

BMJ Best Practice

Artrite reumatoide

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	38
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Referências	42
Aviso legal	51

Resumo

- ♦ Uma artrite crônica e erosiva que requer tratamento precoce e agressivo.
- ♦ Diagnosticada clinicamente. Os exames laboratoriais e radiográficos fornecem informações prognósticas mais frequentemente que as informações diagnósticas.
- ♦ O metotrexato é o medicamento base para o tratamento da artrite reumatoide (AR).
- ♦ Os índices de atividade da doença (por exemplo, o índice de atividade da doença baseado em 28 articulações [IAD28], o índice de atividade da doença clínica [IADC], o índice simplificado de atividade de doença [ISAD] e os dados do índice da avaliação de rotina do paciente [RAPID3]) são usados rotineiramente para oferecer o tratamento ideal aos pacientes de AR.

Definição

A artrite reumatoide (AR) é uma condição de inflamação crônica que afeta cerca de 1% da população, tornando-a uma das artrites inflamatórias mais comuns na prática médica.[1] Ela afeta principalmente as pequenas articulações das mãos e dos pés e, se não tratada agressivamente, pode ser a principal causa de incapacitação no trabalho, qualidade de vida diminuída, necessidade de cirurgia de substituição da articulação e mortalidade.[2] O diagnóstico clínico da AR é realizado com exames laboratoriais e radiográficos que ajudam a confirmar o diagnóstico, fornecendo informações prognósticas úteis.

Epidemiologia

A artrite reumatoide (AR) é observada em aproximadamente 1% a 2% de qualquer população na qual ela tenha sido estudada.[5] Os pacientes geralmente têm cerca de 50 anos quando diagnosticados e há uma leve preponderância em mulheres.[1] Em pacientes mais jovens, as mulheres têm uma predominância de 2:1, mas com o aumento da idade a incidência se aproxima de 1:1.

Alguns autores sugeriram que a AR está se tornando mais leve e menos comum, especialmente nos últimos 10 a 15 anos, mas isso ainda está longe de ser conclusivo.[6] Acredita-se que uma das explicações para a incidência e a gravidade decrescentes da AR é a melhora na higiene.[6] Também se sugere que a AR seja uma "nova" doença, já que foi relatada somente após a revolução industrial na Europa.[7] Ela parece ser mais leve em países menos desenvolvidos, aumentando a possibilidade de algum agente novo ambiental mais comum nas nações industrializadas.[8]

Etiologia

A etiologia é desconhecida. No entanto, alguns estudos indicaram possíveis agentes etiológicos:

Genética: a presença de um alelo de classe II do antígeno leucocitário humano (HLA) do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do , o DRw4, é mais comum em pacientes com artrite reumatoide (AR). Esses alelos do HLA codificam para uma sequência compartilhada de aminoácidos chamada de epítipo compartilhado, que pode estar envolvido na patogênese da AR.[9] Mais recentemente, determinadas variantes genéticas de PTPN22 e de outros genes foram identificadas como um fator de risco para AR.[10]

Infecção: infecções têm sido consideradas o fator desencadeante da AR em indivíduos geneticamente suscetíveis, mas nenhum agente infeccioso específico foi identificado até o momento.

Fisiopatologia

O sinóvio inflamado é central na patogênese. O sinóvio mostra uma angiogênese aumentada, hiperplasia celular, influxo de células inflamatórias, alterações na expressão de moléculas de adesão da superfície celular e muitas citocinas.[11] O revestimento sinovial se torna hiperplásico, com infiltração do sub-revestimento com células mononucleares incluindo as células T, células B, macrófagos e plasmócitos. Essa formação de tecido sinovial invasivo localmente é característica e está envolvida na causa das erosões observadas na artrite reumatoide (AR). As citocinas afetam todas as fases do processo inflamatório, e o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas 1 e 6 parecem ser mais abundantes na articulação. Ambos são estimuladores da proliferação, expressão de metaloproteinase, expressão da molécula de adesão e secreção adicional de outras citocinas. Acredita-se que altos níveis de atividade de metaloproteinase

contribuam para a destruição da articulação. A angiogênese está ativa e causa proliferação de novos vasos sanguíneos para suprir o sinóvio hipertrófico. Esse ambiente muito inflamatório, quando não tratado, causa eventual destruição da articulação afetada.

Prevenção primária

Não há medidas preventivas primárias que possam ser usadas para prevenir a artrite reumatoide (AR). Embora seja comum que os pacientes tenham marcadores sorológicos (fator reumatoide, anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos [anti-CCP]) anos antes de desenvolverem a doença,^[12] ^[13] a maioria dos pacientes com esses marcadores não a desenvolve. Portanto, não há tratamento profilático atualmente.

Prevenção secundária

O status de hepatite B e C, o derivado proteico purificado (PPD), o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) ou agentes biológicos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 52 anos apresenta história de dor em ambas as mãos e punhos e inchaço nos dedos nos últimos 2 meses. Ela também observou recentemente uma dor similar nas plantas dos pés. Ela sente dificuldade ao se levantar pela manhã e apresenta rigidez durante horas após acordar. Ela também se queixa de fadiga crescente e da incapacidade de abrir e fechar torneiras ou de usar o teclado no trabalho, sem dor significativa nas mãos. Ela nega ter tido infecções antes ou desde que os sintomas começaram.

Outras apresentações

A artrite reumatoide (AR) pode, às vezes, se manifestar em grandes articulações como joelhos e ombros, mas é menos comum. Há alguma evidência de que o início de AR em pessoas mais velhas pode se manifestar mais frequentemente dessa forma.[3] A AR de início em pessoas mais velhas também foi associada à polimialgia reumática (PMR) e pode representar uma progressão das características clínicas de AR e PMR.[4] Nódulos reumatoides podem ser observados em alguns pacientes com doença muito ativa e muitas articulações envolvidas; esses pacientes também têm uma maior incidência de vasculite reumatoide, apresentando principalmente manifestações na pele, com ulcerações e outras erupções cutâneas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de artrite reumatoide (AR) é realizado com base nas manifestações clínicas da doença. Os exames laboratoriais ou os exames radiográficos são úteis e podem auxiliar na determinação das informações prognósticas, mas não são essenciais para o diagnóstico. Os pacientes são encaminhados a um reumatologista para confirmação do diagnóstico e antes de iniciar um tratamento com medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD). Não se deve perder tempo aguardando que todos os critérios de AR sejam preenchidos antes de iniciar as investigações e os tratamentos. No entanto, ainda há uma boa chance de que a poliartrite indiferenciada com duração <6 semanas diminua espontaneamente. Novos critérios de classificação foram publicados como uma tentativa para diagnosticar a AR mais precocemente na evolução da doença.[14]

Quadro clínico

A maioria dos pacientes está com cerca de 50 anos, sendo a idade média geralmente entre 50 e 55 anos. Os pacientes geralmente apresentam história de dor bilateral e simétrica e inchaço das articulações pequenas das mãos e pés por >6 semanas. A rigidez matinal que dura >1 hora é comumente relatada, mas também pode ser observada em outras doenças inflamatórias. As características extra-articulares, como nódulos reumatoides sobre as superfícies extensoras dos tendões ou envolvimento da pele vasculítica, podem ser observadas, mas são menos comuns.

A deformidade de pescoço de cisne é observada em AR avançada, com danos aos ligamentos e às articulações. Classicamente, há hiper-reflexão interfalangiana distal (IFD) com hiperextensão interfalangiana proximal (IFP). Outra versão similar dessa deformidade é a deformidade em botoeira,

onde há uma flexão IFP com hiperextensão IFD. Essas deformidades não são mais comumente observadas, pois a maioria dos pacientes inicia o tratamento MARMD mais precocemente que no passado.

O desvio ulnar é devido à inflamação das articulações metacarpofalângicas, que causa luxação delas com a distensão dos tendões nas articulações deslocadas. Elas costumam se deslocar em direção à lateral ulnar, por isso o nome.

As manifestações clínicas observadas na doença mais grave incluem pleurite, doença pulmonar intersticial, pericardite e doença ocular inflamatória.

Exames laboratoriais

Quando um diagnóstico clínico é realizado, vários exames laboratoriais são feitos para ajudar a determinar o prognóstico. O fator reumatoide (FR) é positivo em cerca de 60% a 70% dos pacientes com AR. Não é necessário para diagnóstico, mas é útil se estiver presente. Ele deve ser testado na consulta inicial e não precisa ser repetido, se positivo. Quanto mais altos os valores, pior o prognóstico e maior a necessidade de tratamento agressivo.

