

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
Artrite Reumatoide

Nº 177

Dezembro/2017



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de



diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## APRESENTAÇÃO

O PCDT de Artrite Reumatoide (AR) do Ministério da Saúde a ser atualizado refere-se ao publicado no Diário Oficial da União por meio da Portaria SAS/MS nº 710 de 27 de junho de 2013. A atualização deste PCDT ocorre devido à aprovação da incorporação no SUS da apresentação subcutânea do medicamento citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave. Essa inclusão foi amplamente discutida na CONITEC e submetida à Consulta Pública para participação da sociedade e ratificada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 08 de 02 de fevereiro de 2017.

Assim, cumprindo as orientações da Lei nº 12.401/2011, propôs-se a atualização do PCDT da referida doença a fim de contemplar as condições em que esta nova apresentação farmacêutica será disponibilizada no tratamento às pessoas acometidas pela artrite reumatoide.

A atualização deste PCDT considera também, a decisão de não incorporação do medicamento tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico, dada pela Portaria nº 34 de 20 de setembro de 2016, que decide que o PCDT da AR será adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento. E ainda a decisão de não incorporação do medicamento abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico, dada pela Portaria SCTIE/MS nº 38 de 30 de novembro de 2016, que decide que o PCDT da AR será adequado para alinhar os MMCD biológicos após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos.



# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ARTRITE REUMATOIDE

## 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 20/11/2012, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Arthritis, Rheumatoid/therapy”[Majr:noexp] AND (“2002/11/24”[PDat]: “2012/11/20”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])), foram encontrados 93 artigos. Com os termos “Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy”[Mesh] AND systematic[sb], a busca resultou em 71 artigos.

Na base de dados Embase, com os termos ‘rheumatoid arthritis’/exp/mj AND ‘therapy’/exp/mj AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [24-11-2002]/sd NOT [20-11-2012]/sd, foram encontrados 58 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos “rheumatoid and arthritis:ti” (com busca limitada ao título), a busca resultou em 67 artigos.

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

Com o objetivo de incluir referências sobre classificação e tratamento, bem como sobre epidemiologia e custo-efetividade nacionais da doença, também foram realizadas, na mesma data, buscas na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND criteria[Title]) AND (diagnostic[Title] or classification[Title]). Dessa busca, resultaram 223 artigos. Com os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND recommendations[Title]) AND



(acr[Title] OR eular[Title]), foram encontrados 16 artigos, e com os termos Brazil[All Fields] AND (“Arthritis, Rheumatoid”[MeSH Terms] OR “Arthritis, Rheumatoid”[All Fields]), 324 artigos

Dos 563 resultados, foram excluídos os duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, os com mais de 10 anos (exceto estudos epidemiológicos), aqueles em idiomas que não inglês, português e espanhol, restando 34 referências.

Também foi utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 20.8.

Os critérios de busca adotados foram definidos com o objetivo de permitir acesso amplo e focado aos trabalhos de maior relevância, tendo em vista a expressiva quantidade de estudos publicados sobre o tema. Posteriormente à Consulta Pública, em 2015, a busca adicional de estudos relevantes para o tema também foi realizada, sendo acrescentadas 13 referências bibliográficas.

O presente Protocolo considera o Relatório de Recomendação Nº 241 – Janeiro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), que versa sobre o uso do tofacitinibe no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. Com isso, 15 referências foram adicionadas à versão do Protocolo de 2015.

O presente Protocolo também considera as portarias nº 34, de 20 de setembro de 2016, e nº 38/ SCTIE/MS, de 30 de novembro de 2016, que, com base nas recomendações da CONITEC, tornaram pública a decisão de adequar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da artrite reumatoide no sentido do alinhamento de todos os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) biológicos, devendo-se optar por aquele de melhor resultado de custo-minimização em cada etapa terapêutica após a falha da primeira etapa com agentes MMCD sintéticos, bem como fontes avulsas consideradas pelos autores.



## 2 INTRODUÇÃO

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

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

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais ([7-10](#)). A associação de AR a neutropenia e esplenomegalia, que ocorre mais nos casos de AR de longa evolução, é chamada de Síndrome de Felty.





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

A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é o nome dado pelo Colégio Americano de Reumatologia à doença articular inflamatória que se inicia antes dos 16 anos de idade com duração de pelo menos 6 semanas. Há três tipos de ARJ: (a) de início sistêmico (doença de Still), (b) de início poliarticular e (c) de início pauciarticular. O tipo ARJ de início poliarticular apresenta dois subtipos: com fator reumatoide (FR) negativo e com fator reumatoide positivo. Apenas o subtipo poliarticular com FR positivo assemelha-se clinicamente a AR do adulto (13).

Mais recentemente, a expressão artrite idiopática juvenil (AIJ), criada pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia, tem sido utilizada como nomenclatura global para todas as artrites de causa desconhecida que se iniciam antes dos 16 anos e que persistem por pelo menos 6 semanas. Há sete tipos de AIJ: (a) artrite sistêmica, (b) oligoartrite, (c) poliartrite com FR negativo, (d) poliartrite com FR positivo, (e) artrite psoriásica, (f) artrite relacionada a entesite e (g) outras artrites. Atualmente, a AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida (13).

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

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



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

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

### **4 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico ([2,16](#)).

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



O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfincteriano, surgem, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular (17,18).

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

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) tem importância diagnóstica e prognóstica. Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de 3 anos de acompanhamento de pacientes com AR (19). Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica.

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



Critérios de classificação são adotados por pesquisadores para a identificação científica de indivíduos com determinada doença, tal como ocorre em estudos clínicos. Por outro lado, critérios de diagnóstico têm como objetivo auxiliar o médico assistente a identificar esses indivíduos na prática clínica. Com frequência, os critérios de classificação são utilizados também para o diagnóstico.

Com o objetivo de permitir a classificação de indivíduos com AR, foram estabelecidos critérios pelo American College of Rheumatology – ACR em 1987 e, mais recentemente, pelo American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR em 2010 (20-22). As acurácias diagnósticas desses critérios são comparáveis, sendo os últimos mais sensíveis para casos iniciais (23-26). Apesar disso, os critérios de 2010 não identificam alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, especialmente aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações (24,27-32).

Este Protocolo adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR (2):

- o diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares;
- o diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras;
- a titulação de FR é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;
- a titulação de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP) é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;
- a avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) deve ser solicitada na suspeita clínica de AR;



- radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;

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

- na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Dessa forma, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem, tal como descrito nos critérios de classificação ACR 1987 e ACR/EULAR 2010 (item 5. Critérios de inclusão).

## **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios ACR de 1987 ou os critérios ACR/EULAR de 2010 para classificação de AR (20-22).

Segundo os critérios ACR, são necessários quatro dos sete critérios abaixo para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os critérios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução:

1. rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações IFT proximais, articulações MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e articulações MTF;
3. artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IFT proximais);
4. artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);



5. nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);

6. FR (presente em qualquer título);

7. alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa):

1. envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacárpicas (0-5)

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

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

- 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2

- 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3

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

2. sorologia (0-3)

- FR e anti-CCP negativos: 0

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

- FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3

3. duração dos sintomas (0-1)

- menos de 6 semanas: 0



- igual ou superior a 6 semanas: 1

4. reagentes de fase aguda (0-1)

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

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

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

Para ser classificado como doente de ARJ, o indivíduo deve apresentar artrite de causa desconhecida. Para tanto devem ser excluídas as artrites traumáticas, reacionais, infecciosas, transitórias, paraneoplásicas, vasculares, causadas por doenças de depósito (por exemplo, mucopolissacaridose, doença de Fabry) entre outras. A doença deve ter iniciado antes dos 16 anos de idade e a duração dos sintomas deve ser igual ou superior a 6 semanas ([13](#)).

## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos do uso de medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta ao seu respectivo uso (Quadro 1).

## **7 CASOS ESPECIAIS**

Serão considerados casos especiais os pacientes com os seguintes diagnósticos: doença reumatoide do pulmão, vasculite reumatoide (diagnosticadas em indivíduos com AR e manifestações compatíveis) e ARJ.



