



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Documentos de Diretrizes

# Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide

## Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis

### Sociedade Brasileira de Reumatologia

Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

#### Participantes

Licia Maria Henrique da Mota\*, Bóris Afonso Cruz, Claiton Viegas Brenol, Ivânio Alves Pereira, Lucila Stange Rezende-Fronza, Manoel Barros Bertolo, Max Vitor Carioca Freitas, Nilzio Antônio da Silva, Paulo Louzada-Junior, Rina Dalva Neubarth Giorgio, Rodrigo Aires Corrêa Lima, Wanderley Marques Bernardo, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

#### Elaboração final

12 de abril de 2012

#### Descrição do método de coleta de evidência

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou *palavras-chaves* (MeSH terms): *Arthritis, Rheumatoid, Therapy (early OR late OR later OR time factors OR delay)*, *Prognosis, Remission, Steroids, Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal, NSAIDs, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam, COX-2, Celecoxib, Etoricoxib, Disease-modifying antirheumatic drug OR DMARD, Methotrexate, Gold sodium, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Tumor Necrosis Factor-alpha, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept*.

#### Graus de recomendação e força de evidência

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

#### Objetivo

Esta diretriz tem o objetivo de fazer recomendações sobre o tratamento da artrite reumatoide no Brasil. Embora recentes diretrizes norte-americanas e europeias para o tratamento da artrite reumatoide tenham sido publicadas, é importante rever o assunto, considerando aspectos específicos da realidade brasileira. Desta forma, o propósito final em estabelecer diretrizes consensuais para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil é definir e embasar os reumatologistas brasileiros, utilizando evidências obtidas em estudos científicos e a experiência de uma comissão de especialistas no assunto, a fim de homogeneizar a abordagem terapêutica da artrite reumatoide, dentro do contexto socioeconômico brasileiro, mantendo a autonomia do médico na indicação/escolha das alternativas terapêuticas disponíveis.

Como há rápida evolução do conhecimento nesse campo da ciência, sugerimos a atualização dessas diretrizes a cada dois anos.

#### Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, inflamatória, autoimune, caracterizada pelo comprometimento da membrana sinovial preferencialmente das articulações periféricas. Estima-se que a prevalência da AR seja de 0,5%–1% da população, predominando no gênero feminino e na faixa etária dos 30 aos 50 anos<sup>1,2</sup>(B).

O acometimento em geral simétrico das pequenas e grandes articulações é a característica principal da AR; o envolvimento das mãos e pés é comum. O caráter crônico e destrutivo da doença pode levar à importante limitação funcional, com perda da capacidade laboral e da qualidade de vida, a menos que o diagnóstico seja feito em fase inicial da doença e que o tratamento determine melhora clínica<sup>3</sup>(B). Além da deformi-

\* Autor para correspondência.

E-mail: liciamhmota@gmail.com (L.M.H. Mota)

dade irreversível e da limitação funcional, pacientes com AR e doença avançada podem apresentar menor sobrevida, o que confirma a gravidade desta doença<sup>4(B)5(D)</sup>.

Os custos relacionados à AR são elevados, o que decorre tanto de fatores diretos (gastos com diversos medicamentos, alguns deles de alto custo, como as drogas biológicas, despesas médicas e hospitalares) quanto indiretos (perda da produtividade pessoal, absenteísmo e pagamento de aposentadorias por invalidez, naqueles com perda total da capacidade laborativa)<sup>6(B)</sup>.

Nas últimas duas décadas, houve grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da AR, com o desenvolvimento de novas classes terapêuticas e implementação de diferentes estratégias de tratamento e acompanhamento dos pacientes, como controle intensivo da doença e intervenção na fase inicial dos sintomas<sup>7(D)</sup>. O período inicial da doença, em especial seus 12 primeiros meses, a chamada AR inicial<sup>5(D)</sup>, é considerado uma janela de oportunidade terapêutica, ou seja, um momento em que a intervenção farmacológica rápida e efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo. Esses fatores resultaram no melhor controle clínico da doença, com a possibilidade de remissão sustentada da AR<sup>7,8(D)</sup>.

## Tratamento da AR

O tratamento da AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. As terapias medicamentosas, que serão abordadas neste documento, incluem uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH), corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas e biológicas e drogas imunossupressoras.

As DMCD devem ser indicadas para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de AR<sup>9(B)</sup>. A utilização de DMCD em pacientes com artrite indiferenciada e biomarcadores preditores de AR, como a positividade dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e/ou fator reumatoide (FR), pode ser considerada<sup>10(B)</sup>.

A Tabela 1<sup>11-44(A)45-64(B)65-80(D)</sup> resume as principais DMCD utilizadas no Brasil, sua apresentação, dose e considerações sobre monitoração.

### 1. Tratar a doença com o objetivo de se atingir remissão é um alvo factível?

Estabelecido o diagnóstico da AR, é importante a avaliação inicial da doença, incluindo aqui a monitoração adequada da atividade da doença, avaliando-se não apenas o acometimento articular, mas também as manifestações extra-articulares e a ocorrência de comorbidades.

Alguns dos parâmetros validados que se correlacionam com a atividade da AR são: escalas visuais da dor pelo paciente, da atividade de doença pelo paciente e pelo médico, número de articulações dolorosas e edemaciadas, instrumentos de avaliação da capacidade funcional (como o Health Assessment Questionnaire – HAQ), provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação, VHS, e/ou proteína C-reativa, PCR), fadiga,

duração da rigidez matinal, radiografia de mãos, punhos e pés e índices de qualidade de vida (como o SF-36 – Short form 36)<sup>81-83(A)84(B)85,86(C)</sup>.

Utilizando esses parâmetros, foram criados e validados índices compostos da atividade de doença (ICAD). Os principais índices são baseado na contagem de 28 articulações (Disease Activity Score 28), o índice simplificado de atividade de doença (SDAI – *Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI – *Clinical Disease Activity Index*). Esses índices utilizam uma contagem articular mais simplificada, de 28 articulações (IFP, MCF, punhos, cotovelos, ombros e joelhos bilateralmente) e determinam um valor numérico para atividade da AR. As Tabelas 2, 3 e 4 detalham melhor como calcular e utilizar tais índices<sup>87-95(A)96(B)</sup>.

Existe uma boa correlação entre os ICAD (CDAI, SDAI e DAS-28), e qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente. Pacientes que estão em remissão ou baixa atividade de doença, por qualquer índice, também apresentam menor progressão radiográfica e melhor evolução funcional. Portanto, deve-se sempre objetivar manter o paciente em remissão clínica, ou, se isso não for possível, ao menos em estado de baixa atividade de doença<sup>87(A)</sup>.

Em pacientes adultos com AR ativa com tempo de duração variando entre quatro meses a cinco anos, mas principalmente entre um a dois anos, o uso de metotrexato (MTX), principalmente em combinação com outras DMCD (ouro, cloroquina ou sulfasalazina) leva à remissão clínica, medida pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), de 14,0%<sup>97(B)</sup>, 33,3%<sup>98(A)</sup>, 38,0%<sup>3(B)</sup> e 95%<sup>99(A)</sup>; os melhores resultados são verificados nos primeiros seis meses após o tratamento. Pelo critério DAS-28, o índice de remissão em 24 meses é de 76%<sup>100(B)</sup>.

Em associações de MTX com infliximabe, a remissão em pacientes com menos de 36 meses de AR medida entre 54 semanas e 24 meses atinge níveis de 70%, pelo critério ACR<sup>101(A)</sup> e de 21,3%, pelo critério SDAI<sup>102(A)</sup>. De forma semelhante, associações de MTX com etanercepte alcançam índices de remissão, em períodos de 12 a 36 meses, de 37% (DAS-44 ≤ 1,6)<sup>103(A)</sup>, de 50% (DAS-28 ≤ 2,6)<sup>43,45,104(A)</sup> e de 50% (DAS-28 ≤ 3,2)<sup>105(A)</sup>.

A remissão, medida por meio do parâmetro DAS-28 ≤ 2,6, em pacientes com AR ativa (12 meses) em uso de adalimumabe e MTX, varia de 43%–45% em 4 a 9 anos<sup>28,106(A)</sup>. A remissão medida pelo critério SDAI é de 15% em 24 meses<sup>107(B)</sup>. A presença inicial (nos primeiro 12 meses) de remissão nesses pacientes, mensurada por diferentes critérios, é: EULAR (DAS-28) de 47,7%, ACR 70 de 50,8% e DAS-28 de 32,3%<sup>108(B)</sup>.

A resposta ao tratamento da AR recente (menos de 24 meses de doença) com associações de DMCD (MTX, ouro, cloroquina ou sulfasalazina) também tem sido medida por meio da remissão, em períodos que variam entre 2–11 anos, valendo-se de vários critérios ou parâmetros, com valores também distintos: ACR (14%–48%)<sup>109-113(B)</sup>, DAS ≤ 2,4 (39%–43%)<sup>114,115(B)</sup> e DAS-28 ≤ 2,6 (23%–51%)<sup>116,117(B)</sup>.

### Recomendação

A remissão em pacientes com AR, aferida por qualquer um dos parâmetros objetivos de atividade da doença (DAS, DAS-28, SDAI e CDAI), deve ser considerada como objetivo central do tratamento desses pacientes.

**Tabela 1 – Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) utilizadas no tratamento da artrite reumatoide no Brasil.**

Droga	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<b>Drogas modificadoras do curso da doença sintéticas</b>			
Metotrexato	Comprimidos: 2,5 mg Solução injetável: 50 mg/2 mL	10–30 mg/semana (VO, IM ou SC)	Considerado atualmente o fármaco padrão no tratamento da AR, reduz sinais e sintomas de atividade da doença, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas.
Sulfassalazina	Comprimidos: 500 mg	1–3 g/dia (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 8–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras DMCD.
Leflunomida	Comprimidos: 20 mg	20 mg/dia ou em dias alternados (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras DMCD.
Sulfato de hidroxicloroquina	Comprimidos: 400 mg	Até 6 mg/kg/dia (VO)	Os antimaláricos são atualmente considerados drogas menos potentes, e devem ser usados em casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada, com baixo potencial erosivo. Podem ser usados associados ao MTX ou a outros DMCD. Monitoração: exame oftalmológico inicial e anual após cinco anos (ou anualmente desde o princípio, se houver fatores de risco para maculopatia ou retinopatia).
Difosfato de cloroquina	Comprimidos ou cápsulas: 150 mg ou 250 mg	Até 4 mg/kg/dia (VO)	
Sais de ouro (aurotioglicose ou aurotiomalato de sódio)	Solução injetável: 50 mg/0,5 mL	50 mg/semana (IM profunda), iniciando-se habitualmente com 25 mg/semana. Espaçamento para doses quinzenais e mensais após controle do quadro. A dose cumulativa não deve ultrapassar 3 g	Eficazes no controle de sintomas e na redução da progressão radiográfica. São pouco utilizados no Brasil devido a os efeitos adversos e à dificuldade de aquisição da droga em nosso meio. Monitoração: mensal, com hemograma, enzimas hepáticas e exame sumário de urina.
<b>Drogas modificadoras do curso da doença biológicas</b>			
Bloqueadores de fator de necrose tumoral			Eficazes no controle de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Devem ser preferencialmente prescritos após falha a dois esquemas com DMCD sintéticas (dos quais um deve incluir terapia de combinação com DMCD sintéticas, com MTX preferencialmente como a droga âncora da combinação), em associação ao MTX ou a outra DMCD sintética. Monitoração: avaliação de tuberculose latente antes do início do tratamento (história clínica, radiografia de tórax, PPD e/ou IGRA), hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Monitoração cuidadosa da ocorrência de infecção, em particular no primeiro ano de uso.
Adalimumabe Certolizumabe	Seringas preenchidas: 40 mg Seringas preenchidas: 200 mg	40 mg (SC) a cada 15 dias 400 mg (SC) a cada duas semanas nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas	
Etanercepte	Frascos: 25 mg e 50 mg de solução para reconstituição Seringas preenchidas: 50 mg	50 mg/semana	
Infliximabe	Frascos: 100 mg	3–5 mg/kg/dose (IV) nas semanas 0, 2 e 6, seguida pela mesma dose a cada 6–8 semanas	

(continua)

**Tabela 1 – Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) utilizadas no tratamento da artrite reumatoide no Brasil (continuação).**

Droga	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<b>Drogas modificadoras do curso da doença biológicas</b>			
Golimumabe	Caneta aplicadora preenchida: 50 mg	50 mg (SC) mensalmente	
Modulador da coestimulação Abatacepte	Frascos: 250 mg	500 mg (IV) nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg (IV) nos pacientes com 60–100 kg e 1.000 mg (IV) naqueles com mais de 100 kg, a cada quatro semanas	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha de DMCD sintéticas ou após falha e/ou intolerância a DMCD biológicas. Uso preferencial associado ao MTX ou a outras DMCD sintéticas. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas. Monitorar ocorrência de infecção.
Depletor de linfócitos B Rituximabe	Frascos: 500 mg	500 mg a 1 g (IV) nos dias 0 e 14 (1–2 g/ciclo)	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras DMCD biológicas. Não deve ser prescrito após falha a DMCD sintéticas, exceto em situações excepcionais. A presença de FR e/ou anti-CCP prediz melhor resposta terapêutica ao rituximabe. Deve ser prescrito preferencialmente associado ao MTX ou a outra DMCD sintética. Os ciclos podem ser repetidos em intervalos mínimos de seis meses, de acordo com a evolução da doença. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Avaliar a ocorrência de infecção.
Bloqueador do receptor de IL-6 Tocilizumabe	Frascos: 80 mg ou 200 mg	8 mg/kg/dose (IV) a cada quatro semanas	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha a DMCD sintéticas ou após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras DMCD biológicas. Uso preferencial associado ao MTX ou a outras DMCD sintéticas, embora possa ser utilizado em monoterapia. Monitoração: hemograma, enzimas hepáticas e lipidograma a cada infusão.
Drogas imunossupressoras			Consideradas menos eficazes no controle de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. São opções inferiores às demais DMCD. Sua principal indicação é para o tratamento de manifestações extra-articulares e vasculite.
Azatioprina	Comprimidos: 50 mg	1–3 mg/kg/dia (VO)	Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas.
Ciclofosfamida	Comprimidos: 50 mg Frascos: 200 mg ou 1000 mg	2,5 mg/kg/dia (VO) ou pulsoterapia mensal com 750 mg a 1 g/m <sup>2</sup> de superfície corporal (IV) a cada quatro semanas	Reservado para pacientes com manifestações extra-articulares graves. Monitoração: a cada quatro semanas com hemograma, enzimas hepáticas e exame de urina (pelo risco de cistite hemorrágica).
Ciclosporina	Comprimidos: 50 mg e 100 mg	3–5,0 mg/kg/dia (VO)	Pressão arterial e função renal a cada 2–4 semanas.
AR, artrite reumatoide; DMCD, droga modificadora do curso da doença; IGRA, ensaios de liberação do interferon gama; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MTX, metotrexato; PPD, teste tuberculínico; RTX, rituximabe; SC, subcutânea; VO, via oral.			