Os anticorpos antiptéptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) são encontrados em cerca de 70% dos pacientes com AR. Eles podem ser positivos quando a FR for negativa e parecem ter um papel patogênico no desenvolvimento da AR.[15] A positividade para anti-CCP é um marcador prognóstico. Ele não precisa ser medido serialmente, mesmo que costume diminuir com um controle melhor da doença.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) ou os níveis de proteína C-reativa também são geralmente obtidos, pois refletem o nível de inflamação. No entanto, até 40% dos pacientes com AR podem apresentar níveis normais.[16] [17]

Radiografias

As radiografias de linha basal das mãos e pés são obtidas para ajudar no diagnóstico e determinação da gravidade da doença. Os pacientes com erosões na linha basal que também estão dentro de um dos critérios de classificação para AR têm risco de doença grave. O tratamento com MARMD diminui e, em alguns pacientes, interrompe a progressão radiográfica.

Índices de atividade da doença

No momento do diagnóstico, é útil determinar o nível de atividade da doença e se o paciente tem quaisquer fatores sugerindo um prognóstico desfavorável (limitação funcional, doença extra-articular, fator reumatoide positivo, anti-CCP positivo, erosões ósseas na radiografia), pois isso ajuda a determinar o tratamento inicial.

As medidas compostas da doença são oriundas do conjunto de dados centrais do American College of Rheumatology (ACR), o que inclui contagem de articulação sensível à palpação, contagem de articulação edemaciada, status funcional medido por um questionário de avaliação da saúde (HAQ), HAQ multidimensional (QASMD) ou os seus derivados, avaliação global da dor, do paciente e do médico sobre a atividade da doença bem como VHS ou proteína C-reativa como marcador de inflamação.

Quaisquer 3 ou mais dessas medidas combinadas em um índice composto podem ser usadas para o monitoramento da atividade da doença. As medições mais comumente usadas são o Índice de Atividade da Doença (IAD), a versão de contagem de 28 articulações do IAD (IAD28), o índice simplificado de atividade de doença (ISAD), o Índice de Atividade da Doença Clínica (IADC) e os dados de índice da

avaliação de rotina do paciente (RAPID3),[18] [19] [20] sendo todos recomendados pela ACR.[21] Cada medição de atividade da doença tem os seus próprios limiares. Para consistência, prefere-se que a mesma medição de atividade da doença seja usada em todo o manejo do paciente. Os estudos TICORA e BeSt, entre outros, mostraram que, com o monitoramento atento da atividade da doença e o tratamento para se obter um valor-alvo, é possível obter boas respostas com qualquer medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) ou combinação com agentes biológicos.[22] [23] [24]

Fatores de risco

Fortes

predisposição genética

- A história familiar de artrite reumatoide (AR) em pacientes recém-diagnosticados não é incomum.

Fracos

tabagismo

- Vários estudos mostraram possíveis associações do tabagismo à AR. Entretanto, isso ainda não está comprovado.[11]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

artrite simétrica ativa com duração >6 semanas (comum)

- Pode haver evidências de uma possível artrite reumatoide (AR), como exames de sangue positivos ou falta de infecções precipitantes. Ainda há uma boa chance de que a poliartrite indiferenciada com duração <6 semanas diminuirá espontaneamente.

idade entre 50 e 55 anos (comum)

- A maioria dos pacientes tem cerca de 40 e 50 anos; a idade média é geralmente entre 50 e 55 anos. Há casos observados em adolescentes e em pessoas muito idosas, mas o diagnóstico alternativo deve ser pesquisado antes do diagnóstico definitivo de AR.

sexo feminino (comum)

- Mesmo que haja uma leve dominância feminina, a proporção é muito mais próxima a 1:1 à medida que a linha basal aumenta. Geralmente, o sexo feminino ultrapassa o masculino em 2:1.

dor nas articulações (comum)

- As articulações mais comumente afetadas são a metacarpofalângica bilateral, a IFP e a metatarsofalângica. Há dor ao toque e com exercícios de ADM. Punhos, cotovelos e tornozelos também são afetados.

edema na articulação (comum)

- As articulações mais comumente afetadas são a metacarpofalângica bilateral, a IFP e a metatarsofalângica. Há dor ao toque e com exercícios de ADM. Punhos, cotovelos e tornozelos

também são afetados. A contagem de articulação sensível à palpação e edemaciada na AR é uma das medidas de desfecho importantes usadas no tratamento de rotina e estudo clínico randomizado e controlado (ECRC).

Outros fatores de diagnóstico

rigidez matinal (comum)

- Embora a rigidez matinal não seja específica para AR, >1 hora de rigidez matinal é considerada um sinal de doença inflamatória.

deformidade de pescoço de cisne (incomum)

- É observada em AR avançada, com danos aos ligamentos e articulações. Classicamente, há hiperreflexão interfalangiana distal (IFD) com hiperextensão interfalangiana proximal (IFP).

deformidade em botoeira (incomum)

- Tipicamente, há flexão IFP com hiperextensão IFD.

desvio ulnar (incomum)

- É devido à inflamação das articulações metacarpofalângicas, que causa luxação delas com a distensão dos tendões nas articulações deslocadas. Elas costumam se deslocar em direção à lateral ulnar, por isso o nome.

nódulos reumatoides (incomum)

- Observados sobre as superfícies extensoras dos tendões. Sinal de doença muito ativa e menos comumente observado em AR precoce. Com as opções de tratamento atuais, eles são observados com menos frequência.

lesões vasculíticas (incomum)

- A maioria das lesões vasculíticas comuns observadas na AR consiste em erupções cutâneas. Elas são observadas raramente e estão associadas à doença grave.

dor torácica pleurítica (incomum)

- A pleurite ou pericardite pode ocorrer em casos graves.

esclerite e/ou uveíte (incomum)

- A doença ocular inflamatória pode ser observada na AR grave, embora seja uma manifestação incomum. A esclerite e a uveíte são as manifestações mais comuns.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
fator reumatoide (FR) <ul style="list-style-type: none"> Um dos autoanticorpos frequentemente observados em pacientes com artrite reumatoide (AR), mas que pode ser observado em outras doenças como hepatite C, infecções crônicas e outras condições reumatológicas. Aproximadamente 30% dos pacientes de AR apresentam fator reumatoide (FR) negativo.[25] Os valores muito altos (isto é, >100 unidades internacionais) são mais específicos para AR. Entretanto, valores >1000 unidades internacionais não são comuns e devem indicar outras doenças como hepatite C e crioglobulinemia como a causa. 	positivo (60% a 70% dos pacientes)
anticorpo antiptéideo citrulinado cíclico (anti-CCP) <ul style="list-style-type: none"> Positivo em aproximadamente 70% dos pacientes com AR.[26] Útil em pacientes FR negativos, pois pode ser positivo nesses pacientes. Se o FR for positivo, o anti-CCP não parece acrescentar informações importantes, embora seja útil na doença em estágio inicial. 	positivo (70% dos pacientes)
radiografias <ul style="list-style-type: none"> As erosões que iniciam nas margens da articulação, partes do osso não cobertas pela cartilagem, afetam primeiro o osso subcondral e, posteriormente, evoluem para a estenose do espaço articular. As radiografias são realizadas na linha basal e, em seguida, anualmente para monitorar o progresso da doença. Embora sejam o sinal mais patognômico de AR, as erosões são raramente úteis para as decisões de tratamento, pois são observadas na doença tardia; a maioria dos benefícios do tratamento da AR é observada quando o tratamento é iniciado antes do desenvolvimento das erosões. As erosões significam um prognóstico pior. 	erosões