A doença reumatoide do pulmão e a vasculite reumatoide são manifestações extra-articulares geralmente graves, devendo ser tratadas com imunossupressores. Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona intravenosa, prednisona por via oral, azatioprina por via oral, ciclosporina por via oral e ciclofosfamida intravenosa são opções terapêuticas (33). Em geral, inicia-se com pulsoterapia de metilprednisolona (com ou sem ciclofosfamida, dependendo da gravidade das manifestações da doença). Caso não seja usada ciclofosfamida, pode ser iniciada azatioprina ou ciclosporina em associação à pulsoterapia. Posteriormente, realiza-se redução gradual do glicocorticoide, com o objetivo de manter a doença controlada apenas com azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida de manutenção.

O tratamento da ARJ segue, em linhas gerais, os mesmos passos da doença no adulto, mas com especificidades: Inicia-se com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), sendo o naproxeno o preferencial. Raramente, os AINE conseguem, isoladamente, controlar a artrite. Havendo necessidade de uso de outro medicamento, deve-se optar pelo metotrexato. A sulfassalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, glicocorticoide sistêmico ou intra-articular podem ser indicados a critério clínico. A sulfassalazina não é recomendada para a forma sistêmica. A ciclosporina é preferencialmente recomendada na síndrome de ativação macrófaga, ou linfo-histiocitose hemofagocítica. Na persistência de artrite, após 3 a 6 meses de tratamento, deve-se iniciar medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico, entre eles o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe, sendo este último apenas para a forma sistêmica (34-37). A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada (35,38-50). Nos casos de falha ao tratamento com MMCD biológico, deve-se seguir o recomendado no sub-item “Estratégia Terapêutica”. O abatacepte subcutâneo e o tofacitinibe não são indicados para o tratamento da ARJ, pois seu uso foi aprovado apenas para pacientes adultos.





## **8 TRATAMENTO**

O tratamento de AR deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (1,10,51,52). O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, isto é, um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença (53). Em alguns países, o acompanhamento por reumatologista é uma política assistencial custo-efetiva (54), devendo ser o preferencial. Intervenções educacionais podem ser úteis na implementação de protocolos clínicos para essa doença (55).

### **8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO**

O tratamento não medicamentoso de AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. As evidências de tratamento não medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes (56-65).

Terapia ocupacional e órteses de punho e dedos têm pouca evidência de validade na AR de longa data (56,66-71).

Exercícios contra resistência são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento (72,73). Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável, havendo estudos em andamento sobre o tema (74-78).

Fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis (79-84).

Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo de AR, especialmente aumentando a atividade física e reduzindo a ansiedade e a depressão (85, 86).



Para a subluxação atlantoaxial, o tratamento cirúrgico parece ser melhor do que o conservador em estudos observacionais(87). Tratamentos cirúrgicos de outras articulações ainda carecem de evidências consistentes (88,89).

O benefício da acupuntura ainda é controverso devido a limitações metodológicas significativas dos estudos realizados (90-92). Terapias alternativas e complementares não apresentam, até o momento, evidências que sustentem a recomendação de seu uso (93-104).

Sinovectomia radioisotópica (radiossinoviórtese) parece apresentar eficácia quando comparada ao uso de glicocorticoide intra-articular, no entanto a heterogeneidade dos poucos estudos disponíveis restringe essa recomendação de tratamento (105,106).

O benefício trazido por modificações nutricionais ainda é incerto, devendo ser considerados seus possíveis eventos adversos, tal como o emagrecimento, que contribuem para o grande número de perdas de acompanhamento nos estudos(107).

Em resumo, para pacientes com AR, inclusive os casos especiais, recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica de forma individualizada.

## **8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos - e imunossupressores (1,108). O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas (Quadro 1).



**Quadro 1** - Contraindicações absolutas dos fármacos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide (109)

| <b>FÁRMACOS</b>  | <b>CONTRAINDICAÇÕES</b>  |
|--|--|
| Prednisona, succinato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li></ul>   |
| Naproxeno  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Sangramento gastrointestinal não controlado.</li><li>- Elevação de transaminases/aminotransferases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.</li><li>- Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.</li></ul>   |
| Metotrexato  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres).</li><li>- Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.</li><li>- Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.</li></ul> |
| Sulfassalazina   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Porfiria.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica.</li><li>- Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.</li></ul>  |
| Leflunomida  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li></ul>  |



|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres).</li><li>- Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.</li><li>- Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.</li></ul> |
| Hidroxicloroquina e cloroquina   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Retinopatia.</li></ul>   |
| Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos.</li><li>- Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV.</li><li>- Doença neurológica desmielinizante.</li></ul>   |
| Abatacepte   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li></ul>  |
| Rituximabe   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li></ul>   |



|                         |   |
|-------------------------|---|
| Tocilizumabe            | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.</li><li>- Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm<sup>3</sup>.</li><li>- Contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>.</li><li>- Risco iminente de perfuração intestinal.</li></ul> |
| Citrato de Tofacitinibe | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li></ul>   |
| Azatioprina             | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li></ul>   |
| Ciclosporina            | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.</li></ul>  |
| Ciclofosfamida          | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.</li><li>- Tuberculose sem tratamento.</li></ul>   |



|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.</li><li>- Infecção fúngica ameaçadora à vida.</li><li>- Infecção por herpes zoster ativa.</li><li>- Hepatites B ou C agudas.</li><li>- Cistite hemorrágica.</li></ul> |
|--|--|

Nas várias recomendações de tratamento medicamentoso dos pacientes com AR, o acompanhamento sistemático com progressão de medicamentos em caso de falha terapêutica é considerado estratégia custo-efetiva, uma vez que mantém os pacientes laboralmente ativos, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida a um custo aceitável para doenças crônicas em estudos realizados em alguns países (110-118).

A administração de MMCD deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR. Avaliações clínicas frequentes, a cada 30 a 90 dias, são recomendadas. Em cada avaliação clínica, o ICAD pode auxiliar o médico no ajuste do tratamento, a ser realizado quando necessário. O objetivo do tratamento é manter a doença em atividade leve ou remissão segundo um ICAD (1,53). Caso contrário, considera-se falha ao tratamento em uso.

As falhas terapêuticas aos MMCD biológicos são classificadas em: (a) falha primária, quando o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum momento durante período adequado de observação (de 3 a 6 meses); ou (b) falha secundária, quando, após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade. Falha secundária (ou resistência terapêutica adquirida) ocorre quando há atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD após período de atividade de doença baixa ou remissão induzida por esse mesmo medicamento. Esta falha tem sido atribuída ao surgimento de anticorpos contra a molécula dos MMCD biológicos, que apresentam maior imunogenicidade do que os MMCD sintéticos (119,120).

Entre os MMCD sintéticos para o tratamento de AR, o metotrexato é o medicamento padrão, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido (1). Em revisões sistemáticas, o metotrexato foi seguro e eficaz na redução de sintomas,



na incapacidade funcional e no dano estrutural, sendo semelhante a leflunomida e superior a outros MMCD sintéticos (121-124). Para otimizar seu perfil de segurança, este fármaco deve ser utilizado preferencialmente com ácido fólico (125-127).

A leflunomida é eficaz no controle clínico e radiográfico de AR. Em revisão sistemática com 6 ensaios, leflunomida foi superior ao placebo na melhora clínica e radiográfica dos pacientes após 6 e 12 meses de uso, havendo benefício sustentado com perfil de segurança comparável aos de metotrexato e sulfassalazina após 2 anos de acompanhamento (123). Nos casos de toxicidade em que se pretende a reversão farmacológica do efeito da leflunomida, recomenda-se o uso de 50 g de carvão ativado, por via oral, a cada 6 horas, durante 24 horas.

A sulfassalazina também é um MMCD sintético eficaz no tratamento de AR, como identificado por Suárez-Almazor e colaboradores (128) em revisão sistemática que incluiu mais de 400 pacientes de 6 ensaios clínicos randomizados e em que o benefício clínico sobre placebo foi evidenciado e a melhora radiográfica pareceu modesta.

A hidroxicloroquina apresenta benefício clínico moderado e bom perfil de segurança, sem evidências consistentes de inibição de progressão radiográfica, como demonstrado em revisão sistemática com mais de 500 pacientes de 4 ensaios clínicos randomizados, identificando benefício clínico moderado e prevalência de eventos adversos comparáveis aos do grupo placebo (129).