## 2. A instituição precoce de tratamento para a AR traz benefícios em relação ao início de tratamento mais tardio, com relação a prognóstico clínico e radiográfico?

Em pacientes que iniciaram o tratamento com DMCD não biológicas, o índice de remissão em 12 meses, definido como escore CDAI < 2,8, foi de 21,3% naqueles com menos de 5 anos de doença, comparado com 19,6% nos pacientes com duração de doença entre 6–10 anos, e 13,5% nos com mais de 11 anos

de doença. Há, portanto, maior chance de resposta (remissão), de 1,7% (NNT = 60) e de 7,8% (NNT = 13) quando o tratamento com DMCD sintéticas não biológicas é instituído com menos de 5 anos de doença, quando comparado com pacientes com diagnóstico entre 6–10 anos, ou mais de 11 anos de doença, respectivamente<sup>51(B)</sup>.

Já em pacientes que receberam tratamento com DMCD biológica anti-TNF, o benefício do início da terapia antes de 5 anos de doença é de 4,6% (NNT = 22) e 9,5% (NNT = 10), quando comparado com 6–10 anos ou mais de 11 anos, respectivamente<sup>51(B)</sup>. A porcentagem de pacientes que obtém remissão sustentada

**Tabela 2 – Cálculo e valor total dos índices compostos da atividade de doença (ICAD).**

Elementos	SDAI	CDAI	DAS-28 (com 4 variáveis)
Contagem de articulações edemaciadas	(0–28) Soma simples	(0–28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Contagem de articulações dolorosas	(0–28) Soma simples	(0–28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Reagentes de fase aguda	PCR (0,1–10 mg/dL)	-	VHS 2–100 mm
Avaliação global de saúde (paciente)	-	-	ou PCR 0,1–10 mg/dL transformação logarítmica
Avaliação global de doença (paciente)	(0–10 cm)	(0–10 cm)	0–100 mm
Avaliação global de doença (avaliador)	(0–10 cm)	(0–10 cm)	-
Índice total (Variação do índice)	Soma simples (0,1–86)	Soma simples (0–76)	- Requer inserir número na calculadora (0,49–9,07)

SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações); PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação. Assumindo uma variação entre 2–100 mm/h para a VHS e entre 0,1–10 mg/dL para a PCR.

**Tabela 3 – Pontos de corte dos índices compostos de acordo com a atividade da AR.**

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
SDAI	(Remissão)	≤ 5
	Baixa	> 5 e ≤ 20
	Moderada	> 20 e ≤ 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	≤ 10
	Moderada	> 10 e ≤ 22
	Alta	> 22
DAS-28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6 e ≤ 3,2
	Moderada	> 3,2 e ≤ 5,1
	Alta	> 5,1

SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações).

Modificado a partir de Aletaha D, Smolen JS. 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(39):S100–8.

se mantém maior nos pacientes com menos de cinco anos de doença, ao longo do tratamento.

Em pacientes com diagnóstico de AR e menos de cinco anos de início dos sintomas, o uso de DMCD sintéticas (MTX, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina/idroxicloroquina, sais de ouro por via parenteral, ciclosporina) antes do primeiro ano de sintomas produz menor progressão radiográfica da doença (medido pelo dano articular por meio do escore Ratingen), quando comparado ao início do tratamento em pacientes com sintomas de duração entre um e cinco anos. Os pacientes com quatro anos de sintomas têm 0,31% maior chance de progressão das lesões articulares ao ano quando comparado aos pacientes tratados com menos de um ano de sintoma<sup>118(B)</sup>.

O início de tratamento com DMCD precoce (< 9 meses de início dos sintomas) produz redução relativa de 33% na progressão radiológica da doença no seguimento de três anos<sup>119(B)</sup>.

**Tabela 4 – Resposta de acordo com a variação de pontos dos Índices Compostos de Atividade de Doença.**

Índice	Tipo de resposta
Resposta EULAR-DAS-28 <sup>87,88(A)</sup>	Boa: queda > 1,2 pontos e o paciente atingindo DAS-28 com baixa atividade (≤ 3,2). Moderada: queda de 1,2 pontos do DAS-28; queda entre 0,6 e 1,2 pontos com declínio da atividade da doença de alta para moderada atividade ou de moderada para baixa atividade.
Resposta SDAI <sup>90(A)</sup>	Boa: queda de 17 pontos. Moderada: queda de 7 pontos.
Resposta CDAI <sup>90(A)</sup>	Boa: queda de 14 pontos. Moderada: queda de 6 pontos.

SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações).

Modificado de: Aletaha D, Funovits J, Wards MM, Smolen JS, Kvie TK. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. Arthritis Rheum 2009;61:313–20.

Sabe-se também que a instituição de tratamento com 3 g/dia de sulfassalazina ou > 15 mg/semana de MTX, nos primeiros três meses de início de sintomas, quando comparado com o início do mesmo tratamento após 12 meses, produz os seguintes resultados: aumento do número de pacientes com resposta (medido pelo DAS-28 < 3,2) em 32 meses de 40% (NNT=2); redução em quatro vezes na progressão de dano articular (medido pelo escore radiológico de Larsen); e aumento de 35% (NNT=3) do número de pacientes que alcançam ACR 50% e 70%<sup>120(B)</sup>.

Entretanto, há evidência de que, em pacientes com início de sintomas a menos de 24 meses, a instituição de terapia com DMCD não biológicas com menos de cinco meses de sintomatologia não produziu diferença no índice de resposta medido pelo ACR (20 ou 50) pelo DAS-44 < 1,6, quando comparado com os pacientes que iniciaram o tratamento após cinco meses<sup>121(B)</sup>.

Considerando-se quatro meses após o início dos sintomas como o ponto de corte para demora ou retardo no tratamento com 1,0 g de sulfassalazina (monoterapia), ou 500 mg de sulfassalazina duas vezes ao dia, 7,5 mg de metotrexato por semana,

300 mg de hidroxicloroquina e 5 mg de prednisolona ao dia (terapia combinada), verifica-se que, nos pacientes submetidos à monoterapia, o índice de remissão da doença é 24% maior (NNT = 4) quando o tratamento é precoce (< 4 meses), apesar de ser semelhante nos pacientes submetidos à terapia combinada<sup>110</sup>(B).

Em pacientes com AR em fase inicial tratados por 2 anos com DMCD (MTX, associado ou não ao adalimumabe), pode-se demonstrar que o acréscimo de tempo para se obter a remissão (SDAI) no primeiro ano de tratamento está acompanhado de acréscimo na progressão de dano articular, avaliado por imagem, no segundo ano<sup>107</sup>(B).

### Recomendação

A instituição de tratamento para pacientes com AR deve ser precoce (nos primeiros meses após o início dos sintomas), o que aumenta o índice de resposta clínica (NNT de 2-4) e reduz a progressão radiológica de dano articular nos primeiros anos de tratamento.

### 3. O uso de corticosteroides na fase inicial da doença melhora o prognóstico do paciente?

O efeito mais conhecido e esperado dos corticosteroides na AR é a melhora do processo inflamatório e da dor. Contudo, atualmente, há evidência para indicá-los como participantes da modificação do curso da doença, em associação com as DMCD<sup>14</sup>(A)<sup>66</sup>(D).

A maior parte dos trabalhos sobre o uso de corticosteroide no tratamento da AR sugere a utilização da prednisona ou prednisolona em doses baixas ( $\leq$  15 mg/dia). Não há estudos comparativos que permitam indicar doses mais altas preferencialmente no início do tratamento<sup>14</sup>(A)<sup>66</sup>(D).

Como os corticosteroides têm vários eventos colaterais, seu tempo de uso deve ser abreviado ao mínimo possível. Se seu uso for previsto por três meses ou mais, deve ser feita suplementação de cálcio e vitamina D. A utilização de drogas antirreabsorptivas como os bisfosfonatos pode ser considerada em pacientes com fatores de risco para fraturas ou resultado de densitometria óssea<sup>50</sup>(B).

Aconselha-se a utilização de proteção gástrica com inibidor de bomba de próton em pacientes com uso concomitante de corticosteroide e anti-inflamatório não esteroidal<sup>67</sup>(D).

O uso de corticosteroide intra-articular pode ser considerado a qualquer momento do tratamento, em pacientes que mantenham doença ativa em poucas articulações<sup>67</sup>(D). Em pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) e acometimento de articulações metacarpofalangeanas, a utilização de MTX associado à infiltração intra-articular de metilprednisolona pode reduzir a perda óssea nas articulações inflamadas<sup>122</sup>(B).

A prednisona (dose de 12,5 mg/dia por 2 semanas e 6,25 mg/dia por 12 meses) associada ao MTX (15 mg/semana), em pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de doença), permite aumento no índice de remissão (segundo o DAS) em 6 meses de 43,4% (NNT: 2)<sup>115</sup>(B).

Em pacientes com artrite em fases iniciais (menos de 16 semanas de sintomas), o uso de glicocorticoide intramuscular (uma injeção de 120 mg de metilprednisolona) não traz benefício com relação à remissão dos sintomas ou ao desenvolvimento de AR em 52 semanas<sup>123</sup>(B).

O uso de 1-4 mg de prednisona por dia, durante 24 semanas, em pacientes com AR, reduz o risco de perda de adesão ao tratamento por falta de eficácia em 31% (NNT: 3)<sup>124</sup>(A).

Em pacientes com AR, o tratamento associado de MTX (15 mg por semana) e prednisolona (60 mg por dia, com redução progressiva) durante 24 meses reduz a progressão radiológica, melhora a resposta funcional (HAQ), mas aumenta o número de pacientes com perda de adesão ao tratamento em 7% (NNH: 14)<sup>125</sup>(A).

A combinação de MTX (15 mg/semana) e prednisona (60 mg/dia) em pacientes com AR leva, em 12 meses, ao aumento no índice de remissão ( $DAS \leq 2,4$ ) em 18% (NNT: 6), aumento na resposta clínica (ACR) e melhora na capacidade funcional (HAQ), e menor progressão radiológica, em comparação ao tratamento sem a prednisona<sup>56</sup>(B)<sup>126</sup>(A). Entretanto, apesar de não haver aumento nos eventos adversos, os pacientes referem maior intolerância à associação<sup>127</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) utilizando DMCD associadas com prednisolona (7,5 mg/dia) durante 24 meses reduz a progressão radiológica das lesões articulares (Sharp score) e aumenta a remissão da doença (DAS-28) em 22,7% (NNT: 4), com poucos eventos adversos<sup>128</sup>(A).

O uso de budesonida (9 mg/dia) ou prednisona (7,5 mg/dia) em pacientes com AR (menos de 12 meses de doença) por 12 semanas determina melhora na atividade da doença (número de articulações acometidas) e melhora funcional (HAQ)<sup>129</sup>(B).

Não há aumento do benefício clínico com o uso de prednisona 10 mg/dia, durante 24 meses, em pacientes com AR em fase inicial. Entretanto, há evidências da redução de progressão radiológica de lesões articulares, e não há aumento no índice de fraturas ósseas<sup>130,131</sup>(A).

A associação de prednisolona (dose inicial de 30 mg/dia e de manutenção de 4,5 mg/dia) e DMCD em pacientes com AR recente resulta, em 12 meses, apenas redução na progressão radiológica das lesões (Larsen score)<sup>132</sup>(B).

### Recomendação

O uso de corticosteroide em pacientes com AR em fase inicial, sobretudo de prednisona diária, associada a drogas modificadoras do curso da doença, principalmente o MTX, por 12 a 24 meses, traz benefício clínico e radiológico. Como os corticosteroides têm vários eventos colaterais, seu tempo de uso deve ser abreviado ao mínimo possível, bem como sua dose deve ser a menor possível.

### 4. A prescrição de anti-inflamatórios altera o prognóstico da doença, com relação à evolução clínica e radiográfica?

Os AINH são úteis para diminuir o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença, pois as DMCD não têm ação imediata. Podem ser empregados também quando não se obtém controle completo da atividade e em reagudizações da doença<sup>47</sup>(B)<sup>65</sup>(D).