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
índice(s) de atividade da doença <ul style="list-style-type: none"> No momento do diagnóstico, é útil determinar o nível de atividade da doença e se o paciente tem alguns fatores sugerindo um prognóstico desfavorável (limitação funcional, doença extra-articular, fator reumatoide positivo, anti-CCP positivo, erosões ósseas na radiografia), pois isso determinará o tratamento inicial. As medidas compostas da doença são oriundas do conjunto de dados centrais do American College of Rheumatology (ACR), o que inclui contagem de articulação sensível à palpação, contagem de articulação edemaciada, status funcional medido por um questionário de avaliação da saúde (HAQ), HAQ multidimensional (QASMD) ou os seus derivados, avaliação global da dor, do paciente e do médico sobre a atividade da doença bem como velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa como marcador de inflamação. Quaisquer 3 ou mais dessas medidas combinadas em um índice composto podem ser usadas para o monitoramento da atividade da doença. As medições mais comumente usadas são o Índice de Atividade da Doença (IAD), a versão de contagem de 28 articulações do IAD (IAD28), o índice simplificado de atividade de doença (ISAD), o Índice de Atividade da Doença Clínica (IADC) e os dados de índice de avaliação de rotina do paciente (RAPID3),^{[18] [19] [20]} sendo todos recomendados pela ACR.^[21] Cada medição de atividade da doença tem os seus próprios limiares. Para consistência, a mesma medição de atividade da doença é usada em todo o manejo do paciente. Os estudos TICORA e BeSt, entre outros, mostraram que, com o monitoramento atento da atividade da doença e o tratamento para se obter um valor-alvo, é possível obter boas respostas com qualquer medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) ou combinação com agentes biológicos.^{[22] [23] [24]} 	afirmativo(s)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite psoriática (APs)	<ul style="list-style-type: none"> Comumente envolve pequenas articulações das mãos e dos pés, mas é menos frequentemente simétrica. Menos que 5 articulações são comumente afetadas (oligoartrite). Diferente da artrite reumatoide (AR), as articulações interfalangeanas distais (IFD) podem estar envolvidas na artrite psoriática. A psoríase se manifesta em >90% dos pacientes e é incomum em pacientes com AR. 	<ul style="list-style-type: none"> A APs é, na maior parte, soronegativa, mesmo tendo pacientes com baixos níveis de fator reumatoide (FR) diagnosticados com APs devido à presença de psoríase. A biópsia de pele de lesões suspeitas pode evidenciar psoríase, sustentando o diagnóstico.
Artrite infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> A infecção direta de uma articulação é rara, e deve-se urgentemente buscar orientação de um especialista em caso de suspeita. A artrite reativa, quando não há infecção direta na articulação, pode causar artrite simétrica das mãos e dos pés e ser observada após as infecções virais/bacterianas. 	<ul style="list-style-type: none"> A maioria remite em 6 semanas e não deixa efeitos em longo prazo.
Gota	<ul style="list-style-type: none"> Uma pequena porcentagem de pacientes com gota apresenta gota poliarticular e podem mimetizar a AR. Tofos e altos níveis de ácido úrico são específicos para gota e são muito raros na AR. Além disso, as erosões observadas na gota, onde há tofos erodidos no osso, são diferentes das observadas na AR. 	<ul style="list-style-type: none"> O ácido úrico sérico é >416 micromoles/L (>7 mg/dL), cristais de urato do aspirado da articulação ou tofo. O tofo erodindo na articulação da gota é mais destrutivo e maior; as erosões da AR são mais limitadas à interface cartilagem-osso e costumam ser menores.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lúpus eritematoso sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> O LES pode ter poliartrite nas articulações pequenas das mãos e pés como manifestação inicial. A principal diferença é que a artrite do LES é geralmente não deformante. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma ampla variedade de autoanticorpos observados no LES ajudam a diferenciar as duas doenças. O título alto de fator antinuclear (FAN), autoanticorpos de antígeno nuclear extraível (ENA) são raramente observáveis na AR. Em radiografias, as erosões não costumam ser observadas nas articulações de pacientes com LES.
Osteoartrite	<ul style="list-style-type: none"> A prevalência aumenta com a idade. As articulações mais afetadas são os joelhos, o quadril, as mãos e a coluna lombar e cervical. Os pacientes apresentam dor e rigidez nas articulações, que normalmente pioram com atividade física. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias mostram perda do espaço articular, esclerose subcondral e osteófitos.

Critérios de diagnóstico

Critérios de classificação da artrite reumatoide da American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) collaborative initiative 2010^[14]

Qualquer paciente com 6 ou mais pontos após os critérios terem sido aplicados é considerado portador de artrite reumatoide (AR). Antes de os critérios serem aplicados, os pacientes precisam ter pelo menos 1 articulação com sinovite, sendo que outras razões precisam ser descartadas.

Distribuição articular

- 1 grande articulação – 0 ponto
- 2-10 grandes articulações – 1 ponto
- 1-3 articulações pequenas (grandes articulações excluídas) – 2 pontos
- 4-10 articulações pequenas (grandes articulações excluídas) – 3 pontos
- >10 articulações (pelo menos 1 articulação pequena) – 5 pontos.

Sorologia

- Fator reumatoide (FR) negativo e anticorpos de peptídeos citrulinados anticíclicos (anti-CCP) negativos – 0 ponto

FR ou anticorpos anti-CCP positivos e baixos (≤ 3 x o limite máximo normal) – 2 pontos

FR ou anticorpos anti-CCP positivos e altos (> 3 x o limite máximo normal) – 3 pontos.

Duração dos sintomas

- < 6 semanas – 0 ponto
- ≥ 6 semanas – 1 ponto.

Reagentes da fase aguda

- Proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) normais – 0 ponto
- Proteína C-reativa ou VHS anormais – 1 ponto.

A American Rheumatism Association revisou os critérios de 1987 para a classificação de artrite reumatoide[27]

Para fins de classificação, os pacientes são considerados portadores de AR se atenderem a, no mínimo, 4 desses 7 critérios (os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por ≥ 6 semanas):

- Rigidez matinal: duração de ≥ 1 hora, antes da melhora máxima.
- Artrite de 3 ou mais áreas articulares: simultaneamente com edema ou fluido nos tecidos moles, observada por um médico. As 14 áreas possíveis são as articulações interfalângicas proximais (IFP) esquerda ou direita, metacarpofalângicas, punho, cotovelo, joelho, tornozelo e metatarsofalângicas.
- Artrite das mãos: pelo menos 1 área edemaciada em um punho, metacarpofalângica ou interfalângica proximal.
- Artrite simétrica.
- Nódulos reumatoides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares observados por um médico.
- Fator reumatoide sérico.
- Alterações radiográficas: mudanças típicas nas radiografias em incidência pósterio-anterior de mão e punho; deve incluir as erosões ou descalcificações ósseas inequívocas localizadas dentro das articulações afetadas ou na sua adjacência mais evidente.

Abordagem passo a passo do tratamento

Até os anos 80, a abordagem geral para o tratamento da artrite reumatoide (AR) baseava-se na aparência das erosões; os medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) só eram utilizados quando as erosões eram observadas nos raios X. Entretanto, estudos em meados dos anos 80 e início dos anos 90 mostraram que a AR estava associada ao aumento da mortalidade, além da morbidade, e o atraso do tratamento contribuiu bastante para ambos.[28] A abordagem atual ao tratamento pode ser resumida como precoce e agressiva.

Os pacientes podem ser agrupados como tendo doença precoce ou tardia, atividade da doença baixa ou alta e com fatores prognósticos bons ou desfavoráveis (usando as medidas de atividade da doença e marcadores laboratoriais). A maioria dos reumatologistas considera os pacientes no primeiro ano, após os seus sintomas se iniciarem, como pacientes de AR precoce. Entretanto, a doença em estágio inicial também foi descrita como <2 ou 3 anos de sintomas. É importante determinar a duração da doença, pois o tratamento precoce leva a desfechos melhores. A presença de fatores prognósticos desfavoráveis deve alertar o médico sobre a necessidade de uma terapia mais agressiva.

MARMDs

Na prática, os pacientes com atividade de doença leve a moderada geralmente iniciam o uso de um único MARMD. O metotrexato é o MARMD de primeira linha mais comumente utilizado. Outro MARMD de primeira linha comumente usado é a leflunomida. A hidroxicloroquina é considerada um MARMD menos eficaz que os demais. Há dados que sugerem que iniciar a terapia tripla com MARMD com metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina pode ser mais eficaz que iniciar com metotrexato em monoterapia,[29] porém estudos adicionais precisam ser realizados antes de qualquer mudança na prática atual de uso do metotrexato em monoterapia como agente de escolha para iniciar o tratamento da AR.

Se o paciente tiver doença grave (por exemplo, pleurite, pericardite, doença ocular inflamatória) com fatores de diagnóstico desfavoráveis como a positividade para fator reumatoide (FR) e/ou anticorpos de peptídeos citrulinados anticíclicos (anti-CCP) e evidência radiográfica de erosões ósseas na apresentação, uma abordagem mais agressiva à terapia inicial pode ser necessária com o metotrexato associado a agentes biológicos, como um inibidor alfa do fator de necrose tumoral (TNF) ou abatacepte.[30] A monoterapia com metotrexato pode ser tentada primeiramente e um agente biológico deverá ser adicionado somente se necessário.[31] [32] Raramente, um agente biológico pode ser iniciado como monoterapia, mas os benefícios e os riscos devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente antes de iniciar o tratamento.

Os pacientes são geralmente reavaliados em 3 meses ou menos pelo uso da mesma medida composta de atividade de doença empregada durante o diagnóstico. Isso documentará a melhora (ou a falta de) de forma objetiva e determinará a próxima etapa no plano de tratamento. Se após 3 meses do início de um MARMD o paciente não atingir um baixo nível de atividade da doença, definido por qualquer uma das medidas combinadas de atividade da doença, ele poderá responder à terapia tripla, mas não há marcadores que sugiram quais pacientes estariam incluídos neste grupo.

Evidências sugerem que adicionar um agente biológico ao metotrexato é uma opção válida para pacientes que não respondem ao tratamento inicial.[33] [34] Entretanto, há pacientes que respondem bem a combinações mais antigas de MARMD convencional, de modo que a decisão sobre qual combinação deve ser tentada primeiro é feita individualmente.[33] [35] [36] No estudo TEAR, a terapia

tripla com MARMDs foi comparada em um estudo comparativo com metotrexato associado a agente biológico etanercepte, em pacientes com AR precoce e agressiva e com uma resposta inadequada ao metotrexato.[35] O estudo não encontrou diferença significativa na resposta clínica entre o metotrexato associado a etanercepte e a terapia tripla com MARMDs, não considerando se os pacientes receberam o tratamento imediato de combinação ou um complemento ao metotrexato em monoterapia em 24 semanas. Entretanto, os desfechos radiográficos parecem ser mais favoráveis com a terapia combinada biológica.