De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional e melhoram a qualidade de vida e, possivelmente, a fadiga (130-134). Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro (135-138). No entanto, um MMCD biológico associado a metotrexato é melhor do que metotrexato isoladamente (139). Os MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves (135). Há risco de aumento de infecções graves em pacientes com AR tratados com MMCD biológicos (140-144).



No relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, publicado em junho de 2012, foram analisados estudos de comparação entre eles. Comparações indiretas entre todos os MMDC biológicos foram realizadas em 3 estudos: 2 sobre eficácia e 1 sobre segurança (145-147). Nos estudos de eficácia, a medida utilizada foi o critério ACR. Esse critério é medida de desfechos em ensaios clínicos e avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos 3 dos 5 parâmetros a seguir:

- avaliação global da doença pelo paciente;
- avaliação global da doença pelo médico;
- avaliação da dor por meio de escala;
- avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e
- melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos 3 dos 5 parâmetros citados.

O estudo de Devine e colaboradores (147) avaliou a resposta terapêutica, em 6 meses, medida por ACR 50 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa que haviam apresentado falha de resposta ao tratamento prévio com metotrexato e não encontrou diferença significativa entre eles nesse desfecho.

O estudo de Turkstra e colaboradores (145) avaliou os desfechos de eficácia de ACR 20, ACR 50 e ACR 70 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa, apesar de tratamento prévio com MMCD, e mostrou que o certolizumabe pegol pode ser mais eficaz do que os demais. No entanto, os resultados de certolizumabe pegol foram imprecisos (grande intervalo de confiança para a estimativa de efeito), além de haver diferença no momento de ajuste de dose entre os estudos.

Quanto aos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), a substituição de um por outro parece oferecer





benefício, no entanto a verdadeira magnitude desse efeito bem como o custo-efetividade dessa estratégia precisam ser avaliados em estudos delineados especificamente para essas questões. Com relação à segurança, o estudo de Singh e colaboradores (148) encontrou os seguintes resultados para os desfechos avaliados:

- eventos adversos graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior número de eventos adversos graves em comparação com o adalimumabe e o abatacepte, ao passo que o adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que o golimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os outros agentes biológicos para esse desfecho;

- infecções graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior incidência em comparação ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe;

- total de eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos;

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

A meta-análise envolveu 163 ensaios clínicos randomizados com 50.010 pacientes e 46 estudos de seguimento com 11.954 pacientes com média de seguimento de 6 e 13 meses, respectivamente. A taxa de reativação de tuberculose foi muito alta (razão de chances de 4,68 e o NNTH (*number needed to treat to harm*) de 681. De forma geral, os MMCD biológicos apresentam taxas elevadas de abandono por eventos adversos e o NNTH foi de 30 para qualquer efeito adverso. Por exemplo, o certolizumabe associou-se com alto risco de infecções graves, com razão de chances de 3,5 e NNTH = 17, e o infliximabe com altas taxas de abandono por eventos adversos, com razão de chances de 2 e NNTH=12 (146).

Em coorte de 5 anos de acompanhamento, os anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) não aumentaram o risco de neoplasia sólida em pacientes com AR sem história prévia deste tipo de neoplasia (149). Os anti-TNF aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada, antes do início da terapia, pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para o tratamento apropriado. Além disso,



outras possíveis complicações do uso de anti-TNF são disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites, doença pulmonar intersticial e possível aumento do risco de linfoma.

Em revisão sistemática com 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por metotrexato com placebo, Ruiz-Garcia e colaboradores (133) estimaram o NNT de certolizumabe pegol em 4 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo aumento de eventos adversos sérios, infecções e hipertensão nesse grupo de participantes de forma semelhante à de outros anti-TNF. Em outra revisão sistemática com 4 ensaios clínicos randomizados num total de mais de 1.500 pacientes, Singh e colaboradores (134) estimaram o NNT de golimumabe em 5 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo comparável número de eventos adversos em relação ao grupo placebo a curto prazo. Não houve diferença significativa entre os NNT dos diferentes agentes anti-TNF.

O rituximabe pode ter seu benefício percebido 3 a 4 meses após a última infusão. Os pacientes com FR ou anti-CCP parecem apresentar melhor resposta ao tratamento com este fármaco. Reações infusionais, em geral leves, podem ocorrer em até 35% dos casos na primeira administração e em cerca de 10% na segunda. Infecções, pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia podem ser complicações do tratamento com rituximabe. Os efeitos cardiovasculares deste tratamento ainda estão em estudo (130,135,138,145-147,150).

O abatacepte mostrou-se eficaz e seguro a curto prazo no tratamento de AR, porém há necessidade de maior tempo de observação para confirmação desse perfil (151,152). Em revisão sistemática com mais de 2.900 pacientes de 7 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, Maxwell e colaboradores (151) estimaram o NNT de abatacepte em 5 para um benefício clínico significativo (ACR 50), havendo melhora estatística também sobre progressão radiográfica identificada após 12 meses de acompanhamento em um estudo.

O tocilizumabe, a curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e nos eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais



(153,154). Em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (153) estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo.

O tofacitinibe é um novo imunossupressor da classe dos MMCD sintéticos que, diferente dos demais, é “alvo-específico” e inibe seletivamente as Janus quinases (JAK). É indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos e é administrado por via oral. (155)

Em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada a outros MMCD ou a MMCD biológico, o tofacitinibe demonstrou melhor eficácia em comparação com placebo e MTX e similaridade de eficácia com os MMCD biológicos para os desfechos ACR 20 e 50, HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) e redução ou remissão do DAS (*Disease Activity Score*) ou DAS 28 (índice de atividade de doença em 28 articulações). (156-163)

Em relação à segurança não houve diferenças entre tofacitinibe, MTX e MMCD biológico para suspensão devido a eventos adversos e eventos adversos graves. No entanto, os pacientes do grupo tofacitinibe apresentaram significativamente menor média de contagem de neutrófilos, aumento da creatinina sérica, aumento de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), maior variação percentual de colesterol LDL e HDL (lipoproteína de alta densidade) e um maior risco de aumento das enzimas hepáticas ALT/TGP (alanino-aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica) e AST/TGO (aspartato-aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética) versus placebo ou placebo + MTX. (156-159,160,163,164) Dois estudos relataram um aumento na incidência de eventos adversos graves e infecções graves nos grupos tofacitinibe em comparação com placebo e adalimumabe. Por outro lado, outros dois estudos relatam que os eventos adversos emergentes foram semelhantes em todos os grupos. (160)



Em estudos observacionais o risco de herpes zoster foi significativamente maior em usuários de tofacitinibe, sendo aproximadamente o dobro quando comparado ao uso de MMCD biológicos. O risco de perfuração no trato gastrointestinal inferior foi significativamente superior em usuários de tofacitinibe e tocilizumabe, quando comparado aos medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). As taxas de incidência de câncer observadas permaneceram estáveis ao longo do tempo, não havendo associação entre duração do tratamento com tofacitinibe e risco geral de câncer. A qualidade das evidências, avaliadas pelo GRADE, variou de baixa a muito baixa. (165-169)

Outros fármacos, como anakinra, sais de ouro e tacrolimo, têm sido estudados no tratamento de AR, no entanto a desfavorável relação risco-benefício que apresentam nas situações mais frequentes de uso restringe sua aplicabilidade assistencial (138, 170-176).

Glicocorticoides sistêmicos (prednisona e prednisolona) associados a MMCD sintéticos ou biológicos, principalmente quando usados no início do tratamento de AR, reduzem sintomas e progressão radiográfica, mesmo depois da suspensão do seu uso (177-182). A prednisolona é o metabólito ativo da prednisona após sua ativação hepática. Com isso, a prednisolona pode ser utilizada preferencialmente em pacientes com doenças hepáticas que diminuam a ativação da prednisona. Além disso, suas apresentações em solução oral permitem melhor adequação da dose no tratamento de pacientes pediátricos. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada no caso de uso de glicocorticoide por mais de 3 meses, bem como a com bisfosfonados nos pacientes com fatores de risco para fraturas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Glicocorticoide intra-articular pode ser utilizado até 4 vezes ao ano nos casos de sinovite persistente de poucas articulações. Na indicação da associação de glicocorticoide e AINE, recomenda-se o uso de inibidor de bomba de próton (por exemplo, omeprazol) para proteção gástrica (1).