Pacientes com menos de 12 meses de diagnóstico de AR submetidos ao tratamento com AINH inicialmente (12 meses) de forma isolada e, se necessário, DMCD, em comparação

aos que receberam DMCD desde o início do tratamento (saís de ouro, cloroquina, MTX ou sulfassalazina) têm pior resposta clínica em cinco anos medida por VHS (em mm/hora), escore médio de dor (escala visual analógica, VAS-100 mm), escore articular (Índice articular de Thompson – edema e dor articular – 0 a 534), bem-estar geral (VAS-100 mm), duração da rigidez matinal (máximo 720 minutos), força de prensão (kPa) aferida por vigorímetro, e incapacidade funcional medida pelo HAQ (0–3)<sup>133(B)</sup>. Dos pacientes que utilizaram o AINH inicial por 14 meses (na média), 86% desses descontinuam o tratamento por inefetividade, seguindo com o uso de DMCD por 42 meses (na média). Em pacientes que permanecem com o uso de AINH até o final de cinco anos, houve pior evolução clínica e radiológica em comparação aos que descontinuaram o tratamento<sup>133(B)</sup>.

Além disso, pacientes adultos com no mínimo seis meses de doença e antecedente de resposta clínica ao AINH, em tratamento por 12 semanas com etoricoxibe 90 mg/dia, ou naproxeno 500 mg duas vezes ao dia, apresentam índices de descontinuidade por ineficácia variando de 12%–20% e 10%–50%, respectivamente. No entanto, nos pacientes que permanecem sob tratamento, há sinais de benefício mensurado pelos escores de avaliação global pelo paciente (PGA, *patient global assessment*), *Investigator of Global Assessment of Disease Activity* e número de articulações com edema<sup>134,135(A)</sup>.

Pacientes com 12 meses de diagnóstico de AR foram submetidos a tratamento com sulfassalazina 1–2 g/dia comparado a diclofenaco 100 mg/dia. Dos pacientes, 11% e 20% dos pacientes, respectivamente, não completaram os 12 meses de tratamento por ineficácia. O número de erosões radiológicas foi significativamente maior nos pacientes tratados com diclofenaco. Além disso, nos escores de atividade da doença (VHS e DAS), edema articular, avaliação global pelo paciente e HAQ, os pacientes tratados com sulfassalazina tiveram resultados 65%–82% superiores ao AINH<sup>136(B)</sup>.

O uso de diclofenaco no tratamento da AR em atividade, apesar de descontinuidade de 15%, produz resposta significativa em 12 semanas, nos critérios ACR20, avaliação global pelo paciente, VAS para dor, no escore funcional HAQ e edema articular. Os desfechos medidos pela PCR e VHS não demonstram benefício significativo<sup>137(A)</sup>.

Paciente com AR há mais de três meses em uso de doses diferentes de celecoxibe (100 mg ou 200 mg ou 400 mg) ou de naproxeno (500 mg duas vezes ao dia) apresentam melhora funcional em 12 semanas (HAQ) e de qualidade de vida (SF-36), como também melhora medida pelo ACR20, número de articulações acometidas, VAS de dor, HAQ e PGA, sem diferenças de resposta entre essas medicações. Entretanto, o naproxeno produz eventos adversos gastrointestinais em maior número de pacientes<sup>138,139(A)</sup>.

Pacientes com AR de no mínimo seis meses de duração, em uso de celecoxibe 200 mg ou diclofenaco 75 mg duas vezes ao dia, por 24 semanas, reduzem, sem diferença entre os tratamentos, o edema e a rigidez articular e os índices do escore de PGA. Entretanto, os eventos adversos gastrointestinais estão significativamente mais presentes nos pacientes tratados com diclofenaco<sup>140(A)</sup>.

Há indícios de que o uso de AINH associado a DMCD seja fator de prognóstico favorável à remissão dos pacientes com AR<sup>141(B)</sup>. A escolha dos AINH deve ser individualizada, pois não há superioridade conhecida de qualquer fármaco dessa

classe. Maior controle, substituição, suspensão, menor tempo de utilização e menores doses devem ser os cuidados, se houver condições clínicas que possam ser agravadas pelos AINH, como por exemplo, hipersensibilidade prévia a AINH, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, doença gastrointestinal, insuficiência arterial, hepatopatia e distúrbios de coagulação<sup>48(B)</sup>.

Para os pacientes com história prévia de doença gastrointestinal, os inibidores seletivos de ciclo-oxigenase 2 (COXIB) apresentam menor risco em relação aos demais AINH<sup>49(B)</sup>. Para aqueles com maior risco de doença cardiovascular, o uso de anti-inflamatórios em geral deve ser cauteloso<sup>13(A)</sup>.

### Recomendação

O uso de AINH como início de tratamento isolado nos pacientes com AR em atividade confere resposta clínica inferior nos primeiros 24 meses quando comparado com o tratamento associado com DMCD, além de cursar com alto índice de interrupção do tratamento por ineficácia. O índice de eventos adversos gastrointestinais, associado à descontinuidade do tratamento, ao curto tempo de avaliação de resposta ao tratamento, bem como ao pior prognóstico clínico radiológico, faz do tratamento da AR com AINH de forma isolada uma conduta não recomendada. Aparentemente, há sinais de que o uso de AINH associado a DMCD na fase inicial seja fator de prognóstico favorável à remissão nos pacientes com AR.

---

## 5. O metotrexato deve ser a primeira alternativa de tratamento?

O MTX é um agente imunomodulador, cuja ação consiste na inibição da síntese do DNA, RNA, timidinato e proteínas. Os efeitos anti-inflamatórios do MTX na AR parecem estar relacionados, pelo menos em parte, com a modulação do metabolismo da adenosina e efeitos possíveis nas vias do fator de necrose tumoral (TNE, *tumor necrosis factor*). Os efeitos imunossuppressores e tóxicos do MTX são devido à inibição da enzima envolvida no metabolismo do ácido fólico, a diidrofolato redutase, o que evita a redução de diidrofolato a tetraidrofolato ativo. O tempo até a concentração máxima é de 1–5 horas por via oral (VO) e de 30–60 minutos por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). Elimina-se por via renal entre 40%–90% de forma inalterada<sup>68(D)</sup>. O MTX é atualmente considerado o fármaco-padrão no tratamento da AR<sup>69(D)</sup>. Sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade da AR e melhorar o estado funcional do paciente foi demonstrada<sup>15(A)</sup>. Também reduz a progressão das lesões radiográficas.

Recomenda-se que a dose inicial seja de 10–15 mg/semana, VO ou parenteral (IM ou SC). Caso não se observe melhora ou controle da doença com a dose inicial, deve-se aumentar a dose progressivamente a cada 2–4 semanas até alcançar a dose de 20–30 mg/semana, preferencialmente nas primeiras 12 semanas. A apresentação parenteral pode ser indicada em pacientes com intolerância gastrointestinal ou resposta inadequada à forma oral<sup>70(D)</sup>.

Os eventos adversos mais frequentemente observados são anemia, neutropenia, náuseas e vômitos, mucosite e elevação de enzimas hepáticas. Manifestações menos frequentes in-

cluem pneumonia intersticial. Está contraindicado em pacientes que apresentam insuficiência renal, hepatopatias, etilismo, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção. A gestação e a amamentação estão formalmente contraindicadas em pacientes que fazem uso de MTX. Pode ser usado com cautela em pacientes com pneumopatias leves e evitado em indivíduos com comprometimento pulmonar moderado ou grave<sup>70</sup>(D).

Sugere-se que a administração do MTX deva ser associada ao uso de ácido fólico na dose de 5–10 mg/semana, 24–48 horas após o MTX, a fim de minimizar eventos adversos<sup>70</sup>(D).

### Recomendação

A eficácia do MTX está bem definida no tratamento da AR ativa e recente. O MTX é atualmente considerado o fármaco-padrão no tratamento da AR. Sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade da AR e melhorar o estado funcional do paciente foi demonstrada. Também reduz a progressão das lesões radiográficas.

## 6. Outras DMCD, como leflunomida, sulfassalazina e sais de ouro, são equivalentes ao MTX, em termos de eficácia e segurança, para o tratamento da doença?

### Leflunomida

A leflunomida é um agente imunomodulador que inibe a enzima diidrorotato desidrogenase, envolvida na síntese da pirimidina, apresentando atividade antiproliferativa. A absorção é pelo trato gastrointestinal e a biotransformação ocorre provavelmente no fígado e parede gastrointestinal, sendo a leflunomida transformada principalmente em M1, o metabólito ativo responsável por todas as ações da medicação. O tempo para concentração máxima (pico) da M1 é de 6–12 horas, e a eliminação é renal e intestinal<sup>71</sup>(D).

A leflunomida melhora a atividade de doença, a qualidade de vida e reduz a progressão radiográfica<sup>18</sup>(A)<sup>53</sup>(B).

É prescrita na dose de 20 mg/dia (VO)<sup>18</sup>(A)<sup>53</sup>(B)<sup>71</sup>(D), mas dose de 20 mg em dias alternados pode ser utilizada.

Os eventos adversos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, alterações das enzimas hepáticas, exantema cutâneo e hipertensão arterial sistêmica<sup>71</sup>(D). Está contraindicada em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais, como também em pacientes com insuficiência renal e hepatopatias. A gestação e a amamentação estão formalmente contraindicadas em pacientes que fazem uso de leflunomida, sendo recomendada sua suspensão até dois anos antes de uma possível gravidez. Em casos de intercorrências, em especial na gravidez, a leflunomida pode ser eliminada com a utilização de colestiramina na dosagem de 8 g/3 vezes ao dia, por 11 dias<sup>71</sup>(D).

A comparação entre MTX (25 mg/dia) e leflunomida (20 mg/dia), associados à prednisona, durante 24 semanas em pacientes com AR há mais de 2,4 anos, não demonstrou diferença na resposta clínica medida pelo DAS-28<sup>142</sup>(B).

Em revisão sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) que estudaram o uso de leflunomida em pacientes com

AR ativa, concluiu-se que não há diferença em relação aos resultados clínicos, quando comparada ao uso de MTX<sup>143</sup>(A).

Em pacientes com AR em atividade, o uso da leflunomida (20 mg/dia) em comparação com o MTX (15 mg/semana), por quatro meses, não demonstrou diferença na resposta clínica (ACR e VAS) ou funcional (HAQ), mas apresentou melhores resultados segundo os critérios de imagem por RM<sup>144</sup>(A). Devemos observar, no entanto, que essa comparação foi feita com doses de MTX submáximas.

Não houve diferença entre leflunomida (20 mg/dia) e MTX (15 mg/semana) com relação à resposta clínica (ACR) em 24 meses, no tratamento de pacientes com AR, mas a resposta funcional (HAQ) foi superior com o uso da leflunomida<sup>145</sup>(A).

Em 24 meses de tratamento da AR com leflunomida (20 mg/dia) ou MTX (15 mg/semana), os resultados foram semelhantes comparando-se as duas formas de tratamento quanto ao ACR, edema articular, avaliações globais e com relação à resposta radiológica<sup>146</sup>(A). A resposta funcional (HAQ) também foi semelhante nas duas formas de tratamento<sup>146</sup>(A).

O uso de leflunomida (20 mg/dia) em pacientes com AR ativa produziu efeitos semelhantes quanto à progressão radiológica da doença, quando comparado ao MTX (15 mg/semana)<sup>147</sup>(B).

A resposta clínica (ACR) e radiológica de pacientes com AR de duração maior que seis meses foi semelhante quando os mesmos foram tratados por 52 semanas com leflunomida (20 mg/dia) ou MTX (7,5 mg/semana)<sup>148</sup>(A). Entretanto, os resultados funcionais foram melhores em alguns componentes do HAQ e SF-36 nos pacientes que fizeram uso de leflunomida<sup>149</sup>(A). Resaltamos, entretanto, mais uma vez, que a dose de MTX utilizada nesse estudo foi inferior às doses habitualmente utilizadas no tratamento da AR.

A tolerância ao tratamento de pacientes com AR ativa com MTX (15 mg/semana) foi superior à terapêutica com leflunomida (20 mg/dia), mas a eficácia clínica e radiológica em 12 meses foi semelhante<sup>150,151</sup>(A)<sup>152</sup>(B).

### Sulfassalazina

A sulfassalazina pertence ao grupo dos salicilatos e sulfamidas. É desdobrada pelas bactérias intestinais na sulfapiridina e ácido 5-aminosalicílico. A sulfapiridina tem vários efeitos imunomodulatórios, como inibição da produção de prostaglandinas, de diversas funções neutrofílicas e linfocitárias e da quimiotaxia. É também um inibidor de enzimas dependentes do folato. O pico de concentração sérica é de aproximadamente 1,5–6 horas, a meia-vida de eliminação de 5–10 horas, o metabolismo é feito no trato gastrointestinal (via flora intestinal) e a excreção é renal (75%–91%)<sup>16</sup>(A).

É considerada mais efetiva que o placebo na redução da atividade da doença, no controle da dor e na avaliação clínica global. Confirmou-se sua eficácia clínica e interferência sobre a progressão radiográfica<sup>16</sup>(A).

É usualmente prescrita na dose de 1–3g/dia (VO)<sup>16,17</sup>(A).