Se uma combinação dos MARMDs mais convencionais não controlar a doença adequadamente, pode-se tentar a terapia combinada com um agente biológico (inibidor de TNF-alfa, abatacepte ou tocilizumabe) ou tofacitinibe.[30] [37] [38] [39] [40] Foi demonstrado que uma combinação de metotrexato com um inibidor de TNF-alfa é mais efetiva em pacientes com atividade alta da doença que o metotrexato isoladamente ou o inibidor de TNF-alfa isoladamente.[30] [41] [42] [43] Não está claro se outro inibidor de TNF-alfa deve ser experimentado, caso um paciente não responda ao inibidor de TNF-alfa inicial.[44]

Os agentes biológicos etanercepte, adalimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe e rituximabe têm dados de eficácia similares para uso como agentes de primeira linha para o AR.[45]

Os inibidores de TNF-alfa usados para o tratamento da AR incluem etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe.[46] Todos têm eficácia comprovada em estudos controlados com placebo.[47] O etanercepte é uma proteína solúvel de fusão ao receptor TNF que se liga ao TNF-alfa; infliximabe, adalimumabe e golimumabe são anticorpos monoclonais para o TNF-alfa. Adalimumabe e golimumabe são totalmente humanizados, ao passo que o infliximabe é quimérico. O certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpos humanizado recombinante que se liga ao TNF-alfa. Os inibidores de TNF-alfa foram associados a um aumento do risco de tuberculose e outras infecções oportunistas, ao possível aumento do risco de linfoma e a casos muito raros de doença desmielinizante. Uma metanálise de ensaios clínicos avaliando inibidores TNF-alfa em AR revelou que adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe estão associados com um aumento do risco de infecção grave e descontinuação do tratamento em comparação com placebo ou medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMD) convencionais.[48] No entanto, não houve indicação clara se os inibidores TNF-alfa aumentaram o risco de malignidade. Em contrapartida, outra metanálise mostrou que não há aumento do risco de infecção grave e malignidade em pacientes com doença em estágio inicial e que não foram tratados previamente com MARMDs e/ou metotrexato.[49] [50] Efeitos adversos em potencial associados com inibidores do TNF-alfa podem ser minimizados usando uma estratégia de redução/supressão de dose individualizada uma vez que o controle da doença seja estabilizado.

O abatacepte é um modulador de células T com efeito e eficácia similares aos inibidores de TNF-alfa e também pode ser usado se os pacientes apresentarem uma resposta inadequada ao metotrexato.[51] [52] No primeiro estudo comparativo de dois agentes biológicos, o abatacepte ou o adalimumabe administrados por via subcutânea com o metotrexato como base (como aconteceria geralmente na prática clínica) mostraram ter segurança, eficácia e tempo de resposta semelhantes em pacientes com AR ativa que nunca tinham usado agentes biológicos e que apresentaram uma resposta inadequada ao metotrexato.[52] Também pode haver uma função para o uso de abatacepte com metotrexato em pacientes com AR precoce. Um ensaio demonstrou que o tratamento de combinação com abatacepte associado a metotrexato fornece controle da doença eficaz comparado com o metotrexato isolado em pacientes com AR precoce.[53] Também há evidências crescentes demonstrando remissão sustentada com abatacepte após redução de dose ou supressão completa do medicamento.[53] [54]

O tofacitinibe, um novo inibidor oral da Janus quinase (JAK), é um imunomodulador licenciado em alguns países para uso em pacientes com AR que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato.[38] [40] Também há evidências crescentes para seu uso como monoterapia no tratamento da AR.[39] [55]

O rituximabe, um modulador de células B, e o tocilizumabe, o primeiro inibidor da interleucina 6 (IL-6), também foram aprovados para uso no tratamento da AR. Se um paciente não apresentar melhora após o uso da terapia combinada com MARMDs diferentes ou com MARMD e um inibidor de TNF-alfa, abatacepte ou tofacitinibe, então a combinação de MARMD com rituximabe ou tocilizumabe pode ser usada.[56] [57] [58] [59] [60] Há dados sugerindo que a troca para a monoterapia com tocilizumabe pode ser tão eficaz quanto a combinação de tocilizumabe associado a metotrexato em alguns pacientes com AR e resposta inadequada ao metotrexato.[61] Entretanto, mais dados e estudos em longo prazo com populações de pacientes nunca tratados com metotrexato são necessários para confirmar esses achados.

Em relação a pacientes que apresentam surtos maiores de AR, uma estratégia de redução/supressão de dose de agentes biológicos guiada por atividade da doença é não inferior a uma estratégia de nenhuma redução de dose.[62] [63] [64] [65]

As diretrizes atualizadas do American College of Rheumatology (ACR) de 2015 continuam a recomendar o monitoramento da atividade da doença como uma parte integral do manejo de AR e também sugerem o uso dos inibidores de TNF-alfa, abatacepte e rituximabe como agentes biológicos de primeira linha, após uma resposta inadequada com metotrexato.[66]

O status de hepatite B e C, o derivado proteico purificado (PPD), o hemograma completo e os testes da função hepática (TFHs) precisam ser verificados antes da introdução de MARMDs ou agentes biológicos.

Corticosteroides

Os corticosteroides são comumente usados em combinação com um MARMD de primeira linha, principalmente para pacientes com AR precoce e para pacientes com surtos da doença.[67] Além de agirem mais rapidamente que o metotrexato e a maior parte dos MARMDs, os corticosteroides também apresentam alguns efeitos modificadores da doença e, portanto, contribuem para o controle geral desta.[22] [68] [69] [70] [71] [72] [73] Se os corticosteroides forem fornecidos diariamente, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D e a avaliação anual a semestral da densidade óssea. O tratamento geralmente envolve uma dose oral diária baixa de prednisolona; doses >10 mg raramente são necessárias. No entanto, há evidências que sugerem que prednisolona em doses altas ou moderadas ajustadas para uma dose menor é eficaz na indução de remissão quando combinada com metotrexato em pacientes com AR precoce e marcadores de prognósticos desfavoráveis.[74] Corticosteroides em altas doses podem ser necessários para o tratamento do envolvimento extra-articular grave, como vasculite e ocular. Uma formulação de liberação retardada de baixa dose de prednisolona oral (quando disponível) pode agir na AR, conforme mostrado em um estudo randomizado e controlado por placebo, para oferecer melhoras relativas e rápidas nos sinais e sintomas de AR, quando usada como adjuvante aos MARMDs.[75]

Os pacientes também podem ser tratados com corticosteroides intramusculares, conforme a necessidade, em associação com terapia com MARMD, especialmente no início da doença, quando os MARMDs ainda não fazem efeito e o alívio mais rápido dos sintomas pode ser desejado.

As injeções de corticosteroides intra-articulares, em conjunto com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), são usadas para controlar articulações individuais inflamadas e agudização da atividade da doença.

Pacientes gestantes

Os sintomas de AR geralmente diminuem durante a gestação.[76] Isso é útil, pois a maioria dos medicamentos não pode ser usada quando a paciente estiver planejando engravidar ou durante a gestação. Os corticosteroides são considerados a opção mais segura para pacientes que planejam engravidar ou que estejam grávidas, apesar de a sulfassalazina ou a hidroxicloroquina também poderem ser usadas.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
atividade da doença leve ou moderada à manifestação inicial: não gestante/planejando gestação		
1a	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)	
adjunto	corticosteroides	
adjunto	anti-inflamatório não esteroidal (AINE)	
alta atividade da doença na manifestação inicial: não gestante/ planejando gestação		
1a	metotrexato	
adjunto	agente biológico ou tofacitinibe	
adjunto	corticosteroides	
adjunto	anti-inflamatório não esteroidal (AINE)	
planejando gestação ou gestante		
1a	corticosteroide, sulfassalazina ou hidroxicloroquina	

Em curso (resumo)	
falha em alcançar uma atividade de doença baixa após 3 meses de terapia: não gestante/planejando gestação	

Em curso		(resumo)
<div> <div></div> <div>com exacerbação aguda da atividade da doença</div> </div>	1a	terapia de medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) combinada
	2a	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
	mais	agente biológico ou tofacitinibe
	adjunto	corticosteroides
	adjunto	anti-inflamatório não esteroidal (AINE)

Opções de tratamento

Agudo

atividade da doença leve ou moderada à manifestação inicial: não gestante/planejando gestação

1a medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Opções primárias

» **metotrexato**: 7.5 a 25 mg por via oral/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia da semana
O ácido fólico também pode ser iniciado com o metotrexato como uma medida profilática. In patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, do folic acid and folinic acid reduce side effects?

