-15 mg/semana, por via oral, subcutânea ou intramuscular, e aumentar 5-7,5 mg por mês até 25 mg/semana em 3 meses de uso. Em crianças, a partir dos 2 anos, iniciar com 5 mg/m²/semana, podendo chegar a 15 mg/m²/semana. Tanto em adultos, quanto em crianças, utilizar a menor dose eficaz e associar a ácido fólico, por via oral, 5-10 mg/semana.

- Sulfassalazina: iniciar com 500 mg/dia e, após 1 semana, chegar a 2.000-3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 a 3 administrações. Em crianças, a partir dos seis anos, iniciar com 10 mg/Kg/dia em 2 administrações e chegar a 30-50 mg/Kg/dia em 2 administrações (dose máxima 2000 mg/dia).

- Leflunomida: 20mg/dia ou em dias alternados, por via oral.

- Hidroxicloroquina: iniciar e manter com 6 mg/Kg/dia, por via oral, até, no máximo, 400 mg/dia.

- Cloroquina: iniciar e manter com 4 mg/Kg/dia, por via oral, até, no máximo, 250 mg/dia.

- Adalimumabe: iniciar e manter com 40mg, subcutâneo, duas vezes por mês. Em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal entre 15 e 30 Kg, 20 mg, subcutâneo, duas vezes por mês. Em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal acima de 30 Kg, 40 mg, subcutâneo, duas vezes por mês.

- Certolizumabe pegol: iniciar com 400 mg, subcutâneo, nas semanas 0, 2 e 4; depois, manter com 200 mg duas vezes por mês ou 400mg a cada mês.

- Etanercepte: iniciar e manter com 50mg, subcutâneo, a cada semana (quatro vezes por mês). Em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal igual ou inferior a 63 Kg, 0,8 mg/Kg, subcutâneo, a cada semana (quatro vezes por mês) até a dose máxima de 50mg, subcutâneo, a cada semana (quatro vezes por mês). Em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal superior a 63Kg, 50mg, subcutâneo, a cada semana (quatro vezes por mês).

- Infliximabe: iniciar com 3 mg/Kg/dose, intravenoso, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, manter com a mesma dose a cada 2 meses. Em crianças, a partir dos 6 anos, iniciar com 3 mg/Kg/dose, intravenoso, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, manter com a mesma dose a cada 2 meses.

- Golimumabe: iniciar e manter com 50 mg, subcutâneo, uma vez por mês.

- Abatacepte: iniciar com 500mg, intravenoso, nos pacientes com menos de 60Kg, iniciar com 750 mg nos pacientes com 60-100Kg ou iniciar com 1.000 mg naqueles com mais de 100 Kg, nas semanas 0, 2 e 4 e, depois, manter com a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal inferior a 75 Kg, iniciar com 10 mg/Kg, intravenoso, nas semanas 0, 2, 4 e, depois, manter com a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal entre 75 e 100 Kg, iniciar com

750 mg, intravenoso, nas semanas 0, 2, 4 e, depois, manter com a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal superior a 100 Kg, iniciar com 1.000 mg, intravenoso, nas semanas 0, 2, 4 e, depois, manter com a mesma dose a cada mês.

- Rituximabe: iniciar com 1.000 mg, intravenoso, nos dias 0 e 14 e, depois, manter com 1.000 mg, intravenoso, nos dias 0 e 14, a cada seis ou mais meses, conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

- Tocilizumabe: iniciar e manter com 8 mg/Kg/dose (dose máxima: 800 mg), intravenoso, a cada mês.

- Ciclosporina: em adultos e crianças iniciar com 2,5 mg/Kg/dia, por via oral, em 2 administrações, e aumentar 0,5-0,75 mg/Kg/dia a cada 2-3 meses, caso não haja resposta, até, no máximo, 4 mg/Kg/dia. Em caso de surgimento de hipertensão arterial sistêmica ou de elevação de 25% ou mais da creatinina basal (prévia ao início do tratamento), deve-se reduzir a dose em 25%-50% e, caso se mantenha o efeito adverso, suspender o uso.