Os AINE são superiores a paracetamol no controle sintomático de AR (183). Esses fármacos devem ser usados com cautela nos pacientes com AR e história de



doença péptica pelo aumento do risco de complicações nessa população (184-186). Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou doença cardiovascular estabelecida, não se recomenda o uso de AINE (187). O uso combinado de analgésicos, AINE, opioides e neuromoduladores (antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) não foi superior ao uso isolado de AINE em pacientes com AR, não sendo recomendado neste Protocolo (188-190). Analgésicos opioides em baixas doses e por menos de 6 semanas parecem ser eficazes para alguns pacientes com AR, mas os frequentes eventos adversos podem inviabilizar seu uso (191). A indicação de opioides deve seguir as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde.

A azatioprina e a ciclosporina também apresentam evidência de benefício clínico na AR; no entanto seu uso é bastante limitado em função de eventos adversos de longo prazo e da superioridade terapêutica dos MMCD (192,193). A azatioprina ou a ciclosporina podem ser utilizadas como tratamento de manifestações extra-articulares graves, tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (194,195) e nos casos de ARJ.

Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona ou de ciclofosfamida deve ser utilizada apenas em caso de manifestações extra-articulares graves (risco de vida ou perda funcional), tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (181).

Contraceptivos orais, inclusive estrógenos, não parecem afetar a progressão da doença nem apresentam contraindicações específicas ao uso em pacientes com AR (197,198).

Imunização deve ser recomendada conforme o Programa Nacional de Imunizações, havendo restrição quanto ao uso de vacinas com agentes vivos nos pacientes em terapia imunomoduladora (199).

Cerca de 50% a 80% das mulheres melhoram da doença durante a gestação e aproximadamente 90% apresentam reativação nos primeiros 3 meses após o parto. Alguns medicamentos, como metotrexato e leflunomida, são contraindicados de forma absoluta na gestação e amamentação (categoria X). Azatioprina (categoria D),



ciclofosfamida (categoria D) e ciclosporina (categoria C) não devem ser usados na gestação. Glicocorticoides em baixas doses (até 20 mg/dia de prednisona) podem ser administrados durante a gestação sem maiores riscos de complicações. Devem ser evitadas doses altas (equivalentes a 1 mg/kg/dia de prednisona) na gestação (categoria C). Os AINE (p.ex., o naproxeno) não devem ser utilizados próximos à concepção, pelo risco de complicações na implantação (aborto espontâneo) e no terceiro trimestre de gravidez, pelo risco de complicações no desenvolvimento cardiovascular fetal com o fechamento prematuro do ducto arterial (categoria C). Os anti-TNF parecem seguros na gestação (categoria B), embora os riscos de defeitos congênitos ainda estejam sendo esclarecidos. Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe devem ser evitados na gestação e amamentação (categoria C). Hidroxicloroquina, cloroquina (categoria C) devem ser utilizados mediante avaliação de risco-benefício em pacientes gestantes, ao passo que a sulfassalazina apresenta menor risco ao feto no primeiro trimestre (categoria B no primeiro trimestre de gestação e categoria D no terceiro trimestre). Durante a amamentação, AINE (exceto ácido acetilsalicílico), glicocorticoide (prednisona até 20 mg/dia), sulfassalazina, hidroxicloroquina e cloroquina podem ser empregados. No entanto, para se evitar toxicidade do lactente, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato e leflunomida não devem ser utilizados (200).

### **8.3 ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA**

Como definido nos relatórios de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, as estratégias terapêuticas deste Protocolo estão alinhadas aos referidos relatórios (disponíveis em <http://conitec.gov.br>).

Em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, prednisona ou prednisolona (até 0,3 mg/Kg/dia, por via oral) e AINE (ibuprofeno ou naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (177,184).



PRIMEIRA ETAPA (MMCD sintéticos – metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina).

Fase 1 - O metotrexato deve ser a primeira escolha terapêutica. Em situações de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) podem passar a ser a primeira opção (111,121).

Fase 2 - Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, persistência da atividade de doença moderada ou alta após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se tanto a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia quanto a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. Dessas associações, a menos usual é a de metotrexato com antimalárico. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo (111,121).

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

SEGUNDA ETAPA (MMCD biológicos ou tofacitinibe)

Fase 3 - Após 06 meses com pelo menos dos dois esquemas terapêuticos diferentes da primeira etapa e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o uso ou de um MMCD biológico ou do tofacitinibe, sendo que qualquer que seja o escolhido deve ser utilizado em associação a metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a estes MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico ou com tofacitinibe. (201-204)



Os MMCD biológicos disponíveis no SUS são os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte, tocilizumabe e rituximabe).

Para os casos novos de tratamento com medicamentos da segunda etapa (fase 3), a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF ou tofacitinibe no momento da prescrição deve ser realizada considerando o tratamento de melhor resultado de custo-minimização, que será o liberado no SUS, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCD biológico fornecido pelo SUS, o MMCD biológico em uso deve ser mantido.

TERCEIRA ETAPA [falha terapêutica ou toxicidade inaceitável ao(s) medicamento(s) da Segunda Etapa – Fase 3]

Fase 4 - Após pelo menos 06 meses de terapia combinada ou de monoterapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por 03 meses) ou tofacitinibe e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada a substituição por um outro MMCD biológico ou, caso não utilizado na Fase 3, por tofacitinibe, da seguinte forma:

- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou um segundo anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF ou o tofacitinibe e se a falha terapêutica for com o anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou tofacitinibe (156).
- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar um anti-TNF ou tofacitinibe (156).

Ou seja, as segunda e terceira etapas só admitem uma fase cada uma, e o uso do tofacitinibe na Terceira Etapa só é possível se ele não tenha sido usado na Segunda Etapa.





Quando houver mudança de tratamento da segunda etapa (fase 3) para a terceira etapa (fase 4), a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF ou tofacitinibe no momento da prescrição deve ser realizada considerando também o tratamento de melhor resultado de custo-minimização, que será o liberado no SUS, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## **8.4 FÁRMACOS**

### Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg; solução oral de 50 mg/ml.

- Naproxeno: comprimidos de 250 mg ou de 500 mg.

### Glicocorticoides

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2 ml.

- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos de 40, 125, 500 ou 1.000 mg.

- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg.

- Prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/ml.

### Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos de 50 mg/2 ml.

- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.

- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.

- Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg.

- Tofacitinibe: comprimidos de 5 mg.



### Medicamentos modificadores do curso da doença - biológicos

- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg.
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

### Imunossupressores

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

## **8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

### Ibuprofeno

Em adultos, devem ser utilizados 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações, ou seja, de 8/8 horas (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE. Em crianças com mais de 6 meses, devem ser utilizados 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, também divididos de 8/8 horas e utilizando a menor dose pelo menor tempo possível.

### Naproxeno

Deve-se iniciar com 500 a 1.000 mg/dia, por via oral, divididos em até duas administrações (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Em crianças com



ou mais de 2 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima: 1.000 mg/dia). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.

#### Metilprednisolona (acetato)

Devem ser utilizados 40 a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses. Em crianças, deve-se observar a dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/articulação.

#### Metilprednisolona (succinato)

Devem ser utilizados 1.000 mg/dia, por via intravenosa (administrados durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).

#### Prednisona/prednisolona

Deve-se iniciar com até 0,3 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível); excepcionalmente, doses elevadas (1 mg/kg/dia), por via oral, devem ser empregadas em caso de manifestações graves.

#### Metotrexato

Deve-se iniciar com 10 a 15 mg/semana, por via oral, por via subcutânea ou intramuscular, e aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em três meses de uso. Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, deve-se iniciar com 5 mg/m<sup>2</sup>/semana, podendo chegar a 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. Tanto para adultos quanto para crianças deve-se utilizar a menor dose eficaz e associar a ácido fólico, por via oral, 5 a 10 mg/semana.

#### Sulfassalazina

Deve-se iniciar com 500 mg/dia e, após uma semana, deve-se aumentar a dose até 2.000 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações e chegar a 30 a 50 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima 2.000 mg/dia).



#### Leflunomida

Devem ser utilizados 20 mg/dia ou em dias alternados, por via oral.