OU

» **leflunomida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias inicialmente, seguidos por 10-20 mg uma vez ao dia

» Os pacientes com atividade de doença leve a moderada geralmente iniciam o tratamento com um único medicamento antirreumático modificador de doença MARMD. O metotrexato é o MARMD de primeira linha mais comumente utilizado. Outro MARMD de primeira linha comumente usado é a leflunomida.

» O status de hepatite B e C, o derivado proteico purificado (PPD), o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos MARMDs.

adjunto corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **acetato de metilprednisolona**: 40-80 mg/dose por via intra-articular a cada 1-5 semanas

OU

Agudo

» **fosfato sódico de dexametasona:** 0.2 a 6 mg/dose por via intra-articular a cada 3-5 dias ou a cada 2-3 semanas

» Usados comumente em pacientes com artrite reumatoide (AR), combinados com um MARMD de primeira linha, principalmente para pacientes com AR precoce e como manejo de ataques agudos da atividade da doença.[67] Os corticosteroides também apresentam alguns efeitos modificadores da doença e, portanto, contribuem para o controle geral desta.[22] [68] [69] [70] [71] [72] [73]

» O tratamento geralmente envolve uma dose oral diária baixa de prednisolona (≤ 5 mg); doses >10 mg raramente são necessárias. No entanto, há evidências que sugerem que prednisolona em doses altas ou moderadas ajustadas para uma dose menor é eficaz na indução de remissão quando combinada com metotrexato em pacientes com AR precoce e marcadores de prognósticos desfavoráveis.[74] Corticosteroides em altas doses podem ser necessários para o tratamento do envolvimento extra-articular grave, como vasculite e ocular. Uma formulação de liberação retardada de prednisolona oral pode agir na AR, conforme mostrado em um estudo randomizado e controlado por placebo, para oferecer melhoras relativas e rápidas nos sinais e sintomas de AR, quando usada como adjuvante aos MARMDs. [75]

» Se fornecidos diariamente, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D e a avaliação anual a semestral da densidade óssea.

» Os pacientes também podem ser tratados com corticosteroides intramusculares, conforme a necessidade, em associação com terapia com MARMD, especialmente no início da doença, quando os MARMDs ainda não fazem efeito e o alívio mais rápido dos sintomas pode ser desejado.

» As injeções de corticosteroides intra-articulares são usadas para controlar articulações individuais inflamadas e agudização da atividade da doença. A dose e a frequência da injeção intra-articular variam de acordo com o local da injeção.

adjunto anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Opções primárias

Agudo

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 3200 mg/dia

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

» Qualquer medicamento AINE pode ser usado.

» A menor dose eficaz deve ser usada. Os AINEs devem ser ingeridos com alimentos para minimizar o risco de eventos gastrointestinais (gastrite, úlcera, sangramento gastrointestinal). A terapia preventiva apropriada deve ser fornecida quando necessário (por exemplo, inibidores da bomba de prótons).

alta atividade da doença na manifestação inicial: não gestante/ planejando gestação

1a

metotrexato

Opções primárias

» **metotrexato**: 7.5 a 25 mg por via oral/ intramuscular uma vez por semana no mesmo dia da semana
O ácido fólico também pode ser iniciado com o metotrexato como uma medida profilática. In patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, do folic acid and folinic acid reduce side effects?

» Se o paciente tiver doença grave (por exemplo, pleurite, doença pulmonar intersticial, pericardite, doença ocular inflamatória) com fatores prognósticos desfavoráveis, como a positividade para fator reumatoide (FR) e/ou anticorpos de peptídeos citrulinados anticíclicos (anti-CCP) e evidência radiográfica de erosões ósseas na apresentação, uma abordagem mais agressiva à terapia inicial pode ser

Agudo

necessária com a adição de agentes biológicos (fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa] ou abatacepte).^[30]

» Entretanto, muitos médicos ainda tentarão a monoterapia primeiro e o agente biológico será adicionado somente se necessário.

» O status de hepatite B e C, o PPD, o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos MARMDs.

adjunto agente biológico ou tofacitinibe

Opções primárias

» **etanercepte**: 50 mg por via subcutânea uma vez por semana; ou 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana

OU

» **infliximabe**: 3 mg/kg por via intravenosa em dose única administrada nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **adalimumabe**: 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

OU

» **abatacepte**: peso corporal <60 kg: 500 mg por via intravenosa a cada 4 semanas; peso corporal de 60-100 kg: 750 mg por via intravenosa a cada 4 semanas; peso corporal >100 kg: 1000 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **certolizumabe pegol**: 400 mg por via subcutânea como dose inicial, repetir em 2 e 4 semanas após a dose inicial, seguidos por 200 mg a cada 2 semanas

OU

» **golimumabe**: 50 mg por via subcutânea uma vez ao mês

OU

Agudo

» **rituximabe**: 1000 mg por via intravenosa no dia 1 e no dia 15; consulte um especialista para obter orientação sobre ciclos subsequentes

OU

» **tocilizumabe**: 4-8 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas, máximo de 800 mg/dose; peso corporal <100 kg: 162 mg por via subcutânea em semanas alternadas inicialmente, aumentar para uma vez por semana de acordo com a resposta, ou peso corporal ≥100 kg: 162 mg por via subcutânea uma vez por semana

OU

» **tofacitinibe**: 5 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 11 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia; pode ser necessária uma redução da dose em pacientes que tomam determinadas medicações

» Se o paciente tiver doença grave com fatores prognósticos desfavoráveis, como a positividade para FR e/ou anticorpos anti-CCP e evidência radiográfica de erosões ósseas na apresentação, uma abordagem mais agressiva à terapia inicial pode ser necessária com a adição de agentes biológicos (TNF-alfa ou abatacepte).^[30]

» Foi demonstrado que uma combinação de metotrexato com um inibidor de TNF-alfa é mais efetiva em pacientes com atividade alta da doença que o metotrexato isoladamente ou o inibidor de TNF-alfa isoladamente.^{[30] [41] [42] [43]} Não está claro se outro inibidor de TNF-alfa deve ser experimentado, caso um paciente não responda ao inibidor de TNF-alfa inicial.^[44]

» Os inibidores de TNF-alfa usados para o tratamento da AR incluem etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe.^[42] O etanercepte é uma proteína solúvel de fusão ao receptor TNF que se liga ao TNF-alfa; infliximabe, adalimumabe e golimumabe são anticorpos monoclonais para o TNF-alfa. Adalimumabe e golimumabe são totalmente humanizados, ao passo que o infliximabe é quimérico. O certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpos humanizado recombinante que se liga ao TNF-alfa. Os inibidores de TNF-alfa foram associados a um aumento do risco de tuberculose e outras

Agudo

infecções oportunistas, ao possível aumento do risco de linfoma e a casos muito raros de doença desmielinizante. Efeitos adversos em potencial associados com inibidores do TNF-alfa podem ser minimizados usando uma estratégia de redução/supressão de dose individualizada uma vez que o controle da doença seja estabilizado. Um pequeno estudo aberto demonstrou que a redução/supressão de dose guiada por atividade da doença de adalimumabe ou etanercepte em pacientes com AR não foi inferior a nenhuma redução de dose com relação a pacientes apresentando surtos maiores.[62]

» O abatacepte é um modulador de células T considerado do mesmo nível que o inibidor do TNF-alfa e pode ser usado se os pacientes apresentarem uma resposta inadequada ao metotrexato.[51] No primeiro estudo comparativo de dois agentes biológicos, o abatacepte ou o adalimumabe administrado com o metotrexato como base mostrou ter segurança, eficácia e tempo de resposta similares em pacientes com AR ativa que nunca tinham usado agentes biológicos e que apresentaram uma resposta inadequada ao metotrexato.[52] Também pode haver uma função para o uso de abatacepte com metotrexato em pacientes com AR precoce. Um ensaio demonstrou que o tratamento de combinação com abatacepte associado a metotrexato fornece controle da doença eficaz comparado com o metotrexato isolado em pacientes com AR precoce.[53] Também há evidências crescentes demonstrando remissão sustentada com abatacepte após redução de dose ou supressão completa do medicamento.[53] [54]

» O rituximabe, um modulador de células B, e o tocilizumabe, o primeiro inibidor da interleucina 6 (IL-6), também foram aprovados para uso no tratamento da AR. Se um paciente não apresentar melhora após o uso da terapia combinada com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) diferentes ou com MARMD e um inibidor de TNF-alfa, abatacepte ou tofacitinibe, então a combinação de MARMD com rituximabe ou tocilizumabe pode ser usada.[56] [57] [58] [59] [60]

» O status de hepatite B e C, o PPD, o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos agentes biológicos.