Os eventos colaterais incluem intolerância gastrointestinal (anorexia, náuseas, vômitos), exantema cutâneo, elevação de enzimas hepáticas, úlceras orais e mielossupressão (leucopenia com neutropenia). Raramente observam-se pneumonia de hipersensibilidade, manifestações neurológicas ou alterações da fertilidade masculina. A maioria dos efeitos é de caráter benigno e reversível com a retirada da droga<sup>17</sup>(A).

Está contraindicada em pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da sulfassalazina e indivíduos com porfiria<sup>16,17</sup>(A).

Não houve diferença na resposta clínica (DAS  $\leq$  2,4) de pacientes com AR frente à monoterapia com MTX (15 mg/semana) ou sulfassalazina (40 mg/kg/dia), apesar de que a combinação entre as duas formas de tratamento produziu melhores resultados em 18 meses<sup>14</sup>(A).

Em pacientes com menos de 12 meses de AR, o tratamento com sulfassalazina (2 g/dia), quando comparado com MTX (15 mg/semana), produziu em 52 semanas resultados semelhantes (DAS, EULAR e ACR), entretanto sua combinação pareceu aumentar o benefício medido pelo DAS<sup>66</sup>(D).

### Sais de ouro

Os sais de ouro, especificamente sob as formas injetáveis (aurotioglicose e aurotiomalato) são capazes tanto de reduzir os sintomas constitucionais e articulares quanto de retardar a evolução radiográfica da AR<sup>22</sup>(A). Podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros agentes<sup>23</sup>(A).

A dose habitual é de 50 mg/semana, iniciando-se habitualmente com 25 mg/semana, sendo possível o aumento dos intervalos de aplicações para doses quinzenais e mensais após controle do quadro. A dose cumulativa não deve ultrapassar 3 g<sup>22,23</sup>(A).

Seu perfil de toxicidade inclui mielotoxicidade (marcadamente trombocitopenia), úlceras orais, reações cutâneas (dermatite esfoliativa), nefropatia (podendo haver proteinúria nefrótica) e doença intersticial pulmonar<sup>22,23</sup>(A).

Embora tenham sido citados em recentes recomendações internacionais<sup>66</sup>(D), atualmente os sais de ouro são muito pouco utilizados no Brasil, dados os seus eventos adversos e a dificuldade de aquisição da droga em nosso meio.

A comparação entre MTX (15 mg/semana) e sais de ouro (50 mg/semana) no tratamento de pacientes com AR (duração > 4 meses) demonstra melhores resultados clínicos (edema e rigidez articular) no primeiro ano nos pacientes tratados com sais de ouro, mas semelhança no terceiro ano de seguimento. Há maior toxicidade no primeiro e no terceiro ano (aumento do risco de 38% – NNH: 3)<sup>98,153</sup>(A) e semelhança nos resultados quanto à progressão radiológica em um<sup>154</sup>(A) e três anos<sup>22</sup>(A).

O uso de sais de ouro (50 mg/semana) no tratamento de pacientes com AR apresenta eficácia (clínica e funcional) semelhante ao tratamento com MTX (20 mg/semana), mas com aumento de toxicidade de 24% (NNH: 4)<sup>154</sup>(A).

### Recomendação

Leflunomida, sulfassalazina e sais de ouro parecem apresentar eficácia semelhante à do MTX no tratamento de AR ativa, havendo maior risco de intolerância, toxicidade e descontinuidade com essas drogas, em relação ao MTX.

## 7. Os antimaláricos são drogas eficazes no tratamento da AR?

Os antimaláricos vêm sendo usados no tratamento da AR há mais de 50 anos; eles são seguros e eficazes, sobretudo para

formas iniciais e leves. O mecanismo de ação ainda é pouco conhecido, mas parece envolver múltiplos fatores: atividade anti-inflamatória (estabilização das membranas lisossômicas, inibição de enzimas lisossômicas e da quimiotaxia e fagocitose de polimorfonucleares), interferência na produção de prostaglandinas, entre outros<sup>19,20</sup>(A).

As duas formas disponíveis são o difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina, sendo a última preferível devido a seu melhor perfil de segurança, sobretudo oftalmológico. A dose máxima diária do difosfato de cloroquina é de 4 mg/kg/dia e do sulfato de hidroxicloroquina de 6 mg/kg/dia VO, considerando-se o peso ideal do paciente. O início de ação é lento, levando de 3 a 4 meses para atingir o pico de eficácia em cerca de 50% dos pacientes.

Os eventos colaterais são diversos e incluem, entre outros, intolerância gastrointestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal), hiperpigmentação da pele, cefaleia, tontura, miopatia, e retinopatia. Este último é infrequente, mas indica-se monitoração oftalmológica regular (avaliação inicial e anual após cinco anos, ou anual desde o princípio, se houver fatores de risco: pacientes com disfunção renal ou hepática, com maculopatia, idosos ou dose cumulativa superior a 1.000 g para o sulfato de hidroxicloroquina ou 460 g para difosfato de cloroquina)<sup>72</sup>(D).

Em comparação com placebo, a hidroxicloroquina é eficaz, reduzindo os parâmetros clínicos e laboratoriais (VHS) analisados, embora isoladamente não tenha alterado a progressão radiográfica<sup>19-21</sup>(A). Resultados similares foram observados com cloroquina, que apresenta menor custo. São contraindicadas em pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual<sup>21</sup>(A)<sup>72</sup>(D).

Embora seu uso seja tradicional no Brasil, muitas vezes em associação a outras DMCD, atualmente os antimaláricos são considerados drogas menos potentes, devendo ser usados em casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada, com baixo potencial erosivo.

Existem vários estudos com esquemas terapêuticos dos quais a hidroxicloroquina participa, entretanto não permitem uma análise específica e individualizada dos efeitos da hidroxicloroquina no tratamento da AR em fase inicial.

Em pacientes com AR sem resposta ao uso de AINH, o tratamento com hidroxicloroquina (200–400 mg/dia) por 12 semanas, levou à redução do edema, rigidez e dor articular (20%, 23% e 26%, respectivamente), e aumentou a resposta clínica (ACR20) em 20% (NNT: 5). Não houve aumento dos eventos adversos<sup>155</sup>(A).

O tratamento com hidroxicloroquina (7 mg/kg/dia) de pacientes com AR (tempo de doença menor que 24 meses) por 36 semanas reduziu o acometimento articular e a dor, como também melhorou a resposta funcional<sup>20</sup>(A). O seguimento desses pacientes por 36 meses demonstrou melhor evolução quando comparado a pacientes tratados tardiamente (após 9 meses)<sup>156</sup>(B).

Não houve diferença na resposta terapêutica e número de eventos adversos entre três doses diferentes de hidroxicloroquina (400 mg/dia, 800 mg/dia ou 1,2 g/dia) durante 24 semanas no tratamento da AR em fase inicial<sup>157</sup>(B).

Pacientes (AR com mais de seis meses de doença) tratados previamente com a associação de MTX (15 mg/semana) e hidroxicloroquina (400 mg/dia) por 24 semanas, se bene-

ficiaram de esquema de manutenção por mais 12 semanas contendo hidroxilcloroquina<sup>158</sup>(B).

Em pacientes com AR em fase inicial o tratamento com hidroxilcloroquina (400 mg/dia durante 24 semanas) reduziu o acometimento articular em 10% (NNT: 10), diminuiu a dor em 19% (NNT: 5), melhorou a avaliação global do paciente em 16% (NNT: 6) e do médico em 12% (NNT: 8). Houve aumento de eventos adversos em 13% (NNH: 8)<sup>19</sup>(A).

A associação entre MTX (15 mg/semana) e hidroxilcloroquina (200 mg/dia) no tratamento por seis meses de pacientes com AR em fase inicial aumentou a resposta clínica e reduziu a dor e o acometimento articular, em comparação ao tratamento com a monoterapia de hidroxilcloroquina<sup>159</sup>(B).

Associar hidroxilcloroquina (400 mg/dia) no tratamento de pacientes com resposta parcial aos sais de ouro (seis meses) não trouxe benefício com relação à dor e ao acometimento articular<sup>160</sup>(B).

### Recomendação

O tratamento da AR em fases iniciais da doença com hidroxilcloroquina nas doses de 200–400 mg/dia apresenta benefícios relacionados a dor, acometimento articular e de resposta clínica, demonstrado por meio de evidências fracas, seja pelas medidas impróprias utilizadas para demonstrar o benefício, pelo reduzido tamanho do benefício ou pela fraqueza da evidência de sustentação. Embora seu uso seja tradicional no Brasil, muitas vezes em associação a outras DMCD, atualmente os antimaláricos são considerados drogas menos potentes, devendo ser usados em casos iniciais de AR ou artrite indifferenciada, com baixo potencial erosivo.

### DMCD biológicas

Um dos mais relevantes avanços em termos de terapia na AR foi o desenvolvimento das DMCD biológicas. Embora essas medicações sejam eficazes no controle da AR, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo. Encontram-se aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil as seguintes DMCD biológicas:

- Bloqueadores do TNF: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe
- Depletor de linfócito B: rituximabe;
- Bloqueador da co-estimulação: abatacepte;
- Bloqueador do receptor de interleucina-6 (IL-6): tocilizumabe

Estão indicadas para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas de DMCD sintéticas (pelo menos um deles sendo combinação de DMCD). O uso de agentes biológicos deve ser feito associado a um DMCD, preferencialmente MTX. Excepcionalmente, como discutido abaixo, uma DMCD biológica pode ser prescrita mais precocemente no curso do tratamento da AR, sobretudo em casos de doença com sinais de pior prognóstico (elevado número de articulações acometidas, erosões radiográficas na fase inicial da doença, fator reumatoide e/ou anti-CCP presentes em altos títulos).

Características sociais/educacionais/demográficas das diferentes macro-regiões brasileiras, como a dificuldade de

aplicação de medicação SC por determinados pacientes e seus familiares, bem como a inexistência de centros de infusão para aplicação de medicação intravenosa em certos locais, podem determinar a escolha de uma ou outra DMCD biológica. Os centros de dispensação/infusão públicos ou privados das drogas devem informar os pacientes e familiares sobre o adequado acondicionamento de cada medicação, ou enviá-las diretamente para o local de infusão, para evitar perda de eficácia do tratamento. Recomenda-se que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista<sup>78</sup>(D).

A associação de DMCD biológicas não deve ser utilizada pelo potencial risco de infecções graves

## 8. A instituição de terapia biológica com drogas anti-TNF, como o adalimumabe, o certolizumabe, o etanercepte, o infliximabe e o golimumabe, é eficaz e segura em pacientes com AR?

Atualmente, as DMCD biológicas mais utilizadas são os bloqueadores do TNF. O TNF é uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. Ela promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8 e estimula a produção de proteases. A inibição do TNF demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença<sup>79</sup>(D).

Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos cinco agentes anti-TNF aprovados no Brasil para tratamento da AR<sup>55,56</sup>(B).

Os anti-TNF devem ser utilizados em associação ao MTX ou outras DMCD, pois o uso combinado mostrou ser seguro e propiciou rápido benefício no controle da atividade da doença, comparado ao uso do anti-TNF como monoterapia. Em pacientes que apresentem contraindicações ao uso de DMCD sintéticas, os anti-TNF podem eventualmente ser prescritos em monoterapia<sup>77</sup>(D)<sup>26-31,43,44</sup>(A)<sup>45,57,58</sup>(B).

### Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano contra o TNF, prescrito para aplicação SC na dose de 40 mg uma vez a cada 2 semanas<sup>28,33-37,45</sup>(A). O seguimento de 52 semanas de pacientes com AR tratados com MTX e adalimumabe (40 mg ou 20 mg em semanas alternadas) demonstrou aumento na resposta clínica (ACR50) de 32% (NNT: 3) e de 28,2% (NNT: 4), respectivamente, quando comparado com a monoterapia com MTX. Ocorreu também redução na progressão radiológica e melhora funcional (HAQ), sem aumento nos eventos adversos<sup>161</sup>(A)<sup>162</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AR por meio da combinação de adalimumabe 40 mg em semanas alternadas com MTX (20 mg por semana) aumentou a resposta clínica (ACR50) em 21% (NNT: 5) e 16% (NNT: 6) quando comparado com a monoterapia com adalimumabe e MTX, respectivamente. Houve também redução na progressão radiológica e aumento na remissão clínica (DAS-28 ≤ 2,6) de 20% (NNT: 5) e de 22% (NNT: 5), quando comparado com a monoterapia com adalimumabe e MTX, respectivamente<sup>57</sup>(B).

A resposta clínica (ACR50) obtida com adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, durante 24 semanas, no tratamento de pacientes com AR em concomitância com o uso de DMCD sintéticas, aumentou a resposta clínica (ACR50) em 17,6% (NNT: 6) e não aumentou o risco de eventos adversos e eventos adversos sérios<sup>34</sup>(A).

A associação de adalimumabe nas doses de 20 mg ou 40 mg ou 80 mg associado ao MTX (15 mg/semana) durante 24 semanas quando comparado com a monoterapia com MTX, produziu aumento na resposta clínica (ACR50) em 23,8% (NNT: 4), 47,1% (NNT: 2) e 30,4% (NNT: 3), respectivamente, sem diferença na ocorrência de eventos adversos<sup>163</sup>(A).

### Certolizumabe

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF humanizado, com alta afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol. É prescrito para aplicação SC na dose de 400 mg a cada 2 semanas, nas semanas 0, 2 e 4, e, após isso, na dose de 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas<sup>30,31,37</sup>(A).