- Azatioprina: em adultos e crianças iniciar com 1 mg/Kg/dia, por via oral, 1-2 vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/Kg/dia a cada mês até 2,5 mg/Kg/dia (dose máxima).

- Ciclofosfamida: iniciar e manter com 600 mg/m², intravenoso, em pulsoterapia mensal por 3-6 meses.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

Não há evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos na AR. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 6 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual das medicações na seguinte sequência: primeiramente AINE, seguido por glicocorticoide e depois MMCD biológico, mantendo-se o uso de MMCD sintético. Caso haja piora da atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de ajuste de dose e troca de medicamentos contidas neste Protocolo.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento da AR tem como benefícios esperados reversão da limitação funcional, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida por meio do controle da atividade de doença, da prevenção das complicações agudas e crônicas e da inibição da progressão dos danos estruturais da doença.

9. MONITORIZAÇÃO

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR (103). Inicialmente, os pacientes com AR devem ser avaliados a intervalos menores (1 a 3 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de anos de evolução), intervalos maiores podem ser considerados (6 a 2 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser observada, ou seja, os intervalos dos exames laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados (Quadro 2).

Quadro 2 - monitorização de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide.

Medicamentos	Avaliação	Condutas frente a alterações
MMCD sintéticos		
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. mais acentuadas: reduzir a</p> <p>persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper uso do medicamento.</p>
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p>

		<p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	<p>Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática, doses acima da dose máxima).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p>	<p>Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento.</p> <p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p>

		<p>Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p> <p>dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se</p>
MMCD biológicos		
Anti-TNF	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e TT). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p>	<p>Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início desses medicamentos.</p> <p>Anemia, leucopenia ou</p> <p>trombocitopenia novas ou</p>
Abatacepte	<p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p>	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Rituximabe	<p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p>	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir em 25%-50% da dose; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em</p>

		<p>25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Tocilizumabe	<p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p> <p>Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos: 6 a 12 meses.</p>	<p>Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm³: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm³ e reiniciar com 4mg/Kg.</p> <p>Neutrófilos abaixo de 500cels/mm³: interromper o uso do medicamento.</p> <p>Plaquetas entre 50.000 e 100.000c/mm³: suspender o uso até plaquetas acima de 100.000/mm³ e reinicar com 4mg/Kg.</p> <p>Plaquetas abaixo de 50.000cels/mm³: interromper o uso do medicamento.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4mg/Kg.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 4mg/Kg.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p> <p>Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídeos: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.</p> <p>medicamento.</p>
Medicamentos imunossupressores		
Azatioprina	<p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: 1 a 3 meses.</p>	<p>Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso do medicamento se persistirem alterações.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25%-50%.</p> <p>Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso até AST/TGO e</p>

		ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Ciclosporina	Pressão arterial e creatinina: 1 a 3 meses.	Elevação nova de pressão arterial ou elevação de 25% ou mais acima do valor de creatinina basal (prévio ao início do medicamento) que se mantém apesar do ajuste de dose (ver Esquemas de administração): interromper o uso do
Ciclofosfamida	Hemograma, exame comum de urina: 2 semanas após cada infusão	Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25%-50%; interromper o uso se persistirem alterações. Hematúria devida a cistite hemorrágica: interromper o uso do medicamento.

MMCD: medicamentos modificadores do curso de doença; AST: aspartato-aminotransferase/TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; ALT:alanino-aminotransferase/TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TT: teste tuberculínico; LSN: limite superior da normalidade; HDL: lipoproteína de densidade alta; LDL: lipoproteína de densidade baixa

A avaliação sistemática de atividade de doença deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes com AR (2, 178). Para tanto, índices compostos de atividade de doença (ICAD) devem ser utilizados (Anexo 1). ICAD são índices que incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS28 (*disease activity score 28*), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (*simplified disease activity index*) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (*clinical disease activity index*). Com esses ICAD é possível estimar a atividade de doença (Quadro3). Existe boa correlação entre esses ICAD, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (38).

