

Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Elaboração Final: 29 de agosto de 2002

Participantes: Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB, Alencar P, Xavier RM, Giorgi RDN, Ciconelli RM, Radominski SC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual e multidisciplinar com a participação de médicos reumatologistas, fisiatra e ortopedista para elaboração do texto final. O texto inicial tomou por base o documento do Colégio Americano de Reumatologia “Guidelines for the management of rheumatoid arthritis” e também o texto das “Diretrizes do Ministério da Saúde para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide”, acrescido da experiência de reumatologistas, e complementado por extensa revisão bibliográfica, com prioridade para meta-análises. Os participantes, divididos em três grupos, produziram o texto básico, cujas recomendações foram submetidas à revisão e à aprovação pelo conjunto dos participantes. Depois, disponibilizados na internet, foi objeto de novas sugestões por parte de outros especialistas, até alcançar a forma final.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Estabelecer diretrizes claras e sucintas para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 34.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem¹(D). Afeta mulheres duas vezes mais do que os homens e sua incidência aumenta com a idade.

Em geral, acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos²(D).

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade²(D).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos.

CRITÉRIOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS:

A orientação para diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia³(B):

- Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos 1 hora;
- Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
- Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
- Artrite simétrica;
- Nódulos reumatóides;
- Fator reumatóide sérico;
- Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

Orientação para classificação: quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo artrite reumatóide³(B).

Obs: Pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, não sendo considerados, contudo, para inclusão neste protocolo.

AValiação Inicial

Além de uma história e exame físico completos, a avaliação inicial do paciente deve documentar sintomas de atividade da doença, estado funcional, evidências objetivas de inflamação articular, problemas mecânicos articulares, presença de comprometimento extra-articular e de lesão radiográfica²(D) (Quadro 1). Especial atenção deve ser dirigida para a identificação dos parâmetros sugestivos de mau prognóstico (Quadro 2).

AValiação da Atividade da Doença

Recomenda-se que o médico avalie a atividade da doença periodicamente. Os parâmetros principais são: contagem do número de articulações dolorosas e do número de articulações edemaciadas, provas de atividade inflamatória (VHS, proteína-C-reativa), avaliação da intensidade da dor, avaliação da mobilidade articular e da capacidade funcional. O exame radiográfico deve ser repetido, a critério clínico, para avaliar a progressão ou não da doença²(D).

TRATAMENTO

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidade funcional e lesão articular irreversível⁴(A).

Os objetivos principais do tratamento são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida destes pacientes. A remissão completa, apesar de ser o objetivo final do tratamento, raramente é alcançada²(D).

A abordagem terapêutica começa com a educação do paciente e de seus familiares sobre sua doença, as possibilidades de tratamento, com seus riscos e benefícios. O acompanhamento multidisciplinar é necessário, preferencialmente sob a orientação do reumatologista²(D).

O tratamento deve ser considerado um processo dinâmico, sendo constantemente reavaliado. As decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente. A avaliação por um reumatologista é altamente recomendável quando o médico responsável pelo paciente não se sentir seguro no tratamento da doença²(D).

Medicina física e reabilitação

Considerando o potencial incapacitante deste tipo de doença, o acompanhamento destes pacientes do ponto de vista funcional deve ocorrer desde o início da doença, com orientação do paciente e programas terapêuticos dirigidos à proteção articular, à manutenção do estado funcional do aparelho locomotor e do sistema cardiorrespiratório²(D).

Fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer as atividades da vida diária. A proteção articular deve garantir o fortalecimento da musculatura periarticular e adequado programa de flexibilidade, evitando o excesso de movimento e privilegiando as cargas moderadas²(D).