O tratamento com certolizumabe 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas, por 52 semanas, associado ao MTX (15 mg/semana), aumentou a resposta clínica (ACR50) em 29,5% (NNT: 3), reduziu a progressão radiológica das lesões e aumentou a resposta funcional (HAQ), quando comparado com a monoterapia de MTX. Houve aumento de eventos adversos sérios em 35% (NNH: 3) com ambos os regimes de certolizumabe. Não houve diferença de resposta ou eventos adversos entre as doses<sup>164</sup>(A). Houve ainda evidências de impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes<sup>30</sup>(A). Pelo critério RAPID3 houve aumento na remissão de 32% (NNT: 3) nos pacientes tratados com certolizumabe<sup>165</sup>(B), e a resposta clínica foi também superior pelo ACR escore híbrido<sup>166</sup>(B).

### Etanercepte

O etanercepte é uma proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF mais a região Fc da IgG, prescrita na dose de 50 mg em dose única semanal por via SC<sup>36</sup>(A)<sup>43,45,59</sup>(B).

Em 52 semanas de seguimento de pacientes com AR pode-se concluir que o tratamento com etanercepte (50 mg/semana) associado ao MTX (15 mg/semana), quando comparado à monoterapia com MTX, aumentou a remissão da doença em 22,5% (NNT: 5) e reduziu a progressão radiológica das lesões<sup>105</sup>(A). Esse efeito foi mantido após 24 meses de seguimento<sup>45</sup>(B).

O uso de etanercepte (50 mg/semana) em pacientes com AR em atividade, durante 24 semanas, associado ou não à sulfassalazina (2–3 g/dia), foi superior quanto à resposta clínica (ACR50) em 32% a 38% (NNT: 3), entretanto houve aumento no número de infecções em 19,6% (NNH: 5), bem como de reações infusoriais<sup>167</sup>(A). Em 24 meses de seguimento, houve menor descontinuidade no tratamento por ausência de eficácia nos pacientes submetidos ao tratamento com etanercepte (NNT: 2), e o benefício permaneceu sustentado. Houve, no entanto, aumento na ocorrência de eventos adversos infecciosos e eventos adversos da aplicação local<sup>168</sup>(B).

A análise da resposta clínica de pacientes com AR, pelo ACR-N, em 24 semanas de tratamento com etanercepte (50 mg/semana) associado ao MTX (15 mg/semana) foi maior em 6,1%

(NNT: 17)<sup>169</sup>(A). Após 52 semanas, a remissão da doença permaneceu evidente nos pacientes que recebem etanercepte, combinado ou não com MTX, sendo de 18,2% (NNT:6) e de 12,4% (NNT: 8), respectivamente<sup>170</sup>(B). Também em 52 semanas houve redução na progressão radiológica da lesão nesses pacientes<sup>171</sup>(B).

Pacientes de AR tratados com etanercepte (50 mg/semana) apresentaram resposta clínica (ACR50) em três anos de 51%, mantida em cinco anos. Houve redução na atividade da doença (DAS < 2,4) em 44% dos pacientes. Entretanto, 44% dos pacientes apresentam episódios de infecção, podendo haver a ocorrência de neoplasias e morte relacionada ao tratamento<sup>172,173</sup>(C).

Em 12 meses de tratamento de pacientes com AR, o uso de etanercepte 50 mg/semana produziu maior benefício do que a dose de 20mg/semana. Quando comparado com MTX (15 mg/semana), a resposta clínica (ACR50) foi semelhante, apesar de haver maior progressão radiológica das lesões e de eventos adversos nos pacientes tratados com MTX<sup>174</sup>(A). Esses resultados foram mantidos em 24 meses de seguimento; a resposta funcional (HAQ) foi melhor em 18% (NNT: 6) nos pacientes que fizeram uso de etanercepte<sup>59</sup>(B).

Em pacientes com resposta inadequada à associação de MTX (15 mg/semana) e etanercepte (50 mg/semana), o aumento da dose de etanercepte para 100 mg/semana não melhorou a resposta clínica desses pacientes<sup>175</sup>(A).

### Infliximabe

O infliximabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF quimérico-humano/murino, prescrito na dose inicial de 3 mg/kg administrados via IV, seguida da mesma dose (3 mg/kg) nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas<sup>76</sup>(D). Em pacientes com resposta insuficiente, a dose pode ser elevada para 5 mg/kg por infusão, ou o intervalo entre as doses reduzido. Doses maiores trazem pouco benefício terapêutico e maior risco de complicações infecciosas, pelo que devem ser evitadas no tratamento da AR<sup>27,58</sup>(B)<sup>36,38,44</sup>(A).

Em pacientes com AR não responsivos ao MTX (15 mg/semana), associar infliximabe (3 mg/kg inicialmente nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas), quando comparado à associação com sulfassalazina e hidroxicloquina, aumentou a resposta clínica, pelo critério EULAR, em 14% (NNT: 7), e pelo critério ACR50 em 10% (NNT: 10)<sup>58</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AR utilizando infliximabe (3 mg/kg ou 10 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6, e depois a cada 8 semanas) combinado com MTX (15 mg/semana), durante 22 semanas aumentou a resposta clínica em 22,4% (NNT: 5) e 25,7% (NNT: 4), e a remissão da doença (DAS-28 < 2,6) em 17,0% (NNT: 6) e 18,0% (NNT: 6), respectivamente. Não houve diferenças de resposta entre os dois regimes de tratamento com infliximabe. Não houve diferença de eventos adversos com o uso de infliximabe nesses pacientes, independente da dose<sup>176</sup>(A).

O tratamento de pacientes com AR por meio da associação entre infliximabe 3 mg/kg ou 6 mg/kg, inicialmente nas semanas 0, 2 e 6, depois a cada 8 semanas e MTX (15 mg/semana), durante 54 semanas, aumentou a resposta clínica (ACR-N) em 12,5% (NNT: 8) e 20,3% (NNT: 5), respectivamente, a resposta clínica (ACR50) em 13,5% (NNT: 7) e 18,3% (NNT: 6), reduziu a progressão radiológica das lesões (escore Sharp) e aumentou a resposta funcional em 6,2% (NNT: 16) e em 16,0% (NNT: 6), respectivamente. Não houve diferença de eficácia entre os dois re-

gimes de tratamento. Com o uso de infliximabe, houve aumento de eventos adversos sérios em 3,5% (NNH: 30), com a dose de 3 mg/kg e em 2,9% (NNH: 33), com a dose de 6 mg/kg<sup>177</sup>(A).

### Golimumabe

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF administrado na dose de 50 mg/mês por via SC<sup>44,60</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AR por meio da associação de MTX (15 mg/semana) e golimumabe (50 mg a cada 4 semanas) por 24 semanas demonstra benefício (ACR50) de 10,9% (NNT: 10) e de 13,9% (NNT: 7) no índice de remissão (DAS-28  $\leq$  2,6), quando comparado com a monoterapia com MTX. Não há aumento de eventos adversos na combinação em relação à monoterapia<sup>44</sup>(B). A resposta radiológica (Escore Sharp) também é superior na combinação de golimumabe 50 mg e MTX<sup>178</sup>(B).

Em 14 semanas de tratamento de pacientes com AR por meio da associação de MTX (15 mg/semana) e golimumabe (50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas), houve aumento de resposta clínica em 25,0% (NNT: 4) e 19,4% (NNT:5), respectivamente, e também na remissão (DAS-28), de 14,2% (NNT: 7) e 16,5% (NNT:6), respectivamente. Entretanto, houve aumento de eventos adversos e eventos adversos sérios, com a dose de 100 mg em comparação à dose de 50 mg<sup>179</sup>(A). Após o seguimento de 52 semanas, apesar dos índices de resposta clínica e remissão estarem mantidos, não houve mais diferença com relação à monoterapia<sup>43</sup>(B).

Em 24 semanas de tratamento com golimumabe (2 mg/kg ou 4 mg/kg) associado ao MTX, a porcentagem de pacientes que atinge resposta clínica (ACR50) aumentou em 9,3% (NNT: 10) e 17,7% (NNT: 6), respectivamente, em comparação com a monoterapia com MTX. A remissão (DAS-29  $\leq$  2,6) no mesmo período foi superior apenas na dose de 4 mg/kg. E não houve diferença em eventos adversos e adversos sérios entre a combinação de MTX e golimumabe e a monoterapia com MTX<sup>180</sup>(A).

O tratamento da AR por meio da associação de MTX com golimumabe nas doses de 50 mg ou 100 mg, a cada 2 ou 4 semanas, por 16 semanas, apresentou aumento na resposta clínica (ACR50) em todos os regimes, sem diferença entre eles, e no índice de remissão (DAS-28  $\leq$  2,6), sendo que o único regime de tratamento que não demonstrou benefício comparado com a monoterapia com MTX foi o de 50 mg a cada 4 semanas. Não houve diferença na ocorrência de eventos adversos entre as diversas formas de tratamento<sup>181</sup>(A).

### Eventos adversos e contraindicações dos bloqueadores de TNF

Os efeitos adversos incluem reações infusionais para as drogas IV (febre, calafrios, dor torácica, oscilação de pressão arterial, dispneia, prurido e/ou urticária) e manifestações nos locais de injeção para as drogas SC (eritema, prurido, dor local e/ou urticária). Estas drogas aumentam a chance de infecções, especialmente no primeiro ano de uso (incluindo infecções graves e aquelas causadas por patógenos intracelulares como o bacilo da tuberculose, listeria, histoplasma, micobactérias atípicas, legionella) disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites cutâneas, doença pulmonar intersticial e eventual aumento do risco de linfoma<sup>37,39</sup>(A)<sup>61,62</sup>(B).

Anticorpos antiquméricos humanos (HACA, *human anti-chimeric antibody*) podem ocorrer com todas as drogas da classe, mas seu efeito sobre a eficácia da terapia é incerto<sup>63,64</sup>(B).

As medicações anti-TNF são contraindicadas em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV segundo a classificação da *New York Heart Association*, em vigência de infecção ativa ou com elevado risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla, e com diagnóstico atual ou progresso de neoplasias (menos de cinco anos). Deve-se acompanhar o paciente de maneira cuidadosa, avaliando o possível surgimento de sinais de infecção, que deve ser tratada de forma pronta e imediata<sup>39</sup>(A)<sup>61,62</sup>(B).

### Recomendação

O tratamento de pacientes com AR pode ser realizado com DMCD biológicas anti-TNF, incluindo adalimumabe (40 mg via SC a cada 2 semanas), certolizumabe (400 mg via SC a cada 2 semanas, nas semanas 0, 2 e 4, e, após, 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas ou mensalmente), etanercepte (50 mg via SC a cada 2 semanas), golimumabe (50 mg via SC a cada 4 semanas ou mensalmente) ou infliximabe (3 mg/kg via IV nas semanas 0, 2 e 6, e após a cada 8 semanas). Todas as DMCD biológicas anti-TNF devem ser preferencialmente prescritas em associação a MTX (15 mg por semana) ou a outra DMCD sintética, com benefício clínico, radiológico, de remissão e funcional, podendo haver aumento do risco de eventos adversos sérios e de reação local à aplicação.

## 9. O rituximabe é uma alternativa segura e eficaz para tratamento de pacientes com AR?

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o linfócito CD20+, indicado para pacientes com AR em atividade moderada à grave que tiveram falha terapêutica ao agente anti-TNF. O rituximabe é administrado na dose de 1.000 mg em duas infusões intravenosas em intervalo de 14 dias. Cada infusão é precedida da utilização de 100 mg de metilprednisolona IV 60 minutos antes, 1 g de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais<sup>81-83</sup>(A)<sup>86</sup>(C).

Deve-se considerar, dada a gravidade do quadro, que há relatos da ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva com o uso de rituximabe<sup>182</sup>(C).

É utilizado preferencialmente em associação com o MTX, podendo ser prescrito em associação com outras DMCD. É importante ressaltar que pode haver retardo em 3-4 meses para que se observe o início da melhora sintomática<sup>81-83</sup>(A). O rituximabe apresenta melhor resposta terapêutica em indivíduos com sorologia positiva para FR e/ou anti-CCP<sup>84</sup>(B).

Os indivíduos com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de rituximabe, caso reativem a doença, em intervalo de tempo não inferior a seis meses<sup>81-83</sup>(A)<sup>86</sup>(C).

Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais que ocorrem em 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% na segunda infusão. Complicações infecciosas

podem ocorrer, bem como pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia<sup>81-83(A)86(C)</sup>.