Quadro 3: ICAD utilizados no acompanhamento de pacientes com AR.

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
DAS28	Remissão	Menor ou igual a 2,6.
	Baixa	Maior que 2,6 e até 3,2.
	Moderada	Maior que 3,2 e até 5,1.
	Alta	Maior que 5,1.
SDAI	Remissão	Até 5.
	Baixa	Maior que 5 e até 20.
	Moderada	Maior que 20 e até 40.
	Alta	Maior que 40.

CDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 2,8. Maior que 2,8 e até 10. Maior que 10 e até 22. Acima de 22.
------	---------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações). Adaptado de da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, *et al.* 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011 May-Jun;51(3):199-219.

Além da atividade de doença, capacidade funcional deve ser periodicamente avaliada na AR. O questionário mais utilizado é o HAQ (*health assessment questionnaire*; 0-3 pontos) (Anexo 2) (179).

Índices compostos de atividade de doença (DAS28, SDAI, CDAI) devem ser utilizados a cada visita. Avaliação da capacidade funcional (HAQ) pode ser realizada no mínimo uma vez por ano.

Fator reumatoide e anti-CCP só devem ser repetidos nos primeiros dois anos, caso sejam negativos no início, já que podem se tornar positivos, representando pior prognóstico. Radiografias de mãos e pés e de outras articulações comprometidas devem ser realizadas anualmente.

Fatores de risco cardiovascular: Hoje, a principal causa de morte de pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (180). As identificação e controle dos fatores de risco cardiovascular devem fazer parte da rotina assistencial dos pacientes com AR, incluindo o controle rigoroso do processo inflamatório sistêmico (181).

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento da AR é feito enquanto o doente dele se beneficiar. Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, deve-se seguir as recomendações deste Protocolo.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Recomenda-se que o tratamento da AR seja feito em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento, que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e suas famílias. Como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, recomenda-se que o médico

responsável pelo tratamento dos pacientes com AR tenha experiência e seja treinado nesta atividade, devendo ser preferencialmente um reumatologista.

Para a administração dos MMCD biológicos recomenda-se a criação de centros de referência para aplicação, com vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Mar-Apr;52(2):152-74.

2.da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011 May-Jun;51(3):199-219.

3.Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):594-7.

4.Marques-Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.

5.Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011 Sep-Oct;51(5):474-83.

6.Schur P, Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *UpToDate.* Oct, 2012 ed2012.

7.Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jan-Feb;26(1):24-31.

8.Schneider M, Lelgemann M, Baerwald C, Braun J, Hammer M, Kern P, et al. Value of inpatient care in rheumatoid arthritis - An evidence based report. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2004;63(5):402-13.

9.de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health.* 2008 Sep-Oct;11(5):869-77.

10.Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):836-44.

11. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010 May-Jun;50(3):235-48.

12. Venables P, Maini R. Clinical features of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
13. Lehman T. Classification of juvenile arthritis (JRA/JIA). UpToDate. Sept 4, 2012 ed.
14. Helfenstein M, Jr., Halpern AS, Bertolo MB. Investigation on Brazilian clinical practices in rheumatoid arthritis: the Brazilian rheumatoid arthritis clinical practices investigation--BRACTICE. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4 Suppl 1):S1-10.
15. Pincus T, Yazici Y, Sokka T. Are excellent systematic reviews of clinical trials useful for patient care? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(6):294-5.
16. Venables P, Maini R. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
17. Schur P, Matteson EL, Turesson C. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
18. da Mota LM, Santos Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Menard HA, Laurindo IM. Autoantibodies in early rheumatoid arthritis: Brasilia cohort: results of a three-year serial analysis. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Dec;51(6):564-71.
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8.
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
22. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1250-7.
23. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1468-70.
24. Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman AM, Weel AE, Barendregt PJ, et al. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1645-7.
25. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Sep-Oct;50(5):481-3.
26. Jung SJ, Lee SW, Ha YJ, Lee KH, Kang Y, Park MC, et al. Patients with early arthritis who fulfil the 1987 ACR classification criteria for rheumatoid arthritis but not the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):1097-8.
27. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):386-9.
28. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):37-42.

29. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1268-74.
30. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2582-91.
31. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1589-95.
32. Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *UpToDate*. Jun 7, 2011 ed.
33. Lehman AJ. Pauciarticular onset juvenile idiopathic arthritis. *UpToDate*. Apr 23, 2012 ed.
34. Lehman T. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: Management. *UpToDate*. Oct 2, 2012 ed.
35. Lehman AJ. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. *UpToDate*. Jun 20, 2012 ed.
36. Boers M, Van Tuyl LHD, Van Den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests intensive non-biologic combination therapy with step-down prednisolone may also disconnect disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
37. Boers M, van Tuyl L, van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also 'disconnect' disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 15.
38. Schur P, Moreland LW. General principles of management of rheumatoid arthritis. *UpToDate*2012.
39. Robinson PC, Taylor WJ. Decreasing time to treatment in rheumatoid arthritis: Review of delays in presentation, referral and assessment. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;6(2):173-87.
40. Lineker SC, Husted JA. Educational interventions for implementation of arthritis clinical practice guidelines in primary care: Effects on health professional behavior. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(8):1562-9.
41. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):259-64.
42. Silva KN, Mizusaki Imoto A, Almeida GJ, Atallah AN, Peccin MS, Fernandes Moca Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD007648.
43. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):691-8.
44. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(7):1068-84.
45. Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine, Supplement*. 2004(44):87-93.

46. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003688.
47. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, Ernst E, Lewith G, MacPherson H, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Sep;51(9):1707-13.
48. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD005954.
49. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008 Sep;44(3):287-97.
50. Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess.* 2005 Oct;9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.
51. Tuntland H, Kjekken I, Nordheim LV, Falzon L, Jamtvedt G, Hagen KB. Assistive technology for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006729.
52. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20(3):353-9.
53. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van Zanten JJCSV, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: A systematic review. *Rheumatology.* 2008;47(3):239-48.
54. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003114.
55. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD004018.
56. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec 15;47(6):672-85.
57. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar;51(3):519-27.
58. Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Hand Ther.* 2004 Apr-Jun;17(2):174-80.
59. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jul;62(7):984-92.
60. Hurkmans E, Van Der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van Den Ende ECHM. Home-based exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(2).
61. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006853.
62. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009 Dec;30(2):147-58.

63. Conn VS, Hafdahl AR, Minor MA, Nielsen PJ. Physical Activity Interventions Among Adults with Arthritis: Meta-Analysis of Outcomes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008;37(5):307-16.
64. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vliet Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1879-88.
65. Greene B, Lim SS. The role of physical therapy in management of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 2003;52(4).
66. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD004377.
67. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002826.
68. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD003787.
69. Brosseau LU, Pelland LU, Casimiro LY, Robinson VI, Tugwell PE, Wells GE. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003687.
70. Knittle K, Maes S, de Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Oct;62(10):1460-72.
71. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010 Oct;13(4):324-34.
72. Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, van Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1743-52.
73. Jacobs WC, Clement DJ, Wymenga AB. Retention versus sacrifice of the posterior cruciate ligament in total knee replacement for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD004803.
74. Jacobs W, Anderson P, Limbeek J, Wymenga A. Mobile bearing vs fixed bearing prostheses for total knee arthroplasty for post-operative functional status in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003130.
75. Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1249-56.
76. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Dec;47(12):1747-53.
77. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Robinson VA, Tugwell P, et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003788.
78. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1672-83.