Quadro 1

Avaliação inicial ²(D)

- Medidas subjetivas:
 - Duração da rigidez matinal
 - Intensidade da dor articular
 - Limitação da função
- Exame físico:
 - Número de articulações inflamadas (contagem de articulações dolorosas e edemaciadas)
 - Problemas articulares mecânicos: limitação da amplitude de movimento, crepitação, instabilidade e deformidades
 - Manifestações extra-articulares
- Laboratório:
 - Hemograma completo
 - Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa
 - Função renal
 - Enzimas hepáticas
 - Exame qualitativo de urina
 - Fator reumatóide *
 - Análise do líquido sinovial **
- Radiografia:
 - Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas
- Outros***:
 - Avaliação global da atividade da doença feita pelo paciente
 - Avaliação global da atividade da doença feita pelo médico
 - Questionários de avaliação da capacidade funcional ou qualidade de vida

* Fator reumatóide: realizado somente na avaliação inicial para se estabelecer o diagnóstico. Se inicialmente negativo, pode ser repetido 6 a 12 meses após o início de doença.

** Líquido sinovial: se necessário para excluir outras doenças. Pode ser repetido durante o acompanhamento do paciente com reagudizações do quadro, para se afastar artrite séptica.

*** Sugere-se a avaliação destes parâmetros subjetivos para acompanhamento do paciente.

Quadro 2

Parâmetros de mau prognóstico: ²(D)

- Início da doença em idade mais precoce;
- Altos títulos de fator reumatóide;
- VHS e/ou proteína C reativa elevada persistentemente;
- Artrite em mais de 20 articulações;
- Comprometimento extra-articular: presença de nódulos reumatóides, síndrome de Sjögren, episclerite, esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty;
- Presença de erosões nos dois primeiros anos da doença (raio X mãos e pés).

O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios resistidos, alongamento e relaxamento, deve ser estimulado observando-se os critérios de tolerância ao exercício e a fadiga²(D).

Restrição dos movimentos - órteses – tem como objetivo aliviar as dores mioarticulares pela estabilização articular, contenção e realinhamento. Sua utilização deve ser intermitente, exceção feita às órteses para os pés.

O papel do repouso e exercício deve ser enfatizado, reconhecendo-se que a degeneração articular é maior quando o repouso é prolongado. A estratégia terapêutica deverá contemplar períodos alternados de atividades e repouso, este sempre em posição funcional²(D).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A terapêutica do paciente vai variar de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade⁴(A), devendo ser mais agressivo no tratamento quanto mais agressiva for a doença²(D).

Sintomáticos

Para o controle da dor e do processo inflamatório articular, uso de antiinflamatórios não hormonais²(D) e também doses baixas de glicocorticóides, até no máximo 15 mg de prednisona ao dia. Estes podem ser utilizados de forma intermitente, particularmente em pacientes com doença de difícil controle⁵(A) ou enquanto se aguarda a ação das drogas modificadoras do curso da doença⁶(D), mas não como monoterapia⁶(D). Pacientes em uso prolongado de glicocorticóides devem receber suplementação de cálcio (1.500mg/cálcio elementar/dia) e vitamina D (800UI/dia) ou sua forma ativada alfacalcidol ou calcitriol. O uso de agentes anti-reabsortivos é indicado⁷(D).

Não há estudos mostrando diferenças na eficácia entre os diversos antiinflamatórios não hormonais disponíveis. Quanto aos inibidores mais seletivos da COX-2, a vantagem comprovada tem sido em relação aos efeitos gastrointestinais²(D). O uso de opióides pode se fazer necessário em alguns pacientes²(D).

Infiltrações com glicocorticóides estão indicadas nos casos de mono ou oligoartrites persistentes²(D).

Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD)

Drogas modificadoras do curso da doença (Tabela 1) devem ser indicadas logo no início do tratamento, três a seis primeiros meses, para todo paciente com diagnóstico estabelecido de artrite reumatóide²(D).