Em pacientes com AR, o uso de rituximabe (duas doses de 500 mg IV com intervalos de 15 dias entre as aplicações) combinado com MTX (10–25 mg/semana), bem como o uso de etanercepte (50 mg/semana) ou adalimumabe (40 mg a cada 15 dias), não determinou aumento de risco de eventos adversos, inclusive eventos adversos sérios, em relação ao placebo combinado com metotrexato, durante 24 semanas. Houve aumento no risco de reações infusionais de 22% (NNH: 5) e de infecções grau 3 de 15% (NNH: 7). Não houve diferença na resposta clínica (ACR50) e no índice de remissão (DAS-28 < 2,6)<sup>183(A)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR (tempo de doença entre oito semanas a quatro anos) durante 52 semanas com rituximabe de 1 g ou 2 g, associado a MTX, aumentou a resposta clínica (ACR50) em 17% e 23%, respectivamente, e o índice de remissão (DAS-28 ≤ 2,6) em 20% e 23%, respectivamente. Houve aumento também na resposta funcional (HAQ). Não houve aumento na ocorrência de eventos adversos<sup>184(A)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR, cujo quadro não foi responsivo à terapia com MTX, com rituximabe 1 g ou 2 g, após 24 semanas, aumentou a resposta clínica (ACR50) em 17% (NNT: 6). Não houve aumento nos eventos adversos<sup>82(A)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR (resposta inadequada ao uso de MTX) com rituximabe após 48 semanas, comparando-se as doses de 1 g, 1 g inicial e depois de 24 semanas, 2 g (escalonado), e 2 g, demonstrou resposta clínica (ACR50) semelhante, resposta clínica EULAR superior na dose de 2 g em comparação com 1 g, e remissão (DAS-28 < 2,6) favorável a 1 g em relação à dose escalonada. Não houve diferença quanto à ocorrência de eventos adversos<sup>185(A)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR não responsiva a drogas anti-TNF- $\alpha$  e em uso de MTX, com rituximabe 1 g, após 24 semanas, reduziu a progressão radiológica da doença, diminuiu a dor (FACIT-F), melhorou a resposta funcional (HAQ) e a qualidade de vida (SF-36)<sup>83,186(A)</sup>. A resposta clínica (ACR50 e EULAR) aumentou em 22% (NNT: 5) e em 43% (NNT: 2), respectivamente<sup>81(A)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR e FR positivo, utilizando a associação de rituximabe e MTX após 24 semanas, comparado com a monoterapia, obteve aumento na resposta clínica (ACR50) variando de 10%–20%. Um maior número de pacientes permaneceu sem tratamento adicional por 48 meses, assim como houve um impacto positivo na capacidade funcional, (NNT: 4)<sup>187(A)</sup>.

Em pacientes não responsivos ao tratamento com DMCD sintéticas, o uso de rituximabe 1 g ou 2 g, após 24 semanas, aumentou em 20% o número de pacientes com resposta clínica (ACR50 ou EULAR) e reduziu a atividade de doença (DAS-28)<sup>188(A)</sup>.

A combinação de rituximabe (1 g) e MTX (10 mg/semana) no tratamento de pacientes com AR produziu, em 24 semanas, melhores resultados quando comparado com a monoterapia dessas medicações: aumento na resposta clínica (ACR50) de 10%–30%, aumento na resposta clínica (EULAR) e no índice de remissão da doença (DAS-28). Não houve diferença entre o número de eventos adversos<sup>189(A)</sup>.

### Recomendação

Em pacientes com AR com resposta inadequada ao MTX ou outras DMCD sintéticas e a anti-TNF, o uso de rituximabe (doses

de 1 g e 2 g), sobretudo associado ao MTX, melhora a evolução clínica, radiológica e funcional, podendo haver aumento do risco de eventos adversos.

## 10. O tocilizumabe é uma droga de comprovada utilidade para o tratamento de AR?

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL-6, inibindo o efeito biológico da IL-6. Pode ser usado em monoterapia, associado ao MTX ou outras DMCD. A incidência de infecções e infecções graves é equivalente aos outros agentes biológicos. É prescrito na dose de 8 mg/kg por via IV, a cada 4 semanas<sup>87,88(A)96(B)</sup>.

O uso de tocilizumabe pode ocasionar neutropenia, plaquetopenia e elevação de transaminases como eventos adversos dose-dependentes. Pode ainda ocorrer elevação de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density protein*), bem como aumento da ocorrência de infecções<sup>87,88(A)96(B)</sup>. Deve-se evitar sua utilização em pacientes com maior chance de perfuração intestinal, como indivíduos que apresentam doença diverticular do cólon<sup>89(A)</sup>.

Pacientes com AR e resposta inadequada ao MTX, quando recebem tocilizumabe (4 mg/kg ou 8 mg/kg a cada 4 semanas por 52 semanas) apresentam resultados positivos com relação à resposta clínica (ACR70), de remissão (DAS < 2,6), funcional (HAQ) e radiológica (score Sharp). A progressão radiológica da doença é reduzida em 74% e 70%, respectivamente, em relação à monoterapia com o MTX. Há melhora significativa funcional em ambas as doses, sendo de 15,4% (NNT: 6) e 9,9% (NNT: 10), respectivamente, a manutenção de resposta funcional > 0,3 unidades. A resposta clínica é de 6,0% (NNT: 16) e 3,5% (NNT: 30), respectivamente. A remissão da doença é de 39,3% (NNT: 2) e de 22,3% (NNT: 5), respectivamente. Há incidência de 2% de neoplasias nos pacientes que recebem tocilizumabe, e 2,5% de reações anafiláticas severas (4 mg/kg), com aumento no risco de eventos adversos severos de 5% (NNH: 20)<sup>190(A)</sup>.

Em pacientes com duração de AR entre seis meses e cinco anos, o uso de 8 mg/kg de tocilizumabe a cada 4 semanas, por 52 semanas, comparado com DMCD sintéticas, levou à redução da progressão radiológica de doença em 15% (NNT: 7), sendo esse efeito maior nos pacientes sob alto risco de progressão<sup>191(A)</sup>. A eficácia clínica (ACR50) foi de 51% (NNT: 2). O índice de remissão 56% maior (NNT: 2) e de resposta funcional de 28% (NNT: 4). Houve aumento na ocorrência de eventos adversos sérios em 5% com o uso de tocilizumabe (NNH: 20), e incidência de 2% de neoplasias e 7% de reações infusionais. Não houve diferenças nos eventos adversos leves e moderados entre as duas formas de tratamento<sup>191(A)</sup>.

A comparação entre tocilizumabe 8 mg/kg, a cada 4 semanas, com MTX 15 mg/semana durante 24 semanas, no tratamento de pacientes com AR, determina resultado favorável ao tocilizumabe, com aumento de resposta clínica (ACR50) em 10,6% (NNT: 9) e de remissão da doença (DAS-28 < 2,6) em 21,5% (NNT: 5). As reações adversas mais frequentes foram infecções, sem diferença entre as duas formas de tratamento. Houve aumento de reações infusionais com o tocilizumabe em 3,8% (NNH: 30)<sup>96(A)</sup>.

Em pacientes com tempo de AR superior a 6 meses, o tratamento com tocilizumabe 8 mg/kg a cada 4 semanas associado

a DMCD, quando comparado à monoterapia com essas drogas (MTX, cloroquina, sais de ouro, sulfasalazina, azatioprina ou leflunomida), produz, em 24 semanas, aumento na resposta clínica (ACR50) de 29% (NNT: 3), aumento na remissão (DAS-28 < 2,6) e de resposta funcional (HAQ) de 26% (NNT: 4). Há aumento no risco de ocorrência de eventos adversos de 11,7% (NNH: 9)<sup>192</sup>(A).

Pacientes com AR e resposta inadequada ao MTX, quando recebem tocilizumabe (4 mg/kg ou 8 mg/kg a cada 4 semanas por 24 semanas), apresentam resultados positivos com relação à resposta clínica (ACR50), de remissão (DAS < 2,6) e funcional (HAQ). Há melhora significativa funcional em ambas as doses. A resposta clínica é de 20% (NNT: 5) e 33% (NNT: 3), respectivamente. A remissão da doença é de 12,2% (NNT: 8) e de 26,2% (NNT: 4), respectivamente. Não houve diferença entre os diversos eventos adversos; a infecção é o mais frequente deles<sup>193</sup>(A).

### Recomendação

O tratamento de pacientes com AR, sobretudo com resposta inadequada ao MTX, utilizando tocilizumabe associado ao MTX, ou a DMCD sintéticas, ou como monoterapia, produz benefício na resposta clínica, funcional, radiológica e de remissão. O tocilizumabe também é eficaz nos pacientes não responsivos aos anti-TNF. Pode haver aumento do risco de eventos adversos.

## 11. O abatacepte é uma opção terapêutica para pacientes com AR, considerando seu perfil de segurança e eficácia?

O abatacepte é uma proteína de fusão CTLA-4-IgG, atuando como inibidor de moléculas de co-estimulação dos linfócitos T. É indicado para pacientes com AR ativa que tenham apresentado falha terapêutica a DMCD ou aos agentes anti-TNF. Pode ser utilizado associado aos DMCD ou como monoterapia. O abatacepte deve ser administrado como infusão IV, durante 30 minutos, na dose de 500 mg nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60–100 kg e 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg de peso corporal. A dose seguinte deve ser administrada duas e quatro semanas após a dose inicial, depois a cada quatro semanas<sup>40-42</sup> (A). O uso de abatacepte está associado a uma maior ocorrência de complicações infecciosas quando comparado ao placebo, assim como observado com outras DMCD biológicas. As reações infusionais com abatacepte são pouco frequentes e são, principalmente, reações de hipersensibilidade que se manifestam por exantema ou broncoespasmo. É contraindicado em pacientes com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por exacerbação do quadro de dispneia e maior ocorrência de infecções<sup>40</sup>(A)<sup>85</sup>(C).

O uso de abatacepte (10 mg/kg a cada 4 semanas) em pacientes com AR de duração média de 8,5 anos produz benefício de 30% (ACR50). A cada três pacientes tratados, há um paciente em ACR50, não havendo aumento de eventos adversos<sup>194</sup>(A).

Pacientes com AR de ao menos 12 meses de duração, não responsivos ao MTX, submetidos a tratamento com abatacepte

de 500–1000 mg a cada 30 dias, por 12 meses, apresentam aumento no índice de resposta clínica pelo critério EULAR de 12,1% (NNT: 9), DAS-28 de 9,9% (NNT: 10) e ACR50 de 9,1% (NNT: 11). Há melhora funcional (HAQ) de 20,6% (NNT: 5). Não há aumento de eventos adversos<sup>195</sup>(A).

Em pacientes com AR não responsivos ao tratamento com anti-TNF- $\alpha$ , o uso de abatacepte de 500–1.000 mg por seis meses determina resposta clínica pelo critério ACR50 de 16,5% (NNT: 6), e resposta funcional de 24,0% (NNT: 4). Não há aumento dos eventos adversos<sup>196</sup>(A). Em 24 meses há resposta clínica pelo critério ACR50 de 32,3%, e remissão (DAS-28) de 20,3%. A resposta funcional é de 47,9%<sup>197</sup>(B).

Em um ano de tratamento com abatacepte 500–1.000 mg, pacientes com AR não respondedores a MTX apresentaram melhora clínica (ACR50) de 30,1% (NNT: 3). A função física melhorou em 24,7% (NNT: 4), não havendo diferença nos eventos adversos<sup>198</sup>(A). Em 24 meses de tratamento, os pacientes apresentaram melhora clínica (ACR50) de 55,6% e remissão (DAS-28) de 30,9%<sup>199</sup>(B).

### Recomendação

Em pacientes com AR não responsivos ao tratamento com MTX ou anti-TNF, o uso de abatacepte em doses entre 500–1.000 mg apresenta aumento na resposta clínica (ACR50), de remissão (DAS-28) e capacidade funcional (HAQ) em 6–12 meses, com manutenção dos índices em 24 meses, podendo haver aumento do risco de eventos adversos.

## 12. Há indicação de que algum dos esquemas de terapia biológica seja superior aos demais no tratamento de pacientes com AR?

O tratamento de pacientes com AR pela associação de MTX (15 mg/semana) e golimumabe (50 mg a cada 4 semanas) por 24 semanas demonstra benefício (ACR50) de 10,9% (NNT: 10) e de 13,9% (NNT: 7) no índice de remissão (DAS-28 < 2,6), quando comparado com à monoterapia com MTX<sup>44</sup>(A).

O seguimento de 52 semanas de pacientes com AR tratados com MTX e adalimumabe (40 mg em semanas alternadas) demonstra aumento na resposta clínica (ACR50) de 32% (NNT: 3), quando comparado com a monoterapia de MTX<sup>162</sup>(A). Há também redução na progressão radiológica e aumento na remissão clínica (DAS-28 < 2,6) de 23% (NNT: 5) quando comparado com a monoterapia com MTX, respectivamente<sup>74</sup>(D).

Em 52 semanas de seguimento de pacientes com AR, o tratamento com etanercepte (50 mg/semana) associado ao MTX (15 mg/semana), quando comparado à monoterapia com MTX, aumenta a remissão da doença (DAS-28) em 22,5% (NNT: 5). A resposta clínica (ACR50) é superior em 22% (NNT: 5)<sup>105</sup>(A).

O tratamento de pacientes com AR com infliximabe 3 mg/kg, inicialmente nas semanas 0, 2 e 6, e depois a cada oito semanas, combinado com MTX (15 mg/semana) durante 22 semanas, aumenta a resposta clínica (ACR50) em 22,4% (NNT: 5) e a remissão da doença (DAS-28 < 2,6) em 17,0% (NNT: 6)<sup>176</sup>(A).

O tratamento com certolizumabe 200 mg a cada 2 semanas, por 52 semanas, associado ao MTX (15mg/semana), aumenta a resposta clínica (ACR50) em 29,5% (NNT: 3), quando comparado com a monoterapia de MTX. A remissão pelo DAS-

28 é de 16% (NNT: 6). Há aumento de eventos adversos sérios em 35% (NNH: 3)<sup>164(A)</sup><sup>165(B)</sup>.

O tratamento de pacientes com AR (tempo de doença entre oito semanas e quatro anos) durante 52 semanas com rituximabe (1,0 g IV com intervalo de infusão de 15 dias), associado a MTX, aumenta a resposta clínica (ACR50) em 17% (NNT: 6), e o índice de remissão (DAS-28  $\leq$  2,6) em 20% (NNT: 5)<sup>184(A)</sup>. Pacientes com AR e resposta inadequada ao MTX, quando recebem tocilizumabe (8 mg/kg a cada 4 semanas por 24 semanas) associado ao MTX, apresentam resultados positivos com relação à resposta clínica (ACR50) e à ocorrência de remissão (DAS  $\leq$  2,6). Há melhora significativa funcional com ambas as doses. A resposta clínica é de 33% (NNT: 3). A remissão da doença é de 26,2% (NNT: 4). Não há diferença entre os diversos eventos adversos; a infecção é o mais frequente deles<sup>193(A)</sup>.