79. Haaz S, Bartlett SJ. Yoga for Arthritis: A Scoping Review. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2011;37(1):33-46.
80. Ernst E, Posadzki P. Complementary and alternative medicine for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an overview of systematic reviews. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Dec;15(6):431-7.
81. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD002948.
82. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: Systematic review. *Rheumatology*. 2007;46(11):1648-51.
83. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5):705-13.
84. Christie A, Fongen C. Tai Chi may be safe through ineffective for rheumatoid arthritis: Commentary. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2005;51(4):267.
85. Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD002049.
86. Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD004849.
87. Brien S, Lachance L, Lewith GT. Are the therapeutic effects of homeopathy attributed to the consultation, the homeopathic remedy, or both? A protocol for a future exploratory feasibility trial in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004;10(3):499-502.
88. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000518.
89. Walach H. Homeopathy in rheumatoid arthritis - No evidence for its superiority to placebo. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde*. 2002;9(6):363-5.
90. van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma HJWJ, Jacobs HJWG. Radiation synovectomy with 90yttrium, 186rhenium and 169erbium: A systematic literature review with meta-analyses. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009;27(1):130-9.
91. Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology*. 2007;46(1):16-24.
92. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006400.
93. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.
94. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71 Suppl 2:i2-45.
95. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):995-1003.

96. Hazlewood GS, Barnabe CCM, Tomlinson GA, Marshall D, Bombardier C. The comparative efficacy and toxicity of initial disease-modifying anti-rheumatic drug choices for patients with moderate-severe early rheumatoid arthritis: A bayesian network meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
97. Fitzpatrick R, Buchan S. Optimising methotrexate therapy and reducing total treatment costs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:iii66.
98. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(7):1298-304.
99. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):987-94.
100. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD008495.
101. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b702.
102. Launois R, Le Moine JG, Huynh TMT. Mixed treatment comparison, cost-effectiveness analysis and budget impact model in the treatment of rheumatoid arthritis after failure of conventional DMARD therapy using comprehensive bayesian decision analytical modelling. *Value in Health*. 2012;15(4):A50.
103. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1411-5.
104. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1004-9.
105. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Van Riel PLCM, Dougados M, Strand CV, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: Towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(7 SUPPL. 1):13-20.
106. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD002047.
107. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000957.
108. Miehle W, Tomiak C. Fixed sequential supplementation with folic acid during methotrexate therapy. *Aktuelle Rheumatologie*. 2005;30(4):254-65.
109. Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010;28(5 SUPPL. 61):S102-S9.
110. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000951.

111. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000958.
112. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD000959.
113. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2012;91(1):30-43.
114. Leff L. Emerging new therapies in rheumatoid arthritis: What's next for the patient? *Journal of Infusion Nursing.* 2006;29(6):326-37.
115. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology.* 2012;51(1):60-8.
116. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD007649.
117. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD008341.
118. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. *Comparative Effectiveness Reviews.* 2012 Apr;55.
119. Brodzsky V. Efficacy of the biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: Indirect comparison and meta-regression using Bayes-model. *Orvosi Hetilap.* 2011;152(23):919-28.
120. Pentek M, Gulacsi L, Ersek K, Baji P, Boncz I, Orlewska E, et al. Comparison of recently registered biological drugs with available therapies in rheumatoid arthritis: Methodological issues to consider for meta-analysis. *Value in Health.* 2010;13(7):A303.
121. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007848.
122. Orme ME, Fotheringham I, Mitchell SA, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination therapy for methotrexate-experienced, rheumatoid arthritis patients: Analysis of american college of rheumatology criteria scores 20, 50 and 70. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63(10).
123. Cormier H, Barnette T, Schaeffer T. The risk of serious infection with and without anti-tnf therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63(10).
124. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):976-86.
125. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010 May;37(5):928-31.
126. Mealy NE, Bayes M. Infliximab. *Drugs of the Future.* 2005;30(8):845-6.
127. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2003;17(2):345-63.

128. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct;27(10):1885-97.
129. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD008794.
130. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy.* 2011 Jan;31(1):39-51.
131. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2011;15(14):1-300.
132. Mercer LK, Galloway JB, Low ASL, Watson KD, Lunt M, Dixon WG. The risk of solid cancer in patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis for up to 5 years: Results from the british society for rheumatology biologics register. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63(10).
133. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Current Pharmaceutical Design.* 2012;18(11):1512-8.
134. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007277.
135. Parchamazad P, Ghazvini P, Honeywell M, Treadwell P. Abatacept (CTLA4-Ig, Orencia): An investigational biological compound for the treatment of rheumatoid arthritis. *P and T.* 2005;30(11):633-8+43+69.
136. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD008331.
137. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010 Jun;20(3):222-32.
138. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005121.
139. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000520.
140. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD002048.
141. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001460.
142. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Bae SC, Song GG. Tacrolimus for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2010 Aug;39(4):271-8.
143. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008921.
144. Ichim TE, Zheng X, Suzuki M, Kubo N, Zhang X, Min LR, et al. Antigen-specific therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2008;8(2):191-9.
145. Bijlsma JWJ. Disease control with glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51(SUPPL.4):iv9-iv13.

146. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1010-4.
147. Dernis E, Ruyssen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, 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(5):451-7.
148. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD006356.
149. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD002824.
150. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD000189.
151. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD003789.
152. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewe RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008951.
153. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD008872.
154. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003831.
155. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD008952.
156. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD008886.
157. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD008920.
158. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008922.
159. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD003113.
160. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001083.
161. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD001461.

162. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001157.
163. Li RHW, Gebbie AE, Wong RWS, Ng EHY, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. *Hong Kong Medical Journal.* 2011;17(6):487-91.
164. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception.* 2010;82(1):64-71.
165. Sikora A. Efficacy of vaccination in connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) - Review of the literature. *Central-European Journal of Immunology.* 2004;29(1):35-8.
166. Bermas B. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *UpToDate* 2012.
167. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
168. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1349-56.
169. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW, Jr., Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2012;12:29.
170. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs.* 2010 Dec 1;12(6):367-77.
171. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):67-76.
172. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1518-24.
173. Takken T, Van der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003129.
174. Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD003129.
175. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2001 Apr;35(4):464-71.
176. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):845-53.
177. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug;23(1):34-46.
178. Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, Chen YH, Schillinger D. Systematic review and metaanalysis of patient self-report versus trained assessor joint counts in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2009;36(12):2635-41.
179. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990 Jun;17(6):813-7.

180. Venables P, Maini R. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. UpToDate. Oct, 2012 ed.

181. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):325-31.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Naproxeno, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Metotrexato, Ciclosporina, Leflunomida, Metilprednisolona, Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Abatacepte, Rituximabe e Tocilizumabe.

Eu, _____, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato, ciclosporina, leflunomida, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe indicado(s) para o tratamento da artrite reumatoide.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que:

Fui claramente informado (a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

- prevenção das complicações da doença;
- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): infliximabe, etanercepte, adalimumabe e sulfassalazina (no primeiro trimestre);

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, metilprednisolona, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, golimumabe;

- medicamento classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos) sulfassalazina (no terceiro trimestre);

- medicamentos classificados na gestação como categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente demonstram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais benefícios, sendo o medicamento contraindicado na gestação): leflunomida e metotrexato;

- os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são:

- naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náuseas, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese. Foram relatados também a ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas e dispepsia, púrpura.

- cloroquina/hidroxicloroquina: principais reações adversas incluem as oculares: distúrbios visuais com visão borrada e fotofobia, edema macular, pigmentação anormal, retinopatia, atrofia do disco óptico, escotomas, diminuição da acuidade visual e nistagmo. Outras reações incluem problemas emocionais, dores de cabeça, tonturas, movimentos involuntários, cansaço, branqueamento e queda de cabelos, mudanças da cor da pele e alergias leves a graves, náuseas, vômitos, perda de apetite, desconforto abdominal, diarreia, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), parada na produção de células brancas pela medula óssea (agranulocitose), diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, destruição das células do sangue (hemólise). Reações raras incluem miopatia, paralisia, zumbido, surdez.

- sulfassalazina: dores de cabeça, sensibilidade aumentada aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas.

- ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

- metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de

estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito.

- metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções.

- leflunomida: pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infecções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gases, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato genitourinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipocalemia, diabete melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções, alteração da voz.

- adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe: pode ocasionar reações no local da aplicação como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náuseas, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial até reações mais graves que incluem infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal

- abatacepte e rituximabe: pode ocasionar reações no local da injeção ou reações alérgicas durante ou após a infusão, dor de cabeça, nasofaringite, enjôos e risco aumentado a uma variedade de infecções, como herpes zoster, infecção urinária, gripe, pneumonia, bronquite e infecção localizada. A tuberculose pode ser reativada ou iniciada com o uso do medicamento e aumento de risco para alguns tipos de câncer (abatacepte). O vírus da hepatite B pode ser reativado (rituximabe)

- tocilizumabe: pode ocasionar reações no local da aplicação e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, falta de ar, feridas na boca, aftas, dor abdominal, e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e zóster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicérides)

- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou tuberculose latente, para tratamento apropriado;

- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;

- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste termo de esclarecimento e responsabilidade.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

naproxeno

cloroquina

hidroxicloroquina

sulfassalazina

metotrexato

ciclosporina

leflunomida

metilprednisolona

adalimumabe

certolizumabe pegol

etanercepte

infliximabe

golimumabe

abatacepte

rituximabe

tocilizumabe

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

sim

não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

NOTA 1 - A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

NOTA 2 - A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 – Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

ANEXO 1

ÍNDICES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA (ICAD)

DAS28: *disease activity score, 28 joints* (0,49 a 9,07):

O DAS28 é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação (VHS; velocidade de sedimentação globular – VSG; em mm/h) e (4) escala visual analógica de saúde global, segundo o paciente (EVAp; 0 a 100mm). A fórmula do DAS28 é: $0.56 * \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas}28) + 0.28 * \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas}28) + 0.70 * \ln(\text{VHS}) + 0.014 * \text{EVAp}$.

SDAI: *simplified disease activity score* (0,1 a 86):

O SDAI é um ICAD calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (PCR; 0,1 a 10mg/dl), (4) escala visual analógica de atividade de doença, segundo o paciente (EVAp; 0 a 10cm) e (5) escala visual analógica de atividade de doença, segundo o médico (EVAm; 0 a 10cm).

A fórmula do SDAI é: $\text{dolorosas}28 + \text{edemaciadas}28 + \text{PCR} + \text{EVAp} + \text{EVAm}$.

CDAI: *clinical disease activity score* (0 a 76)

O CDAI é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) escala visual analógica de atividade de doença, segundo o paciente (EVAp; 0 a 10cm) e (4) escala visual analógica de atividade de doença, segundo o médico (EVAm; 0 a 10cm). A fórmula do CDAI é: $\text{dolorosas}28 + \text{edemaciadas}28 + \text{EVAp} + \text{EVAm}$.

ANEXO 2

AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL

HAQ: *health assessment questionnaire* (0 a 3):

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01 Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02 Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?				
03 Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04 Deitar-se e levantar-se da cama?				
05 Cortar um pedaço de carne?				
06 Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
07 Abrir um saco de leite comum?				
08 Caminhar em lugares planos?				
09 Subir cinco degraus?				
10 Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11 Tomar um banho de chuveiro?				
12 Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13 Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14 Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15 Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16 Abrir potes ou vidros de conserva que				

tenham sido previamente abertos?				
17 Abrir e fechar torneiras?				
18 Fazer compras na redondeza onde mora?				
19 Entrar e sair de um ônibus?				
20 Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Avaliação dos escores do HAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente.

		Maior escore
Componente 1 (vestir-se)	Perguntas 1 e 2	
Componente 2 (levantar-se)	Perguntas 3 e 4	
Componente 3 (alimentar-se)	Perguntas 5, 6 e 7	
Componente 4 (caminhar)	Perguntas 8 e 9	
Componente 5 (higiene pessoal)	Perguntas 10, 11 e 12	
Componente 6 (alcançar objetos)	Perguntas 13 e 14	
Componente 7 (apreender objetos)	Perguntas 15, 16 e 17	
Componente 8 (outras atividades)	Perguntas 18, 19 e 20	

A fórmula do HAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.