» O tofacitinibe, um inibidor oral da Janus quinase (JAK), é um imunomodulador licenciado

Agudo

em alguns países para uso em pacientes com AR que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato.[38] [40] Também há evidências crescentes para seu uso como monoterapia no tratamento da AR.[39] [55]

» O tofacitinibe não deve ser fornecido com MARMDs biológicos ou imunossuppressores potentes (por exemplo, azatioprina e ciclosporina) ou concomitantemente com vacinas vivas. Ele não deve ser usado durante uma infecção ativa. A tuberculose latente deve ser verificada antes do início do tratamento e monitorada durante o tratamento, mesmo se o teste inicial for negativo. O tofacitinibe não é recomendado para pessoas com comprometimento hepático grave e para pacientes com risco de perfurações gastrointestinais. O monitoramento laboratorial é recomendado devido às possíveis alterações nos linfócitos, neutrófilos, hemoglobina, enzimas hepáticas e lipídios.

adjunto corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **acetato de metilprednisolona**: 40-80 mg/dose por via intra-articular a cada 1-5 semanas

OU

» **fosfato sódico de dexametasona**: 0.2 a 6 mg/dose por via intra-articular a cada 3-5 dias ou a cada 2-3 semanas

» Usados comumente em pacientes com AR, combinados com um MARMD de primeira linha, principalmente para pacientes com doença em estágio inicial ou aqueles com ataques agudos da atividade da doença.[67] Os corticosteroides também apresentam alguns efeitos modificadores da doença e, portanto, contribuem para o controle geral desta.[22] [68] [69] [70] [71] [72] [73]

» O tratamento geralmente envolve uma dose oral diária baixa de prednisolona (≤ 5 mg); doses >10 mg raramente são necessárias. No entanto, há evidências que sugerem que prednisolona em doses altas ou moderadas ajustadas para uma dose menor é eficaz na indução de

Agudo

remissão quando combinada com metotrexato em pacientes com AR precoce e marcadores de prognósticos desfavoráveis.[74] Corticosteroides em altas doses podem ser necessários para o tratamento do envolvimento extra-articular grave, como vasculite e ocular. Uma formulação de liberação retardada de prednisolona oral pode agir na AR, conforme mostrado em um estudo randomizado e controlado por placebo, para oferecer melhoras relativas e rápidas nos sinais e sintomas de AR, quando usada como adjuvante aos MARMDs.[75]

» Se fornecidos diariamente, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D e a avaliação anual a semestral da densidade óssea.

» Os pacientes também podem ser tratados com corticosteroides intramusculares, conforme a necessidade, em associação com terapia com MARMD, especialmente no início da doença, quando os MARMDs ainda não fazem efeito e o alívio mais rápido dos sintomas pode ser desejado.

» As injeções de corticosteroides intra-articulares são usadas para controlar articulações individuais inflamadas e agudização da atividade da doença. A dose e a frequência da injeção intra-articular variam de acordo com o local da injeção.

adjunto anti-inflamatório não esteroide (AINE)

Opções primárias

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 3200 mg/dia

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

Agudo

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

» Qualquer medicamento AINE pode ser usado.

» A menor dose eficaz deve ser usada. Os AINEs devem ser ingeridos com alimentos para minimizar o risco de eventos gastrointestinais (gastrite, úlcera, sangramento gastrointestinal). A terapia preventiva apropriada deve ser fornecida quando necessário (por exemplo, inibidores da bomba de prótons).

planejando gestação ou gestante

1a corticosteroide, sulfassalazina ou hidroxicloroquina

Opções primárias

» **prednisolona**: 1-10 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **sulfassalazina**: 0.5 a 1 g/dia por via oral (com revestimento entérico) por 7 dias inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 2 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **hidroxicloroquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Os sintomas de AR geralmente diminuem durante a gestação.[76] Isso é útil, pois a maioria dos medicamentos não pode ser usada quando a paciente estiver planejando engravidar ou durante a gestação.

» Os corticosteroides são considerados a opção mais segura para pacientes que planejam engravidar, apesar de a sulfassalazina e a hidroxicloroquina também poderem ser usadas.

» O hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser avaliados antes de iniciar a sulfassalazina ou a hidroxicloroquina e devem ser monitorados a cada 4-8 semanas no início do tratamento. Quando o paciente estiver em uma dose estável, deve ser avaliado a cada 3-4 meses.

Em curso

falha em alcançar uma atividade de doença baixa após 3 meses de terapia: não gestante/planejando gestação

1a terapia de medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) combinada

Opções primárias

escolha de 3 dos seguintes agentes

» **metotrexato**: 7.5 a 25 mg por via oral/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia da semana
O ácido fólico também pode ser iniciado com o metotrexato como uma medida profilática. In patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, do folic acid and folinic acid reduce side effects?

-e/ou-

» **sulfassalazina**: 0.5 a 1 g/dia por via oral (com revestimento entérico) por 7 dias inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 2 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-e/ou-

» **leflunomida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias inicialmente, seguidos por 10-20 mg uma vez ao dia

-e/ou-

» **hidroxicloroquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes são reavaliados em 3 meses ou menos através da mesma medida composta de atividade de doença usada durante o diagnóstico. Isso documentará a melhora (ou a falta de) de forma objetiva e determinará a próxima etapa no plano de tratamento. Se o paciente não tiver atingido um nível de atividade baixa da doença, definido por qualquer uma das medidas das atividades combinadas da doença, após 3 meses do início de um medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD), pode-se também tentar a terapia tripla com MARMD. Uma pequena minoria de pacientes pode responder à terapia tripla, mas não há marcadores para sugerir quais pacientes estão nesse grupo.

2a medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Opções primárias

Em curso

» **metotrexato**: 7.5 a 25 mg por via oral/ intramuscular uma vez por semana no mesmo dia da semana
O ácido fólico também pode ser iniciado com o metotrexato como uma medida profilática. In patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, do folic acid and folinic acid reduce side effects?

OU

» **sulfassalazina**: 0.5 a 1 g/dia por via oral (com revestimento entérico) por 7 dias inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 2 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **leflunomida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias inicialmente, seguidos por 10-20 mg uma vez ao dia

OU

» **hidroxicloroquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Se uma combinação dos MARMDs mais convencionais não controlar a doença adequadamente, a terapia combinada com um agente biológico (inibidor de TNF-alfa ou abatacepte) pode ser testada.[30]

mais agente biológico ou tofacitinibe

Opções primárias

» **etanercepte**: 50 mg por via subcutânea uma vez por semana; ou 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana

OU

» **infliximabe**: 3 mg/kg por via intravenosa em dose única administrada nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **adalimumabe**: 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

OU

Em curso

» **abatacepte**: peso corporal <60 kg: 500 mg por via intravenosa a cada 4 semanas; peso corporal de 60-100 kg: 750 mg por via intravenosa a cada 4 semanas; peso corporal >100 kg: 1000 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **certolizumabe pegol**: 400 mg por via subcutânea como dose inicial, repetir em 2 e 4 semanas após a dose inicial, seguidos por 200 mg a cada 2 semanas

OU

» **golimumabe**: 50 mg por via subcutânea uma vez ao mês

OU

» **rituximabe**: 1000 mg por via intravenosa no dia 1 e no dia 15; consulte um especialista para obter orientação sobre ciclos subsequentes

OU

» **tocilizumabe**: 4-8 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas, máximo de 800 mg/dose; peso corporal <100 kg: 162 mg por via subcutânea em semanas alternadas inicialmente, aumentar para uma vez por semana de acordo com a resposta, ou peso corporal ≥100 kg: 162 mg por via subcutânea uma vez por semana

OU

» **tofacitinibe**: 5 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 11 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia; pode ser necessária uma redução da dose em pacientes que tomam determinadas medicações

» Os inibidores de TNF-alfa usados para o tratamento da AR incluem etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe.^[42] O etanercepte é uma proteína solúvel de fusão ao receptor TNF que se liga ao TNF-alfa; infliximabe, adalimumabe e golimumabe são anticorpos monoclonais para o TNF-alfa. Adalimumabe e golimumabe são totalmente humanizados, ao passo que o

Em curso

infliximabe é quimérico. O certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpos humanizado recombinante que se liga ao TNF-alfa. Os inibidores de TNF-alfa foram associados a um aumento do risco de tuberculose e outras infecções oportunistas, ao possível aumento do risco de linfoma e a casos muito raros de doença desmielinizante. Efeitos adversos em potencial associados com inibidores do TNF-alfa podem ser minimizados usando uma estratégia de redução/supressão de dose individualizada uma vez que o controle da doença seja estabilizado. Um pequeno estudo aberto demonstrou que a redução/supressão de dose guiada por atividade da doença de adalimumabe ou etanercepte em pacientes com AR não foi inferior a nenhuma redução de dose com relação a pacientes apresentando surtos maiores.[62]

» O abatacepte é um modulador de células T do mesmo nível que o inibidor de TNF-alfa.[51] No primeiro estudo comparativo de dois agentes biológicos, o abatacepte ou o adalimumabe administrado com o metotrexato como base mostrou ter segurança, eficácia e tempo de resposta similares em pacientes com AR ativa que nunca tinham usado agentes biológicos e que apresentaram uma resposta inadequada ao metotrexato.[52] Também há evidências crescentes demonstrando remissão sustentada com abatacepte após redução de dose ou supressão completa do medicamento.[53] [54]

» O rituximabe, um modulador de células B, e o tocilizumabe, o primeiro inibidor da interleucina 6 (IL-6), também foram aprovados para uso no tratamento da AR. Se um paciente não apresentar melhora após o uso da terapia combinada com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) diferentes ou com MARMD e um inibidor de TNF-alfa ou abatacepte, então a combinação de MARMD com rituximabe ou tocilizumabe é usada.[56] [57] [58] [59] [60]

» O status de hepatite B e C, o PPD, o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos agentes biológicos.