#### Hidroxicloroquina

Deve-se iniciar e manter com 6 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 400 mg/dia.

#### Cloroquina

Deve-se iniciar e manter com 4 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 250 mg/dia.

#### Tofacitinibe

A dose recomendada de tofacitinibe, para adultos, é 5 mg administrada duas vezes ao dia, por via oral. A dose deverá ser reduzida para 5 mg ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, comprometimento hepático moderado, em uso de potentes inibidores do citocromo P450. Seu uso não é indicado para o tratamento da ARJ.

#### Adalimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês. Em crianças, a partir dos 4 anos de idade, com peso corporal entre 15 e 30 kg, deve-se administrar 20 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês; e em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal acima de 30 kg, a dose é de 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.

#### Certolizumabe pegol

Deve-se iniciar com 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg duas vezes/mês ou 400 mg a cada mês.

#### Etanercepte

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês). Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, com peso corporal



igual ou inferior a 63 kg, deve-se administrar 0,8 mg/kg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês) até a dose máxima de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês); em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal superior a 63 kg, a dose é de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês).

#### Infliximabe

Deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses.

#### Golimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês.

#### Abatacepte

Utilização por via intravenosa: Deve-se iniciar com 500 mg, por via intravenosa, nos pacientes com menos de 60 kg, com 750 mg nos pacientes com 60 a 100 kg ou com 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, nas semanas 0, 2 e 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, com peso corporal inferior a 75 kg, deve-se iniciar com 10 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal entre 75 e 100 kg, deve-se iniciar com 750 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal superior a 100 kg, deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter com a mesma dose a cada mês.

Utilização por via subcutânea (em adultos, pois seu uso não é indicado para o tratamento da ARJ): Utilizar 125 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês), independentemente do peso corporal. [Pacientes com AR em uso do abatacepte intravenoso poderão, a critério médico, ter substituída a via intravenosa



pela via subcutânea, os quais receberão a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.]

#### Rituximabe

Deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses, conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD, administrando 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14.

#### Tocilizumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg), por via intravenosa, a cada mês.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com ARJ é de 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg e 8 mg/kg para pacientes igual ou acima de 30 kg, a ser administrada 2 vezes por mês, por infusão intravenosa. Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. O tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

#### Ciclosporina

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

#### Ciclofosfamida

Deve-se iniciar e manter a dose com 600 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses.



## Azatioprina

Em adultos e crianças, deve-se iniciar com 1 mg/kg/dia, por via oral, uma a duas vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia (dose máxima).

### **8.6. TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)**

Inexistem evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos para AR. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 06 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual dos medicamentos nesta sequência: primeiramente o AINE, seguido pelo glicocorticoide e depois pelo MMCD biológico, mantendo-se o uso de MMCD sintético. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de dose inicial e de ajuste de doses e troca de medicamentos indicadas neste Protocolo.

### **8.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

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

## **9 MONITORIZAÇÃO**

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR (118). Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados a intervalos menores (01 a 03 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de anos de evolução), intervalos maiores podem ser



considerados (06 a 12 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser observada, ou seja, os intervalos dos exames laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados (Quadro 2).

**Quadro 2** - Monitorização de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide

| MEDICAMENTO   | AVALIAÇÃO  | CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES  |
|---|--|--|
| <b>ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE)</b>                                       |  |  |
| Ibuprofeno e naproxeno.   | Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.                       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul> |
| Prednisona, succinato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona. | Hemograma, creatinina, glicemia: A cada 1 a 3 meses.<br>Controle da pressão arterial | <p>Avaliar a redução da dose ou interromper o tratamento frente a taxas alteradas.</p> <p>Monitorar efeitos colaterais do uso de corticosteróides</p>  |
| <b>MMCD SINTÉTICOS</b>  |  |  |
| Metotrexato   | Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.                       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes</li></ul>                                |





|                |   |   |
|----------------|---|---|
|                |   | <p>o LSN: interromper o uso do medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50ml/minuto: administrar 50% da dose.</li><li>- Depuração de creatinina endógena abaixo de 10ml/minuto: evitar uso.</li></ul>   |
| Sulfassalazina | Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul>  |
| Leflunomida    | Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li><li>- Depuração de creatinina endógena abaixo de 50ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.</li></ul> |
| Tofacitinibe   | <p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos.</li><li>- Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li></ul>   |



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul>   |
| Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) | <p>Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente utilizadas acima da dose máxima, que não devem ser utilizadas).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento.</li><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul>                        |
| <b>MMCD BIOLÓGICOS</b>                         |  |   |
| Anti-TNF                                       | <p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos.</li><li>- Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul> |
| Abatacepte                                     | <p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li></ul>   |



|              |   |  |
|--------------|---|--|
|              |   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul>  |
| Rituximabe   | <p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul>  |
| Tocilizumabe | <p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p> <p>Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios: A cada 6 a 12 meses.</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li><li>- Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm<sup>3</sup> e reiniciar com 4 mg/kg.</li><li>- Neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>: interromper o uso do medicamento.</li><li>- Plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm<sup>3</sup>: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup> e reiniciar com 4 mg/kg.</li><li>- Plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>: interromper o uso do medicamento.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 4 mg/kg.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li><li>- Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídios: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.</li></ul> |



| MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES |   |  |
|--------------------------------|---|--|
| Azatioprina                    | Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.            | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li><li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li></ul> |
| Ciclosporina                   | Pressão arterial e creatinina: A cada 1 a 3 meses.            | <ul style="list-style-type: none"><li>- Elevação nova de pressão arterial ou elevação de 25% ou mais do valor de creatinina basal (prévio ao início do medicamento) que se mantêm apesar do ajuste de dose: interromper o uso do medicamento.</li></ul>  |
| Ciclofosfamida                 | Hemograma, exame comum de urina: 2 semanas após cada infusão. | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li><li>- Hematúria devida a cistite hemorrágica: interromper o uso do medicamento.</li></ul>  |

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

A avaliação sistemática de atividade de doença deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes com AR (2,205). Para tanto, índices compostos de atividade de doença (ICAD) devem ser utilizados (Apêndice 1). Os ICAD incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS 28 (*Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (*Clinical Disease Activity Index*). Com eles é possível estimar a atividade da doença (Quadro 3). Existe boa correlação entre esses ICAD, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (53).



**Quadro 3** - ICAD Utilizados no Acompanhamento de Pacientes com AR

| Índice | Estado da atividade de doença | Pontos de corte           |
|--------|-------------------------------|---------------------------|
| DAS 28 | Remissão                      | Inferior ou igual a 2,6.  |
|        | Baixa                         | Superior a 2,6 e até 3,2. |
|        | Moderada                      | Superior a 3,2 e até 5,1. |
|        | Alta                          | Superior a 5,1.           |
| SDAI   | Remissão                      | Até 5.                    |
|        | Baixa                         | Superior a 5 e até 20.    |
|        | Moderada                      | Superior a 20 e até 40.   |
|        | Alta                          | Superior a 40.            |
| CDAI   | Remissão                      | Até 2,8.                  |
|        | Baixa                         | Superior a 2,8 e até 10.  |
|        | Moderada                      | Superior a 10 e até 22.   |
|        | Alta                          | Superior a 22.            |

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

Além de atividade de doença, a capacidade funcional deve ser periodicamente avaliada. O questionário mais utilizado é o HAQ (*Health Assessment Questionnaire*; 0-3 pontos) e, nos casos de ARJ, o CHAQ (Apêndice 2) (206,207).

Índices compostos de atividade de doença (DAS 28, SDAI, CDAI) devem ser utilizados a cada consulta; avaliação da capacidade funcional (HAQ) pode ser realizada no mínimo, 1 vez por ano.

Titulações de FR e de anti-CCP só devem ser repetidas dentro dos primeiros dois anos do diagnóstico, caso sejam negativos no início, já que podem se tornar positivos, representando pior prognóstico. O intervalo para solicitação de FR e anti-CCP é variável, devendo ser considerado o custo desses exames nessa decisão. Radiografias de mãos e pés e de outras articulações acometidas devem ser realizadas anualmente.



Atualmente, a principal causa de morte de pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (208). A identificação e o controle dos fatores de risco cardiovascular devem fazer parte da rotina assistencial dos pacientes com AR, incluindo o controle rigoroso do processo inflamatório sistêmico (209).