Pacientes com AR de ao menos 12 meses de duração, não responsivos ao MTX, submetidos a tratamento com abatacepte de 500–1.000mg a cada 30 dias, por 12 meses, apresentam aumento no índice de resposta clínica pelo critério DAS-28 de 9,9% (NNT: 10) e ACR50 de 9,1% (NNT: 11)<sup>195(A)</sup>.

A Tabela 5 resume as medidas de ACR50 e DAS-28 expressas pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).

### Recomendação

Os diversos esquemas terapêuticos utilizando DMCD biológicos associadas ao uso de MTX nos pacientes com AR, quando comparados com a monoterapia com MTX, utilizando como parâmetros ACR50 e DAS-28, apresentam resultados semelhantes, com pequenas variações no NNT (ACR50 de 3–11 e DAS-28 de 4–10). Não há comparações diretas que permitam estimar de forma precisa as diferenças de benefício entre os diversos biológicos.

## Estratégias de tratamento da AR no Brasil

As DMCD devem ser iniciadas imediatamente após o diagnóstico. Sempre que necessário, o tratamento deve ser ajustado em avaliações clínicas frequentes dentro de um período de 30–90 dias.

Estratégias terapêuticas baseadas em metas específicas produzem melhores desfechos clínicos e de capacidade

**Tabela 5 – Medidas de ACR50 e DAS-28 expressas pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).**

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte	NNT	
			ACR50	DAS-28
Golimumabe	50 mg	24 semanas	10	7
Adalimumabe	40 mg	52 semanas	3	5
Etanercept	50 mg	52 semanas	5	5
Infliximabe	3 mg/kg	22 semanas	5	6
Certolizumabe	200 mg	52 semanas	3	6
Rituximabe	1000 mg	52 semanas	6	5
Tocilizumabe	8 mg/kg	24 semanas	3	4
Abatacepte	500–1000 mg	52 semanas	11	10

funcional, bem como menor dano estrutural radiológico, em comparação com tratamentos convencionais<sup>94(A)</sup>. A meta a ser alcançada é a remissão, ou pelo menos a baixa atividade, avaliada por índices compostos de atividade de doença (ICAD), considerando-se resposta terapêutica a redução do valor do ICAD, conforme estabelecido no Consenso 2011 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Diagnóstico e Avaliação Inicial da Artrite Reumatoide<sup>5(D)</sup>.

### Primeira linha – drogas modificadoras do curso da doença sintéticas

O MTX deve ser a DMCD de primeira escolha<sup>95(A)</sup><sup>66,200(D)</sup>. Havendo contra-indicação, sulfassalazina<sup>201(A)</sup> ou leflunomida<sup>143(A)</sup> podem ser utilizadas como primeira opção<sup>202(B)</sup>. O uso de antimaláricos (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina)<sup>203(B)</sup> pode ser indicado apenas para pacientes com doença leve ou artrite indiferenciada com baixo potencial erosivo. Em casos excepcionais, como pacientes com hipersensibilidade a outras DMCD, ou com hepatite viral, sais de ouro podem ser utilizados.

O MTX deve ser prescrito preferencialmente em monoterapia, no início do tratamento<sup>128(A)</sup>.

Não havendo a resposta clínica objetivada (remissão ou baixa atividade da doença) com dose máxima tolerada de MTX ou na presença de eventos adversos, recomenda-se a sua troca por outra DMCD em monoterapia ou o uso de combinações de DMCD. As combinações mais utilizadas são MTX com cloroquina, com sulfassalazina ou a associação dessas três drogas<sup>15(A)</sup>, bem como MTX associado com leflunomida<sup>204(A)</sup>. A progressão da terapia deve ser rápida, com avaliações mensais do paciente nos primeiros seis meses de tratamento, e ajuste de doses e esquemas conforme necessário. Deve-se aguardar um período máximo de seis meses para definir ausência de resposta à primeira linha de tratamento instituída<sup>66(D)</sup>.

Doses baixas de corticosteroides (máximo de 15 mg/dia de prednisona ou equivalente) podem ser utilizadas no início do tratamento, bem como anti-inflamatórios, recomendando-se, no entanto, cautela e uso pelo menor tempo possível, para minorar a ocorrência de efeitos adversos<sup>66(D)</sup>.

### Segunda linha – drogas modificadoras da doença biológicas

A terapia imunobiológica na AR está indicada para os pacientes que persistem com atividade moderada à alta de doença (conforme ICAD), apesar do tratamento com pelo menos dois dos esquemas propostos na primeira linha de tratamento. As drogas anti-TNF são a primeira opção no Brasil dentre os biológicos, após a falha aos esquemas com DMCD sintéticas. Isto é justificável pela mais abrangente experiência pós-comercialização, bem como maior volume de informações de segurança oriundas de estudos clínicos, registros e recomendações nacionais<sup>205(B)</sup> e internacionais<sup>66(D)</sup>. Entretanto, outras drogas como abatacepte e tocilizumabe podem ser prescritas a critério do médico assistente após a falha à DMCD sintética, tendo em vista a publicação de ensaios clínicos randomizados que embasam essa indicação<sup>40,88(A)</sup>. O emprego de rituximabe deve ser evitado como biológico de primeira escolha<sup>66(D)</sup>, a não ser em casos específicos (pacientes com contra-indicação a outros biológicos, preferencialmente que sejam positivos

para FR e/ou anti-CCP ou aqueles que apresentam diagnóstico associado de linfoma, por exemplo).

Em situações excepcionais, a DMCD biológica pode ser indicada após a falha ao primeiro esquema de DMCD sintética naqueles pacientes com associação/combinção de fatores de mau prognóstico, incluindo doença com atividade muito intensa, elevado número de articulações dolorosas/inflamadas, FR e/ou anti-CCP em altos títulos e ocorrência precoce de erosões radiográficas<sup>66</sup>(D). Os fatores de pior prognóstico são mais bem detalhados no Consenso 2011 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Diagnóstico e Avaliação Inicial da Artrite Reumatoide<sup>5</sup>(D).

O uso de drogas biológicas como primeira linha para o tratamento da AR não está indicado no Brasil, pois não há evidências da custo-efetividade dessa indicação em nosso país.

### Terceira linha – falha ou intolerância à droga modificadora do curso da doença biológica

Em cenários clínicos que cursam com ausência na resposta ao tratamento biológico inicial, evolução para perda da resposta obtida, ou presença de eventos adversos importantes, pode ser feita a troca de um agente biológico por outro. Os biológicos que apresentaram benefícios em ensaios clínicos randomizados com pacientes que falharam ao anti-TNF são abatacepte, rituximabe e tocilizumabe<sup>206</sup>(B). Pacientes que apresentaram falha ao primeiro agente anti-TNF também demonstraram benefício com o uso de uma segunda droga da mesma classe, incluindo adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe ou golimumabe em estudos observacionais prospectivos e também randomizado controlado duplo cego (golimumabe), mas persistem incertezas sobre a magnitude de seus efeitos terapêuticos e a custo-efetividade dessa estratégia<sup>207</sup>(B).

A escolha da sequência do tratamento a ser empregada fica a critério médico, a depender de particularidades de cada caso. Recomendase um período mínimo de três meses e máximo de seis meses de avaliação clínica para proceder a troca de esquema terapêutico (mudança entre DMCD biológicas).

### Retirada de medicações e eventual suspensão de terapia

Não há dados que permitam definir o tempo de uso de terapia para a AR, e, no momento, a medicação indicada e à qual o paciente apresente resposta adequada deve ser mantida por período indefinido, a critério médico. Em caso de resposta completa (remissão) e sustentada (por mais de 6-12 meses), pode-se tentar a retirada gradual e cuidadosa na seguinte sequência: primeiramente AINH, seguidos por corticosteroides e DMCD biológicas, mantendo-se o uso de DMCD sintéticas<sup>208</sup>(B). Excepcionalmente, se a remissão se mantiver, pode-se com muita cautela, tentar a retirada da DMCD sintética<sup>66</sup>(D). A remissão sustentada livre de drogas é pouco frequente, especialmente em pacientes com biomarcadores como anti-CCP e/ou FR.

A figura 1 sintetiza o fluxograma de tratamento medicamentoso para a AR no Brasil, proposto pela Comissão de AR da SBR.

### Monitoração do tratamento

Na doença inicial, nos pacientes que tenham doença ativa, com até 12 meses de sintomas, recomenda-se o acompanhamento intensivo com visitas mensais e progressão medicamentosa rápida quando necessário<sup>209</sup>(B)<sup>210</sup>(D). Os esquemas terapêuticos e os seus possíveis eventos adversos foram abordados nos itens anteriores.

Em cada visita, deve-se avaliar a eficácia e segurança da intervenção terapêutica, considerando as comorbidades do paciente e visando preferencialmente a remissão ou menor atividade da doença possível, assim como a melhora funcional e da qualidade de vida. No paciente com a doença estabelecida, e especialmente naqueles com doença controlada, as visitas podem ser realizadas a cada três meses<sup>108,109,209</sup>(B)<sup>210</sup>(D).

A Tabela 6 resume, de forma esquemática, a frequência de monitoração dos principais parâmetros considerados para avaliação adequada de um paciente com AR em tratamento.

### Conflitos de interesse

Mota LMH: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Roche e Mantecorp. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, AstraZeneca, MSD, Roche e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Novartis, Roche e Wyeth.

Cruz BA: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela empresa Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, Bristol-Myers Squibb, Mantecorp, MSD, Novartis, Roche, Wyeth e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Mantecorp, Novartis, Roche e Wyeth.

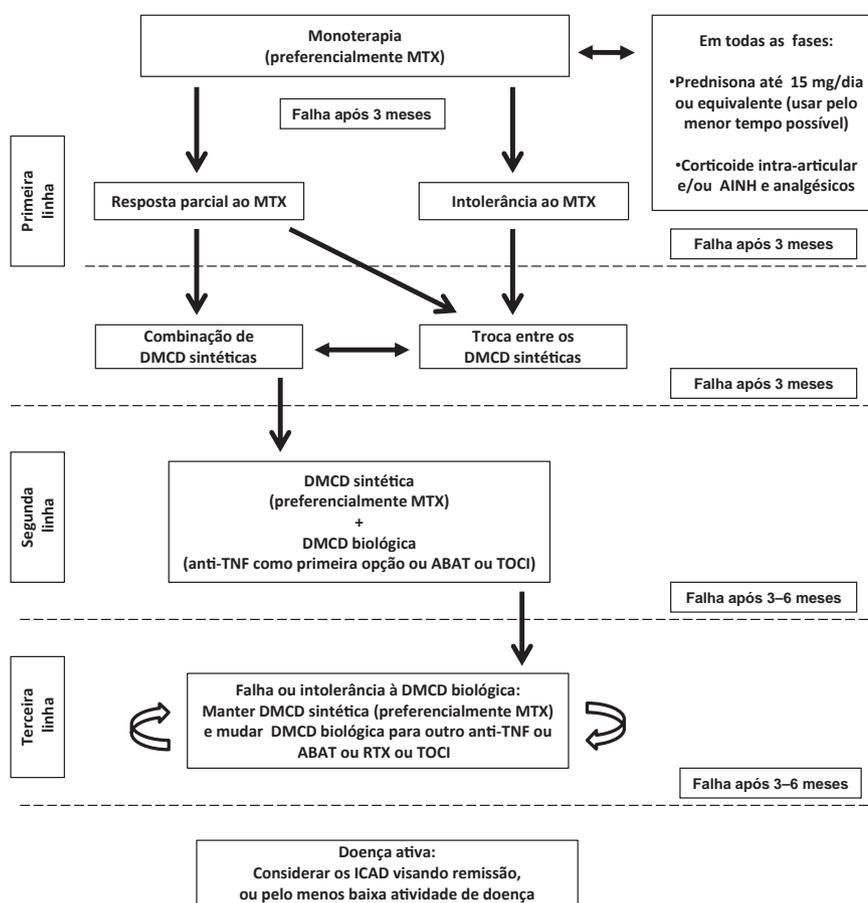
Brenol CV: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche e Wyeth. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, Bristol-Myers Squibb, Mantecorp, MSD, Roche e Wyeth. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott e Roche.

Rezende-Fronza LS: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Roche. Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela empresa Pfizer.

Bertolo MB: Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, Pfizer, Sanofi Aventis.

Freitas MVC: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. É membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pelas empresas AstraZeneca, MSD e Wyeth. Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pelas empresas Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Wyeth.