» O tofacitinibe, um inibidor oral da Janus quinase (JAK), é um imunomodulador licenciado em alguns países para uso em pacientes com AR que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato.[38] [40] Também há evidências crescentes para seu uso como monoterapia no tratamento da AR.[39] [55]

Em curso

■ com exacerbação aguda da atividade da doença

adjunto

» O tofacitinibe não deve ser fornecido com MARMDs biológicos ou imunossuppressores potentes (por exemplo, azatioprina e ciclosporina) ou concomitantemente com vacinas vivas. Ele não deve ser usado durante uma infecção ativa. A tuberculose latente deve ser verificada antes do início do tratamento e monitorada durante o tratamento, mesmo se o teste inicial for negativo. O tofacitinibe não é recomendado para pessoas com comprometimento hepático grave e para pacientes com risco de perfurações gastrointestinais. O monitoramento laboratorial é recomendado devido às possíveis alterações nos linfócitos, neutrófilos, hemoglobina, enzimas hepáticas e lipídios.

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **acetato de metilprednisolona**: 40-80 mg/dose por via intra-articular a cada 1-5 semanas

OU

» **fosfato sódico de dexametasona**: 0.2 a 6 mg/dose por via intra-articular a cada 3-5 dias ou a cada 2-3 semanas

» Embora o papel dos corticosteroides na AR seja controverso, eles são usados comumente em pacientes com AR, combinados com outras terapias, para o manejo de exacerbação aguda da atividade da doença. Os corticosteroides também apresentam alguns efeitos modificadores da doença e, portanto, contribuem para o controle geral desta.^{[22] [68] [69] [70] [71]} Se fornecidos diariamente, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D e a avaliação anual a semestral da densidade óssea.

» Os pacientes também podem ser tratados com corticosteroides intramusculares, conforme a necessidade, em associação com terapia com o MARMD, especialmente no início da doença, quando os MARMDs ainda não fazem efeito e o alívio mais rápido dos sintomas pode ser desejado.

Em curso

» As injeções de corticosteroides intra-articulares são usadas para controlar articulações individuais inflamadas e agudização da atividade da doença. A dose e a frequência da injeção intra-articular variam de acordo com o local da injeção.

adjunto anti-inflamatório não esteroidal (AINE)**Opções primárias**

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 3200 mg/dia

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

» Qualquer medicamento AINE pode ser usado.

» A menor dose eficaz deve ser usada. Os AINEs devem ser ingeridos com alimentos para minimizar o risco de eventos gastrointestinais (gastrite, úlcera, sangramento gastrointestinal). A terapia preventiva apropriada deve ser fornecida quando necessário (por exemplo, inibidores da bomba de prótons).

Novidades

Sarilumabe

O sarilumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao receptor da interleucina 6 (IL-6). Ele age bloqueando a sinalização mediada pelo receptor da IL-6, que contribui para a inflamação na artrite reumatoide (AR). O medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso em adultos com AR que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores de doença, como metotrexato.[77] [78]

Baricitinibe

O baricitinibe é um inibidor de Janus quinase (JAK) que bloqueia JAK-1 e JAK-2. Foi licenciado em alguns países como terapia de segunda linha para artrite reumatoide em adultos.[79] [80] [81] [82] A FDA protelou a aprovação desse medicamento nos EUA nesse estágio. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou uma orientação sobre o baricitinibe recomendando-o como uma opção: em pacientes com doença grave (mais de 5.1 na versão de contagem de 28 articulações do Índice de Atividade da Doença)[18] nos quais a doença não apresentou resposta adequada ao tratamento intensivo com MARMDs convencionais; e em pacientes com doença grave que não apresentaram resposta adequada a outros MARMDs, inclusive pelo menos um medicamento antirreumático modificador de doença biológico (MARMDb) e o rituximabe.[83]

Recomendações

Monitoramento

É essencial o monitoramento cuidadoso da atividade da doença e dos eventos adversos relacionados aos múltiplos medicamentos que os pacientes tomam.

O status de hepatite B e C, o PPD, o hemograma completo e os testes da função hepática precisam ser verificados antes da introdução dos MARMDs. O monitoramento laboratorial para anormalidades de hemograma completo e teste da função hepática é realizado a cada 4 a 8 semanas no início do tratamento. Quando o paciente estiver em uma dose estável, deve ser avaliado a cada 3 a 4 meses.^[92]^[93]

A atividade da doença e a resposta à terapia são monitoradas por qualquer um dos índices compostos disponíveis. Eles incluem o Índice de Atividade da Doença (IAD) e seus derivados, o questionário de avaliação da saúde (HAQ) e seus derivados, os dados de índice da avaliação de rotina do paciente (RAPID3), o índice simplificado de atividade de doença (ISAD) e o índice de atividade de doença clínica (IADC).^[86] ^[87] ^[88] Entretanto, esses índices não são comumente usados no tratamento de rotina e são um dos aspectos importantes do manejo que precisam melhorar nos cuidados de reumatologia.

O American College of Rheumatology (ACR) Working Group recomendou os seguintes índices para a medição da atividade da doença nos pacientes com artrite reumatoide (AR): a versão de contagem de 28 articulações de IAD (IAD28), IADC, ISAD, escala de atividade do paciente (PAS) e RAPID3. Esses índices parecem se manifestar de modo similar nos pacientes com AR.^[21]

Instruções ao paciente

Os pacientes precisam entender que o tratamento não deve ser interrompido nem reduzido sem que procurem aconselhamento médico, mesmo que os sintomas tenham melhorado bastante ou pareçam estar em remissão. Alguns pacientes podem se beneficiar de grupos de apoio.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
incapacidade no trabalho	longo prazo	alta
Desfecho significativo em longo prazo de AR, se não tratada adequadamente. Em uma revisão que avalia o uso de agentes biológicos em pacientes com AR, quase todos os estudos mostraram resultados positivos na participação em trabalhos pagos. ^[91]		
aumento de cirurgia de artroplastia de articulação	longo prazo	alta
Desfecho significativo em longo prazo de AR, se não tratada adequadamente.		
aumento de doença arterial coronariana	longo prazo	alta
A AR é um fator de risco por si só, além dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais.		
aumento da mortalidade	longo prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
A AR não tratada causa, em média, uma redução de 8 a 10 anos na expectativa de vida.		
Síndrome de Felty	longo prazo	baixa
<p>É uma complicação de artrite reumatoide (AR) de longa duração. É definida pela presença de 3 condições: AR, esplenomegalia e contagem anormal de leucócitos.</p> <p>Ela afeta <1% dos pacientes com AR.</p>		
síndrome do túnel do carpo (STC)	variável	média
<p>AR pode estar associada ao desenvolvimento de STC. Foram reportadas taxas de até 29% (mas elas geralmente são de 10% a 20%). Presume-se que o principal mecanismo se deva a um estreitamento do túnel do carpo devido ao espessamento sinovial da articulação do punho e das bainhas dos tendões.^[89]^[90]</p>		
toxicidade hepática relacionada ao metotrexato e envolvimento pulmonar	variável	baixa
A dose é ajustada ou o tratamento é descontinuado.		
infecções relacionadas ao inibidor de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)	variável	baixa
<p>O tratamento deve ser interrompido enquanto a infecção estiver sendo tratada. Se for grave, deve ser considerada a descontinuação do inibidor de TNF-alfa. Episódios repetidos também devem ser considerados em relação à descontinuação. Essa complicação pode ocorrer em qualquer momento, mas é mais comum nos primeiros 6 meses após o início do tratamento.^[86] Um estudo mostrou que não há aumento do risco de infecção grave e malignidade quando os pacientes têm doença em estágio inicial e não foram tratados previamente com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) e/ou metotrexato.^[49]</p>		
malignidades relacionadas ao inibidor de TNF-alfa	variável	baixa
<p>Caso ocorra, o tratamento deve ser descontinuado. Essa complicação pode ocorrer em qualquer momento, mas é mais comum no início do tratamento.^[87] ^[88] Um estudo mostrou que não há aumento do risco de infecção grave e malignidade quando os pacientes têm doença em estágio inicial e não foram tratados previamente com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) e/ou metotrexato.^[49]</p>		