## **10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

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

## **11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

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

Recomenda-se que o tratamento de AR seja realizado em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento, que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, recomenda-se que o médico responsável pelo tratamento tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente reumatologista.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.



Verificar na relação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica quais os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos estão disponíveis para o tratamento da Artrite Reumatoide.

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

## **12 ERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)**

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## **13 DECISÃO**

### **PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017 (\*)**

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉ-GICOS, no uso das atribuições, e

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

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

Considerando a Portaria nº 34/SCTIE/MS, de 20 de setembro de 2016, e a Portaria nº 38/SCTIE/MS, de 30 de novembro de 2016, que, com base nas recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(CONITEC), tornaram pública a decisão de adequar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da artrite reumatoide no sentido do alinhamento de todos os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) biológicos, devendo-se optar por aquele de melhor resultado de custo-minimização em cada etapa terapêutica após a falha da primeira etapa com agentes MMCD sintéticos; e

Considerando o Registro de Deliberação nº 223/2016 e o Relatório de Recomendação nº 241 - Janeiro de 2017 da CONITEC aprovado pela Portaria nº 08/SCTIE/MS, de 1º de fevereiro de 2017, e avaliação da literatura;

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da artrite reumatoide, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio eletrônico [www.sau-de.gov.br/sas](http://www.sau-de.gov.br/sas), é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

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



blicação. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua pu-Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 996/SAS/MS, de 30 de setembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 188, de 1º de outubro de 2015, seção 1, página 99.

**FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO**

**Secretário de Atenção à Saúde**

**MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN**

**Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos**

**Estratégicos**

---

(\*)Republicada por ter saído, com incorreção no DOU nº 246, de 26 de dezembro de 2017, Seção 1, página 902.

#### **14 REFERÊNCIAS**

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

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

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

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



5. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Sep-Oct;51(5):474-83.
6. Schur P, Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*. Oct, 2012 ed2012.
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):24-31.
8. Schneider M, Lelgemann M, Baerwald C, Braun J, Hammer M, Kern P, et al. Value of inpatient care in rheumatoid arthritis - An evidence based report. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2004;63(5):402-13.
9. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):869-77.
10. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):836-44.
11. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010 May-Jun;50(3):235-48.
12. Venables P, Maini R. Clinical features of rheumatoid arthritis. *UpToDate*2012.
13. Lehman T. Classification of juvenile arthritis (JRA/JIA). *UpToDate*. Sept 4, 2012 ed.
14. Helfenstein M, Jr., Halpern AS, Bertolo MB. Investigation on Brazilian clinical practices in rheumatoid arthritis: the Brazilian rheumatoid arthritis clinical practices investigation--BRACTICE. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4 Suppl 1):S1-10.
15. Pincus T, Yazici Y, Sokka T. Are excellent systematic reviews of clinical trials useful for patient care? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(6):294-5.
16. Venables P, Maini R. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*2012.



17.Schur P, Matteson EL, Turesson C. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.

18.Schur P, Currier B. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis. UpToDate [serial on the Internet]. 2012.

19.da Mota LM, Santos Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Menard HA, Laurindo IM. Autoantibodies in early rheumatoid arthritis: Brasilia cohort: results of a three-year serial analysis. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Dec;51(6):564-71.

20.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8.

21.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.

22.Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.

23.Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1250-7.

24.Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1468-70.

25.Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman AM, Weel AE, Barendregt PJ, et al. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1645-7.



26.Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Sep-Oct;50(5):481-3.

27.Jung SJ, Lee SW, Ha YJ, Lee KH, Kang Y, Park MC, et al. Patients with early arthritis who fulfil the 1987 ACR classification criteria for rheumatoid arthritis but not the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):1097-8.

28.Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):386-9.

29.van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):37-42.

30.Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1268-74.

31.Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2582-91.

32.Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1589-95.

33.Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *UpToDate*. Jun 7, 2011 ed.

34.Lehman AJ. Pauciarticular onset juvenile idiopathic arthritis. *UpToDate*. Apr 23, 2012 ed.

35.Lehman T. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: Management. *UpToDate*. Oct 2, 2012 ed.



36. Lehman AJ. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate. Jun 20, 2012 ed.
37. Tocilizumabe: Bula Profissional de Saúde. 2013.
38. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
39. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1349-56.
40. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW, Jr., Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2012;12:29.
41. Sheno S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs.* 2010 Dec 1;12(6):367-77.
42. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):67-76.
43. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1518-24.
44. Takken T, Van der Net J, Helder PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003129.
45. Takken T, Van Der Net J, Helder PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD003129.



46. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2001 Apr;35(4):464-71.
47. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):845-53.
48. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):34-46.
49. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1986 May 15;314(20):1269-76.
50. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
51. Boers M, Van Tuyl LHD, Van Den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests intensive non-biologic combination therapy with step-down prednisolone may also disconnect disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
52. Boers M, van Tuyl L, van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also 'disconnect' disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 15.
53. Schur P, Moreland LW. General principles of management of rheumatoid arthritis. *UpToDate*2012.
54. Robinson PC, Taylor WJ. Decreasing time to treatment in rheumatoid arthritis: Review of delays in presentation, referral and assessment. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;6(2):173-87.



55. Lineker SC, Husted JA. Educational interventions for implementation of arthritis clinical practice guidelines in primary care: Effects on health professional behavior. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(8):1562-9.

56. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):259-64.

57. Silva KN, Mizusaki Imoto A, Almeida GJ, Atallah AN, Peccin MS, Fernandes Moca Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD007648.

58. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):691-8.

59. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(7):1068-84.

60. Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine, Supplement*. 2004(44):87-93.

61. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD003688.

62. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, Ernst E, Lewith G, MacPherson H, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1707-13.

63. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD005954.

64. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):287-97.



65.Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess.* 2005 Oct;9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.

66.Tuntland H, Kjekken I, Nordheim LV, Falzon L, Jamtvedt G, Hagen KB. Assistive technology for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006729.

67.Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20(3):353-9.

68.Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van Zanten JJCSV, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: A systematic review. *Rheumatology.* 2008;47(3):239-48.

69.Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003114.

70.Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD004018.

71.Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec 15;47(6):672-85.

72.Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar;51(3):519-27.

73.Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Hand Ther.* 2004 Apr-Jun;17(2):174-80.





74. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):984-92.

75. Hurkmans E, Van Der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van Den Ende ECHM. Home-based exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(2).

76. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006853.

77. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):147-58.

78. Conn VS, Hafdahl AR, Minor MA, Nielsen PJ. Physical Activity Interventions Among Adults with Arthritis: Meta-Analysis of Outcomes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008;37(5):307-16.

79. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vliet Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1879-88.

80. Greene B, Lim SS. The role of physical therapy in management of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 2003;52(4).

81. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD004377.

82. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002826.

83. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD003787.



84. Brosseau LU, Pelland LU, Casimiro LY, Robinson VI, Tugwell PE, Wells GE. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD003687.

85. Knittle K, Maes S, de Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Oct;62(10):1460-72.

86. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct;13(4):324-34.

87. Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, van Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2009 Dec 15;61(12):1743-52.

88. Jacobs WC, Clement DJ, Wymenga AB. Retention versus sacrifice of the posterior cruciate ligament in total knee replacement for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD004803.

89. Jacobs W, Anderson P, Limbeek J, Wymenga A. Mobile bearing vs fixed bearing prostheses for total knee arthroplasty for post-operative functional status in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD003130.

90. Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1249-56.

91. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Dec;47(12):1747-53.

92. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Robinson VA, Tugwell P, et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003788.



93. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1672-83.

94. Haaz S, Bartlett SJ. Yoga for Arthritis: A Scoping Review. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2011;37(1):33-46.

95. Ernst E, Posadzki P. Complementary and alternative medicine for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an overview of systematic reviews. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Dec;15(6):431-7.

96. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD002948.

97. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: Systematic review. *Rheumatology*. 2007;46(11):1648-51.

98. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5):705-13.

99. Christie A, Fongen C. Tai Chi may be safe though ineffective for rheumatoid arthritis: Commentary. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2005;51(4):267.

100. Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD002049.

101. Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD004849.

102. Brien S, Lachance L, Lewith GT. Are the therapeutic effects of homeopathy attributed to the consultation, the homeopathic remedy, or both? A protocol for a future exploratory feasibility trial in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004;10(3):499-502.