Silva NA: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. Foi palestrante em even-



**Figura 1 – Fluxograma de tratamento medicamentoso para a AR no Brasil, proposto pela Comissão de AR da SBR. DMCD, drogas modificadoras do curso da doença; MTX, metotrexato; anti-TNF, medicações antifator de necrose tumoral; ABAT, abatacepte; RTX, rituximabe; TOCI, tocilizumabe; ICAD, índices compostos de atividade da doença.**

**Tabela 6 – Monitoração do tratamento da artrite reumatoide.**

Parâmetro	Avaliação inicial	Avaliação mensal (na AR inicial)	Consultas extras	Avaliação a cada 3 meses (na AR estabelecida)	Avaliação anual
Educação do paciente e familiares	X	X	X	X	X
ICAD + mHAQ ou HAQ-DI (0-3 pontos)	X	X	X	X	X (redução mínima desejada de 0,22 pontos)
FR/anti-CCP	X				X (nos 2 anos iniciais podem ser repetidos caso sejam negativos na primeira avaliação)
Radiografia convencional (mãos e punhos, pés e tornozelos, outras articulações acometidas)	X				X
Ressonância ou ultrassonografia articular (em caso de dúvida quanto à sinovite)	X				
Pesquisa de manifestações extra-articulares*	X	X	X	X	X
Avaliação de comorbidades**	X	X	X	X	X

(continua)

**Tabela 6 – Monitoração do tratamento da artrite reumatoide (continuação).**

Parâmetro	Avaliação inicial	Avaliação mensal (na AR inicial)	Consultas extras	Avaliação a cada 3 meses (na AR estabelecida)	Avaliação anual
Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR)	X	X	X	X	X
Avaliação laboratorial***	X	X	X	X	X
Avaliação vacinal	X				X
Tratamento medicamentoso específico para AR****	X	X	X	X	X
Tratamento medicamentoso de comorbidades	X	X	X	X	X
PPD (ou IGRA) e radiografia do tórax (em caso de prescrição de DMCD biológica, em especial anti-TNF)	X				
Terapia ocupacional	X	X	X	X	X
Reabilitação	X	X	X	X	X
Avaliação da indicação de órteses	X	X	X	X	X
Avaliação de indicação cirúrgica	X	X	X	X	X
Coordenação de equipe multidisciplinar	X	X	X	X	X
Aconselhamento gestacional	X	X	X	X	X
Avaliação de infecções (avaliação clínica e eventualmente exames complementares)	X	X	X	X	X
	Sorologias (hepatite B e C no início da investigação, HIV em situações selecionadas)				
Avaliação e orientação quanto a situações de emergência*****	X	X	X	X	X

ICAD, Índices compostos de atividade de doença (SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença – 28 articulações); +, para metas dos ICAD, vide publicação do Consenso 2011 da SBR para Diagnóstico e Avaliação inicial da AR; mHAQ, Health Assessment Questionnaire modificado; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire – índice de incapacidade; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C-reativa; PPD, teste tuberculínico; IGRA, ensaios de liberação do interferon gama.

\*Manifestações extra-articulares: nódulos reumatóides, doença pulmonar intersticial, serosites, inflamação ocular e vasculites.

\*\*Comorbidades: hipertensão arterial, isquemia cardiovascular, diabetes mellitus, aterosclerose, baixa massa óssea, depressão, fibromialgia etc.

\*\*\*Exames laboratoriais: hemograma, função hepática, lipidograma e função renal; dependendo das comorbidades, considerar exames adicionais.

\*\*\*\*Medicação para AR: considerar as questões de eficácia e segurança de cada medicação detalhadas ao longo do texto.

\*\*\*\*\*Urgências na AR: escleromalácea perfurante, mielopatias, mononeurite múltipla e vasculite, gravidez de pacientes em uso de medicações teratogênicas.

tos ou atividades patrocinadas pelas empresas Janssen, Mantecorp, MSD e Roche.

Louzada-Junior P: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Merck e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria Abbott. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Roche.

Giorgi RD: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche.

Lima RAC: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela empresa Mantecorp e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Acteion, Lilly e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Acteion, Lilly e Pfizer.

Pinheiro GRC: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Janssen e Roche.

#### REFERÊNCIAS

- 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;36:182-8.
- Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LF, Cunha MF, Radominski S, Oliveira SM, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.
- Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:38-43.

4. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones W, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:447-52.
5. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:199-219.
6. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008;11:869-77.
7. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1898-906.
8. Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkman BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2010;341:c6942.
9. Abourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac'hmeur R, Hajjaj-Hassouni N, Ingels A, et al. A long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. *Jt, Bone, Spine*. 2009;76:648-53.
10. Lovisi Neto BE, Jennings F, Barros Ohashi C, Silva PG, Natour J. Evaluation of the efficacy of an educational program for rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:28-34.
11. Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2043-50.
12. Niedermann K, de Bie RA, Kubli R, Ciurea A, Steurer-Stey C, Villiger PM, et al. Effectiveness of individual resource-oriented joint protection education in people with rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2011;82:42-8.
13. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1-278.
14. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early 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.
15. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996;334:1287-91.
16. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T, et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:702-13.
17. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
18. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al.; for the European Leflunomide Study Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:913-23.
19. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119:1067-71.
20. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med*. 1995;98:156-68.
21. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD000959.
22. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:196-204.
23. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J; METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1360-70.
24. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1412-9.
25. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2807-16.
26. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries- Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
27. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, 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.
28. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1429-41.
29. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:823-7.
30. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R170.
31. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:797-804.

32. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1467-74.
33. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol.* 2008;35:206-15.
34. van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:226-34.
35. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30:2563-71.
36. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976-86.
37. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1592-600.
38. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354:1932-9.
39. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.
40. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2010;37:234-45.
41. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abataceptin methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870-7.
42. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1949-56.
43. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:222-5.
44. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
45. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674-82.
46. Lineker SC, Bell MJ, Badley EM. Evaluation of an inter-professional educational intervention to improve the use of arthritis best practices in primary care. *J Rheumatol.* 2011;38:931-7.
47. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1128-43.
48. Ferraz-Amaro I, Machín S, Carmona L, González-Alvaro I, Díaz-González F; EMECAR study group. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatol Clin.* 2009;5:252-8.
49. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1968-76.
50. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1833-8.
51. Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, et al. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:856-64.
52. Lukas C, Combe B, Ravaut P, Sibilia J, Landew R, van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the Étude et Suivides polyarthrites indifférenciées récentes (study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum.* 2011;63:1804-11.
53. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, Schattenkirchner M, Rozman B, Williams D, et al.; for the European Leflunomide Study Group. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis: longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol.* 2001;28:1983-91.
54. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roodman HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatments strategies: post hoc analyses from the BeStstudy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1333-7.
55. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(suppl2):ii13-6.
56. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22-32.

57. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Zeben D, Kerstens PJ, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1153-8.
58. van Vollenhoven RF, Ernestam S, GeborekP, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquineto methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefottrial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374:459-66.
59. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443-50.
60. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1129-35.
61. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.42
62. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2896-904.
63. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1739-45.
64. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:817-21.
65. American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
66. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
67. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Jt, Bone, Spine.* 2010;77:451-7.
68. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-3.
69. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 61):S1-2.
70. Pereira IA, Cruz BA, Xavier RM, Pinheiro GR, Tilton D, Giorgi R, et al. National recommendations based on scientific evidence and opinions of experts on the use of methotrexate in rheumatic disorders, especially in rheumatoid arthritis: results of the 3E Initiative from Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:346-61.
71. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:421-30.
72. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-22.
73. Caporali R, Conti F, Alivernini S, Atzeni F, Serio B, Cutolo M, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29: S7-14.
74. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S15-27.
75. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:114-23.
76. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international taskforce. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
77. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086-93
78. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Yano K, Tokita A, Honjo Y, et al. Comparison of characteristics and therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis patients treated by rheumatologists and those treated by orthopedic surgeons under a team medicine approach at the same institute. *Mod Rheumatol.* 2011 Jul 15. [Epub ahead of print].
79. Kiely PD, Brown AK, Edwards CJ, O'Reilly DT, Ostör AJ, Quinn M, et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: a consensus statement. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:765-72.
80. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:152-74.
81. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 2793-806.
82. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1629-35.
83. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:216-21.
84. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of

- rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575-80.
85. Miller KL, Sawitzke AD, Doane J. Abatacept and serious respiratory infections in patients with previous lung disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1569-71.
  86. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:626-30.
  87. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:552-62.
  88. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10-20.
  89. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1471-4.
  90. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001461.
  91. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001157.
  92. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001083.
  93. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. *The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. Arthritis Rheum.* 1997;40:1843-51.
  94. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:987-94.
  95. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;14 (4):CD008495.
  96. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88-96.
  97. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA), an open-label strategy trial.* *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
  98. Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998; 37:1060-8.
  99. Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, Lino-Pérez L, Goycochea MV, Vazquez-Mellado J, et al. Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: atwenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2160-5.
  100. Svensson B, Schaufelberger C, Telemán A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. BARFOT study group. *Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy. Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1031-6.
  101. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:27-35.
  102. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823-7.
  103. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewé R, Codreanu C, Bolosiu HD, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1582-7.
  104. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3928-39.
  105. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375-82.
  106. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:753-9.
  107. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1242-9.
  108. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Gossec L, et al. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:611-5.
  109. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *FIN-RACo trial group. Lancet.* 1999;353:1568-73.
  110. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Finnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:894-8.
  111. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RA Cotrial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:36-41.

112. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, Kautiainen H, Järvenpää S, Leirisalo-Repo M, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1222-31.
113. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, 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;70:1039-46.
114. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914-21.
115. Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1193:139-45.
116. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:315-9.
117. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, et al. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:316-21.
118. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A; physicians of SCQ-MRA. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1106-10.
119. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:864-72.
120. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:906-14.
121. Weng HH, Ranganath VK, Khanna D, Oh M, Furst DE, Park GS, et al. Equivalent responses to disease-modifying antirheumatic drugs initiated at any time during the first 15 months after symptom onset in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010; 37: 550-7.
122. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:184-7.
123. Machold KP, Landewé R, Smolen JS, Stamm TA, van der Heijde DM, Verpoort KN, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:495-502.
124. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisone 1-4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1715-20.
125. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomized controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:656-63.
126. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2Suppl):S126-35 PMID:18240203.
127. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomized comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1227-32.
128. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360-70.
129. Kirwan JR, Hällgren R, Mielants H, Wollheim F, Björck E, Persson T, et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 688-95.
130. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. 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.
131. van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21:155-60.
132. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E, Sørensen SF, Hansen TM. A randomized trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:713-8.
133. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, Borg EJ, et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1797-807.
134. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:1623-30.
135. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract.* 2002;3:10.
136. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavvas G, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:351-8.
137. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol.* 2002;29: 436-46.
138. Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, et al. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care Res.* 2000;13:112-21.
139. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1921-8.
140. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term

- management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet*. 1999;354:2106-11.
141. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1128-43.
  142. Fiehn C, Jacki S, Heilig B, Lampe M, Wiesmüller G, Richter C, et al. Eight versus 16-week re-evaluation period in rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide or methotrexate accompanied by moderate dose prednisone. *Rheumatol Int*. 2007;27:975-9.
  143. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta analysis. *J Rheumatol*. 2003;30:1182-90.
  144. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, Veale DJ, O'Connor PJ, Ridgway JP, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2002;46:366-72.
  145. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1984-92.
  146. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gómör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655-65.
  147. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group*. *Arthritis Rheum*. 2000;43:495-505.
  148. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group*. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542-50.
  149. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group*. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1870-8.
  150. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double-blind comparison of parenteral methotrexate and parenteral gold in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: an interim report on 102 patients after 12 months. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(2 Suppl 1):13-20.
  151. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:328-33.
  152. Suarez-Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysin) in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988;15:753-6.
  153. Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a doubleblind parallel study of 174 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:345-52.
  154. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1220-6.
  155. Das SK, Pareek A, Mathur DS, Wanchu A, Srivastava R, Agarwal GG, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial – an Indian experience. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2227-34.
  156. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol*. 2000; 27: 623-9.
  157. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, Botstein GR, Caldwell J, Dietz F, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 357-65.
  158. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, Willkens RF, Hurd E, Germain BF, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1997;24:1896-902.
  159. Trnavský K, Gatterová J, Lindusková M, Pelisková Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 1993;52:292-6.
  160. Porter DR, Capell HA, Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis – no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheumatol*. 1993;20:645-9.
  161. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
  162. Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Patra K, Pangan AL. Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:855-62.
  163. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35-45.
  164. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319-29.
  165. Pincus T, Furer V, Keystone E, Yazici Y, Bergman MJ, Luijckens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: Similar results to DAS-28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1142-9.
  166. van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, Weinblatt ME, Luijckens K, Keystone EC. American College of

- Rheumatology hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from a 52-week phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:128-34.
167. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1357-62.
168. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1146-52.
169. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. 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;363:675-81.
170. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:182-8.
171. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1444-7.
172. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1578-84.
173. Klareskog L, Gaubitz M, Rodríguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:238-47.
174. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
175. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1921-30.
176. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1075-86.
177. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43.
178. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG, et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1200-10.
179. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789-96.
180. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:917-28.
181. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964-75.
182. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011;68:1156-64.
183. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:622-32.
184. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, StohW, 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.
185. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683-93.
186. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59:785-93.
187. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1505-13.
188. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase II B randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400.
189. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350: 2572-81.
190. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, 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;63:609-21.
191. Hashimoto J, Garner P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more

- effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol*. 2011;21:10-5.
192. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80.
  193. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2008;371:987-97.
  194. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:1-7.
  195. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abataceptor infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1096-103.
  196. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23.
  197. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:547-54.
  198. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:865-76.
  199. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008;58:953-63.
  200. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
  201. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000958.
  202. Hamilton J, McInnes IB, Thomson EA, Porter D, Hunter JA, Madhok R, et al. Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:566-72.
  203. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, van de Putte LB. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*. 1990;335:539.
  204. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:726-33.
  205. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:152-60.
  206. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266-71.
  207. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-278.
  208. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823-6.
  209. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-69.
  210. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Guideline Development Group. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b702.