Prognóstico

Os pacientes com artrite reumatoide (AR) tratados agressiva e precocemente têm um bom prognóstico, sendo que a maioria alcança um controle adequado da doença.^[24] Se houver um atraso no início do tratamento, ou se a doença permanecer não tratada, muitos pacientes ficam incapacitados em 10 anos.^[84] Não tratada, a AR também está associada a uma maior mortalidade prematura, mais comumente devida a doença arterial coronariana. Ataques agudos da doença são comuns, mesmo em pacientes bem controlados com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs), e, geralmente,

as medidas temporárias como corticosteroides orais são adequadas. Para pacientes em remissão ou com baixa atividade da doença que estejam tomando MARMDs biológicos, estudos sugerem que a descontinuação do uso de MARMDs biológicos causa aumento do risco de perder a remissão ou a baixa atividade da doença e aumento do risco de progressão radiográfica.[85] A redução gradual dos MARMDs biológicos não aumenta o risco de perder a baixa atividade da doença nem de progressão radiográfica, mas aumenta o risco de perda da remissão.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Rheumatoid arthritis in adults: management

Publicado por: National Institute of Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Rheumatoid arthritis in adults: management

Publicado por: National Institute of Health and Clinical Excellence

Última publicação em:
2018

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2017

BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs

Publicado por: British Society for Rheumatology; British Health Professionals in Rheumatology Standards

Última publicação em:
2017

Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis

Publicado por: National institute of Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Evidence-based recommendations on tofacitinib (Xeljanz) for treating moderate to severe rheumatoid arthritis in adults

Publicado por: National institute of Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis

Publicado por: National Institute of Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Europa

2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2016

Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2012

Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Total wrist replacement

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

América do Norte

2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação em:
2015

Artigos principais

- Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:640-647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72-78. [Resumo](#)
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1870-1877. [Resumo](#)
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:28-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:43-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1233-1240. [Resumo](#)

Referências

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001;358:903-911. [Resumo](#)
2. Pincus T, Sokka T. How can the risk of long-term consequences of rheumatoid arthritis be reduced? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2001;15:139-170. [Resumo](#)
3. Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? Am J Med. 1997;103(6A):40S-48S. [Resumo](#)
4. Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26:517-526. [Resumo](#)
5. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2006;36:182-188. [Resumo](#)
6. Silman AJ. The changing face of rheumatoid arthritis: why the decline in incidence? Arthritis Rheum. 2002;46:579-581. [Resumo](#)
7. Hansen SE. William Musgrave's (1655-1721) system of arthritides. Did it include rheumatoid arthritis? Scand J Rheumatol. 1995;24:274-278. [Resumo](#)
8. Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:863-875. [Resumo](#)
9. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987;30:1205-1213. [Resumo](#)
10. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, de Vries RR, et al. Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56:1728-1735. [Resumo](#)
11. Lee HS, Irigoyen P, Kern M, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. Arthritis Rheum. 2007;56:1745-1753. [Resumo](#)
12. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74:1659-1666. [Resumo](#)
13. Nam JL, Hunt L, Hensor EM, et al. Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms - a cohort study. Ann Rheum Dis. 2016;75:1452-1456. [Resumo](#)
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-2581. [Texto completo](#) [Resumo](#)

15. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:709-715. [Resumo](#)
16. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol.* 1994;21:1227-1237. [Resumo](#)
17. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ.* 2015;351:h5079. [Resumo](#)
18. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20:579-581. [Resumo](#)
19. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108. [Resumo](#)
20. Pincus T, Yazici Y, Bergman M, et al. A proposed approach to recognise "near-remission" quantitatively without formal joint counts or laboratory tests: a patient self-report questionnaire routine assessment of patient index data (RAPID) score as a guide to a "continuous quality improvement". *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6 Suppl 43):S60-S65. [Resumo](#)
21. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:640-647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:406-415. [Resumo](#)
23. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-269. [Resumo](#)
24. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039-1046. [Resumo](#)
25. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Jun;23(6):379-87. [Resumo](#)
26. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res.* 2000;2:236-243. [Resumo](#)
27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-324. [Resumo](#)
28. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously - predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol.* 1986;13:841-845. [Resumo](#)

29. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72-78. [Resumo](#)
30. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374:459-466. [Resumo](#)
31. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388:343-355. [Resumo](#)
32. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1037-1044. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712-1720. [Resumo](#)
34. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD012183. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R204. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64:970-981. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-519. [Texto completo](#) [Resumo](#)

41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. [Resumo](#)
42. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702-710. [Resumo](#)
43. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-681. [Resumo](#)
44. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:113-128. [Resumo](#)
45. Gibofsky A, Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: strategies for achieving optimal outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:941-942. [Resumo](#)
46. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-977. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225-230. [Resumo](#)
48. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127:1208-1232. [Resumo](#)
49. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1479-1485. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Mercer LK, Lunt M, Low AL, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1087-1093. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870-1877. [Resumo](#)
52. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT

- study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
54. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:564-568. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
55. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377-2386. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
56. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-1400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
57. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012;64:617-629. [Resumo](#)
-
58. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:198-205. [Resumo](#)
-
59. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609-621. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
60. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46. [Resumo](#)
-
61. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
62. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015;350:h1389. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
63. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:59-67. [Resumo](#)
-

64. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, et al. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: a systematic review. *J Rheumatol.* 2015;42:2012-2022. [Resumo](#)
65. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:52-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1233-1240. [Resumo](#)
68. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1-12. [Resumo](#)
69. Pincus T, Huizinga TW, Yazici Y. N-of-1 trial of low-dose methotrexate and/or prednisolone in lieu of anti-CCP, MRI, or ultrasound, as first option in suspected rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2007;34:250-252. [Resumo](#)
70. Pincus T, Sokka T, Stein CM. Are long-term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Intern Med.* 2002;136:76-78. [Resumo](#)
71. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1401-1409. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329-339. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Safy M, Jacobs J, IJff ND, et al. Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1432-1435. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27-34. [Resumo](#)

75. Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:204-210. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2007;29:185-191. [Resumo](#)
77. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1424-1437. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-1634. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2017 Jan 17 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
80. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000410. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243-1252. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:88-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. National Institute for Health and Care Excellence. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA466]. August 2017. <https://www.nice.org.uk/> (last accessed 11 August 2017). [Texto completo](#)
84. Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, et al. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:935-942. [Resumo](#)
85. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 29. pii: annrheumdis-2017-212423. [Resumo](#)
86. Pincus T, Chung C, Segurado OG, et al. An index of patient reported outcomes (PRO-Index) discriminates effectively between active and control treatment in 4 clinical trials of adalimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2146-2152. [Resumo](#)
87. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S1-S9. [Resumo](#)

88. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:663-675. [Resumo](#)
89. Stevens JC, Beard CM, O'Fallon WM, et al. Conditions associated with carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:541-548. [Resumo](#)
90. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, et al. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 2004;29:315-320. [Resumo](#)
91. ter Wee MM, Lems WF, Usan H, et al. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:161-171. [Resumo](#)
92. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring by rheumatologists for methotrexate-, etanercept-, infliximab-, and anakinra-associated adverse events. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2769-2772. [Resumo](#)
93. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis: is it time to update the guidelines? *J Rheumatol*. 2002;29:1586-1589. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 13, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Yusuf Yazici, MD

Director

Seligman Center for Advanced Therapeutics, Director, Behcet's Syndrome Evaluation Treatment and Research Center, New York University Hospital for Joint Diseases, New York, NY

DIVULGAÇÕES: YY receives research support from BMS, Celgene, and Genentech.

// Colegas revisores:

Chris Deighton, BMedSc, MD, FRCP

Consultant Rheumatologist

Department of Rheumatology, Royal Derby Hospital, Derby, UK

DIVULGAÇÕES: CD has received honoraria for talks at symposia sponsored by Wyeth and Abbott.

Raashid Luqmani, DM FRCP, FRCP(E)

Consultant Rheumatologist

Nuffield Orthopaedic Centre, Senior Lecturer in Rheumatology, Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: RL declares that he has no competing interests.

Alan Bridges, MD

Professor of Medicine

Section of Rheumatology, University of Wisconsin, Madison, WI

DIVULGAÇÕES: AB has received fees for speaking and consulting from Abbott, BMS, UCB, and Genentech.

John Kirwan, BSc, MB, BS, MD

Emeritus Professor of Rheumatic Diseases

School of Clinical Sciences, University of Bristol, Bristol, UK

DIVULGAÇÕES: JK declares that he has no competing interests.

Paul Emery, MA, MD, FMedSci

Professor of Rheumatology

Arthritis Research UK, Director, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Director, Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

Prabha Ranganathan, MD, MS

Associate Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO

DIVULGAÇÕES: PR declares that she has no competing interests.