103.Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD000518.

104.Walach H. Homeopathy in rheumatoid arthritis - No evidence for its superiority to placebo. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde.* 2002;9(6):363-5.

105.van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma HJWJ, Jacobs HJWG. Radiation synovectomy with 90yttrium, 186rhenium and 169erbium: A systematic literature review with meta-analyses. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2009;27(1):130-9.

106.Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology.* 2007;46(1):16-24.

107.Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006400.

108.Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75.

109.Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71 Suppl 2:i2-45.

110.Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):995-1003.

111.Hazlewood GS, Barnabe CCM, Tomlinson GA, Marshall D, Bombardier C. The comparative efficacy and toxicity of initial disease-modifying anti-rheumatic drug



choices for patients with moderate-severe early rheumatoid arthritis: A bayesian network meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).

112.Fitzpatrick R, Buchan S. Optimising methotrexate therapy and reducing total treatment costs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:iii66.

113.Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(7):1298-304.

114.Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):987-94.

115.Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD008495.

116.Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b702.

117.Launois R, Le Moine JG, Huynh TMT. Mixed treatment comparison, cost-effectiveness analysis and budget impact model in the treatment of rheumatoid arthritis after failure of conventional DMARD therapy using comprehensive bayesian decision analytical modelling. *Value in Health*. 2012;15(4):A50.

118.Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1411-5.

119.Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 Suppl 1:S1.



120. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v22-30.

121. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1004-9.

122. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Van Riel PLCM, Dougados M, Strand CV, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: Towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(7 SUPPL. 1):13-20.

123. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD002047.

124. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000957.

125. Miehle W, Tomiak C. Fixed sequential supplementation with folic acid during methotrexate therapy. *Aktuelle Rheumatologie*. 2005;30(4):254-65.

126. Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010;28(5 SUPPL. 61):S102-S9.

127. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000951.

128. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000958.



129. 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.
130. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2012;91(1):30-43.
131. Leff L. Emerging new therapies in rheumatoid arthritis: What's next for the patient? *Journal of Infusion Nursing.* 2006;29(6):326-37.
132. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology.* 2012;51(1):60-8.
133. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD007649.
134. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD008341.
135. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. *Comparative Effectiveness Reviews.* 2012 Apr;55.
136. Brodzky V. Efficacy of the biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: Indirect comparison and meta-regression using Bayes-model. *Orvosi Hetilap.* 2011;152(23):919-28.
137. Pentek M, Gulacsi L, Ersek K, Baji P, Boncz I, Orlewska E, et al. Comparison of recently registered biological drugs with available therapies in rheumatoid arthritis: Methodological issues to consider for meta-analysis. *Value in Health.* 2010;13(7):A303.
138. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007848.



139.Orme ME, Fotheringham I, Mitchell SA, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination therapy for methotrexate-experienced, rheumatoid arthritis patients: Analysis of american college of rheumatology criteria scores 20, 50 and 70. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).

140.Cormier H, Barnette T, Schaeffer T. The risk of serious infection with and without anti-tnf therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).

141.Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):976-86.

142.Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):928-31.

143.Mealy NE, Bayes M. Infliximab. *Drugs of the Future*. 2005;30(8):845-6.

144.Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2003;17(2):345-63.

145.Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct;27(10):1885-97.

146.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.

147.Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy*. 2011 Jan;31(1):39-51.





148. 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 Technology Assessment*. 2011;15(14):1-300.

149. Mercer LK, Galloway JB, Low ASL, Watson KD, Lunt M, Dixon WG. The risk of solid cancer in patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis for up to 5 years: Results from the british society for rheumatology biologics register. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).

150. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(11):1512-8.

151. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD007277.

152. Parchamazad P, Ghazvini P, Honeywell M, Treadwell P. Abatacept (CTLA4-Ig, Orencia): An investigational biological compound for the treatment of rheumatoid arthritis. *P and T*. 2005;30(11):633-8+43+69.

153. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD008331.

154. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):222-32.

155. Tofacitinibe: Bula Profissional de Saúde. 2014.

156. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi:10.1002/14651858.CD012183.



157. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409-23.

158. Lee YH, Bae SC, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):1965-74. doi: 10.1007/s00296-015-3291-4.

159. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, Yao L, Wang Q, Chen Y. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165-73. doi:10.1007/s10067-013-2452-7.

160. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2014 Jul 1;36(7):1074-86. doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.018.

161. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9.

162. He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(1):298.

163. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332.

164. Souto A1, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic



agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan;67(1):117-27. doi: 10.1002/art.38894.

165.Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016a; 75: 1843-1847.

166.Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):831-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847.

167.Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A. Initial experience with tofacitinib in clinical practice: treatment patterns and costs of tofacitinib administered as monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs in 2 UH health care claims databases. *Clinical Therapeutics*, 2016 (article in press).

168.Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May 23. doi: 10.1002/art.39761.

169.Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1133-8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207319.

170.Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005121.

171.Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000520.

172.Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD002048.



173. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001460.
174. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Bae SC, Song GG. Tacrolimus for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2010 Aug;39(4):271-8.
175. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008921.
176. Ichim TE, Zheng X, Suzuki M, Kubo N, Zhang X, Min LR, et al. Antigen-specific therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2008;8(2):191-9.
177. Bijlsma JWJ. Disease control with glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51(SUPPL.4):iv9-iv13.
178. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1010-4.
179. 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. *Joint Bone Spine.* 2010;77(5):451-7.
180. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD006356.
181. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD002824.



182. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD000189.

183. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003789.

184. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewe RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008951.

185. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD008872.

186. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD003831.

187. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD008952.

188. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD008886.

189. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD008920.

190. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008922.

191. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD003113.



192. Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001083.
193. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001461.
194. Whelan P, Atone J. Treatment of rheumatoid vasculitis. *UpToDate [serial on the Internet].* 2012.
195. Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *UpToDate [serial on the Internet].* 2012.
196. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001157.
197. Li RHW, Gebbie AE, Wong RWS, Ng EHY, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. *Hong Kong Medical Journal.* 2011;17(6):487-91.
198. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception.* 2010;82(1):64-71.
199. Sikora A. Efficacy of vaccination in connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) - Review of the literature. *Central-European Journal of Immunology.* 2004;29(1):35-8.
200. Bermas B. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *UpToDate* 2012.
201. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):387-93.
202. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor



necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):13-20.

203.Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Apr;47(4):507-13.

204.Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):210-21.

205.Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, Chen YH, Schillinger D. Systematic review and metaanalysis of patient self-report versus trained assessor joint counts in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2009;36(12):2635-41.

206.Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990 Jun;17(6):813-7.

207.Len C, Goldenberg J, Ferraz MB, Hilario MO, Oliveira LM, Sacchetti S. Crosscultural reliability of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2349-52.

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

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



## APÊNDICE 1

### ÍNDICES COMPOSTOS DA ATIVIDADE DE DOENÇA (ICAD)

DAS 28: Disease Activity Score, 28 joints (0,49 a 9,07).

O DAS 28 é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação - VHS ou velocidade de sedimentação globular VSG em mm/h e (4) Escala Visual Analógica de Saúde Global segundo o paciente (EVAp: 0 a 100 mm).

A fórmula do DAS 28 é:  $0,56 \times \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas28}) + 0,28 \times \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas28}) + 0,70 \times \ln(\text{VHS}) + 0,014 \times \text{EVAp}$ .

SDAI: Simplified Disease Activity Score (0,1 a 86)

O SDAI é um ICAD calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (PCR de 0,1 a 10 mg/dl), (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (5) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm).

A fórmula do SDAI é:  $\text{dolorosas28} + \text{edemaciadas28} + \text{PCR} + \text{EVAp} + \text{EVAm}$ .





CDAI: Clinical Disease Activity Score (0 a 76)

O CDAI é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm).

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



## APÊNDICE 2

### AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL

Health Assessment Questionnaire - HAQ (0 a 3)

|     | <b>Atividade</b>   | <b>Sem dificuldade</b> | <b>Com alguma dificuldade</b> | <b>Com muita dificuldade</b> | <b>Incapaz de fazer</b> |
|-----|--|------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 01  | Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?                                    |                        |                               |                              |                         |
| 02  | Lavar sua cabeça e os seus cabelos?  |                        |                               |                              |                         |
| 03  | Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?  |                        |                               |                              |                         |
| 04  | Deitar-se e levantar-se da cama?   |                        |                               |                              |                         |
| 05  | Cortar um pedaço de carne?   |                        |                               |                              |                         |
| 06  | Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?   |                        |                               |                              |                         |
| 07  | Abrir um saco de leite comum?  |                        |                               |                              |                         |
| 08  | Caminhar em lugares planos?  |                        |                               |                              |                         |
| 09  | Subir cinco degraus?   |                        |                               |                              |                         |
| 110 | Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?  |                        |                               |                              |                         |
| 111 | Tomar um banho de chuveiro?  |                        |                               |                              |                         |
| 112 | Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?  |                        |                               |                              |                         |
| 113 | Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça? |                        |                               |                              |                         |
| 114 | Curvar-se para pegar suas roupas no chão?  |                        |                               |                              |                         |
| 115 | Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?  |                        |                               |                              |                         |



|     |  |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|--|
| 116 | Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?           |  |  |  |  |
| 117 | Abrir e fechar torneiras?  |  |  |  |  |
| 118 | Fazer compras na redondeza onde mora?  |  |  |  |  |
| 119 | Entrar e sair de um ônibus?  |  |  |  |  |
| 220 | Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água? |  |  |  |  |

#### Avaliação dos Escores do HAQ:

(média aritmética dos maiores escores de cada componente)

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

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



### Childhood Assessment Questionnaire - CHAQ (0 a 3)

| N   | Atividade   | Sem dificuldade | Com alguma dificuldade | Com muita dificuldade | Incapaz de fazer |
|-----|---|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 01  | Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas? |                 |                        |                       |                  |
| 02  | Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?   |                 |                        |                       |                  |
| 03  | Retirar as meias?   |                 |                        |                       |                  |
| 04  | Cortar as unhas?  |                 |                        |                       |                  |
| 05  | Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão?                                      |                 |                        |                       |                  |
| 06  | Entrar e sair da cama ou ficar em pé em um berço?                                 |                 |                        |                       |                  |
| 07  | Cortar sua própria carne?   |                 |                        |                       |                  |
| 08  | Levar uma xícara ou um copo até a boca?   |                 |                        |                       |                  |
| 09  | Abrir uma caixa nova de cereais?  |                 |                        |                       |                  |
| 110 | Caminhar em lugares planos?   |                 |                        |                       |                  |
| 111 | Subir cinco degraus?  |                 |                        |                       |                  |
| 112 | Lavar o corpo inteiro e secá-lo após o banho?                                     |                 |                        |                       |                  |
| 113 | Tomar um banho de banheira – entrar e sair?                                       |                 |                        |                       |                  |
| 114 | Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário ou de um penico?                     |                 |                        |                       |                  |
| 115 | Escovar os dentes?  |                 |                        |                       |                  |
| 116 | Pentear/escovar o cabelo?   |                 |                        |                       |                  |
| 117 | Levantar os braços e pegar um objeto como   |                 |                        |                       |                  |



|     |  |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|--|
|     | um jogo grande ou livros posicionados pouco acima da cabeça?   |  |  |  |  |
| 118 | Curvar-se para pegar suas roupas ou um pedaço de papel no chão?  |  |  |  |  |
| 119 | Vestir uma malha por cima da cabeça?   |  |  |  |  |
| 220 | Virar a cabeça e olhar sobre o ombro?  |  |  |  |  |
| 221 | Escrever ou desenhar com uma caneta ou um lápis?   |  |  |  |  |
| 222 | Abrir as portas de um carro?   |  |  |  |  |
| 223 | Abrir tampas de rosca de potes já abertos antes?   |  |  |  |  |
| 224 | Abrir e fechar torneiras?  |  |  |  |  |
| 225 | Abrir portas quando tem que virar a maçaneta?  |  |  |  |  |
| 226 | Levar recados e fazer compras nas redondezas de onde mora?   |  |  |  |  |
| 227 | Entrar e sair de um carro, carro de brinquedo ou ônibus escolar?   |  |  |  |  |
| 228 | Andar de bicicleta ou triciclo?  |  |  |  |  |
| 229 | Ajudar em tarefas caseiras (lavar pratos, retirar o lixo, aspirar, limpar o quintal, fazer a cama, limpar o quarto)? |  |  |  |  |
| 330 | Correr e brincar?  |  |  |  |  |

Avaliação dos Escores do CHAQ:

(média aritmética dos maiores escores de cada componente)



| Componente                        | Perguntas          | Maior escore |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|
| Componente 1 (vestir-se).         | Perguntas 1 a 4.   |              |
| Componente 2 (levantar-se).       | Perguntas 5 e 6.   |              |
| Componente 3 (alimentar-se).      | Perguntas 7 a 9.   |              |
| Componente 4 (caminhar).          | Perguntas 10 e 11. |              |
| Componente 5 (higiene pessoal).   | Perguntas 12 a 16. |              |
| Componente 6 (alcançar).          | Perguntas 17 a 20. |              |
| Componente 7 (apreender objetos). | Perguntas 21 a 25. |              |
| Componente 8 (outras atividades). | Perguntas 26 a 30. |              |

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



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Ibuprofeno, Naproxeno, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Leflunomida, Metilprednisolona, Prednisona, Presnisolona, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Abatacepte, Rituximabe, Tocilizumabe e Tofacitinibe.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de naproxeno, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, metilprednisolona, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, indicados para o tratamento da artrite reumatoide.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

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

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

- os riscos na gestação e na amamentação já são conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e sulfassalazina (no primeiro trimestre);
- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em



humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): cloroquina, hidroxiclороquina, ciclosporina, metilprednisolona, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe e naproxeno (este último, nos primeiro e segundo trimestres de gestação).

- medicamento classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos) sulfassalazina (no terceiro trimestre de gestação), ciclofosfamida e azatioprina. Naproxeno e demais antiinflamatórios não esteroidais também se apresentam nesta categoria quando utilizados no terceiro trimestre de gestação ou próximo ao parto.

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

- efeitos adversos do ibuprofeno: Cólicas abdominais, gastralgia ou desconforto gástrico, indigestão, náusea ou vômito. Sangramento gastrointestinal com ou sem ulceração, assim como o aparecimento de erupções cutâneas;

- efeitos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;

- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

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

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





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

- efeitos adversos da metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes mérito;

- efeitos adversos da prednisona e da prednisolona: aumento do apetite, úlcera gástrica com possível perfuração e sangramento, inflamação do pâncreas, cansaço, insônia, catarata, aumento da pressão dentro do olho, glaucoma, olhos inchados, aumento da ocorrência de infecção do olhos por fungos e vírus. Pode surgir também diabetes e aumento dos valores de colesterol.

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

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

- efeitos adversos tofacitinibe: reações no local da aplicação da injeção e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da



pressão sanguínea, tosse, dor abdominal e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes zoster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicerídios);

- efeitos adversos de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe: reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmoze, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

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

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

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

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

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

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir da usar o(s) medicamento(s).

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

Sim     Não



Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- ( ) ibuprofeno
- ( ) naproxeno
- ( ) prednisona
- ( ) prednisolona
- ( ) cloroquina
- ( ) hidroxicloroquina
- ( ) sulfasalazina
- ( ) metotrexato
- ( ) azatioprina
- ( ) ciclosporina
- ( ) leflunomida
- ( ) tofacitinibe
- ( ) metilprednisolona
- ( ) adalimumabe
- ( ) certolizumabe pegol
- ( ) etanercepte
- ( ) infliximabe
- ( ) golimumabe
- ( ) abatacepte
- ( ) rituximabe
- ( ) tocilizumabe

|   |  |       |     |
|---|--|-------|-----|
| Local:  |  | Data: |     |
| Nome do paciente:                                       |  |       |     |
| Cartão Nacional de Saúde:                               |  |       |     |
| Nome do responsável legal:                              |  |       |     |
| Documento de identificação do responsável legal:        |  |       |     |
| _____<br>Assinatura do paciente ou do responsável legal |  |       |     |
| Médico responsável:                                     |  | CRM:  | UF: |
| _____<br>Assinatura e carimbo do médico<br>Data: _____  |  |       |     |



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

NOTA 2 - A administração intravenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

NOTA 3 - A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.