- Hidroxicloroquina, em comparação com placebo, foi eficaz, reduzindo os parâmetros clínicos e laboratoriais (VHS) analisados, embora isoladamente não alterasse a progressão radiográfica⁸(A). Resultados similares (melhora clínica e laboratorial), embora apenas em um subgrupo de pacientes com AR inicial, foram observados com

Tabela 1

Droga	Tempo médio para ação	Dose usual	Monitoramento ² (D)
Hidroxicloroquina ⁸ (A)	3-6 meses VO	6mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial, a cada 6 meses e leucograma
Cloroquina ⁹ (C)	3-6 meses VO	4mg/kg/dia ²	Exame oftalmológico inicial, a cada 6 meses e leucograma
Sulfasalazina ¹⁰ (A)	1-3 meses VO	0,5-1g/dia a 1g, 2-3 vezes/dia com aumento de 0,5g/sem)	Hemograma completo, provas hepáticas a cada 2-4 sem, nos primeiros 3 meses, a seguir a cada 3 meses
Metotrexato ¹¹ (A)	1-3 meses VO, IM, SC	7,5mg/semana até 25-30mg/sem	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses, a seguir a cada 1-2 meses
Leflunomide ¹² (A)	1-2 meses VO	100mg/dia por 3 dias após 10-20mg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses, a seguir a cada 1-2 meses
Azatioprina ¹³ (A)	2-3 meses VO	1-2mg/kg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), fosfatase alcalina inicialmente a cada 2 semanas
Ciclosporina ¹⁴ (A)	2-4 meses (VO)	2,5 mg/kg/dia, até 4mg/kg/dia em 2 tomadas	Pressão arterial, função renal, creatinina iniciais e a cada 2 semanas, nos primeiros 3 meses

cloroquina⁹(C), a qual tem a vantagem de ser de baixo custo. São contra-indicadas em pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual²(D).

- Sulfasalazina é considerada mais efetiva que o placebo na redução da atividade da doença, no controle da dor e na avaliação clínica global¹⁰(A). Recentemente, confirmou-se sua eficácia clínica e interferência sobre a progressão radiográfica¹¹(A). Está contra-indicada em pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da sulfasalazina, portadores de porfiria, obstrução de aparelho digestório ou genito-urinário.
- Metotrexato (MTX) é considerada entre as drogas modificadoras do curso da doença a mais bem tolerada¹²(A). Sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade e melhora no estado funcional foi relatada¹²(A). Também bloqueia a progressão das lesões radiográficas¹¹(A). Atualmente, vem sendo considerado fármaco padrão para o tratamento²(D).

Caso não se observe melhora ou controle da doença com a dose inicial, recomenda-se aumento progressivo da dose após cada seis a oito semanas de tratamento, até se alcançar a dose máxima²(D).

Está contra-indicada a pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo, supressão da medula óssea e a mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção. Deve ser usada com cautela em pacientes com pneumopatias. A administração do metotrexato pode ser associada ao uso de ácido fólico (1-2 mg/dia) para minimizar efeitos adversos²(D).

- Leflunomide melhora a atividade de doença, a qualidade de vida¹³(A) e reduz a

progressão radiológica¹¹(A). Está contra-indicado a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais, como também a pacientes com insuficiência renal e hepatopatias²(D). Em casos de intoxicação, pode ser utilizada a colestiramina na dosagem de 4 a 8 gramas, três vezes ao dia durante cinco dias²(D).

- Azatioprina é eficaz, reduz atividade da doença¹⁴(A). Seu perfil de efeitos adversos, entretanto, a coloca como uma alternativa quando não há resposta às outras drogas modificadoras do curso da doença¹⁴(A). Contra-indicada a mulheres grávidas.
- Ciclosporina melhorou o estado funcional dos pacientes com AR, reduziu o número de articulações edemaciadas e dolorosas¹⁵(A), observando-se também redução da progressão radiológica¹¹(A). A dose pode ser aumentada em 0,5-0,75 mg/kg/dia se não houver resposta adequada em oito semanas de tratamento. Novo aumento da dose pode ser realizado na 12ª semana de tratamento, se necessário, até dose máxima. Está contra-indicada a pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Sua toxicidade, entretanto, limita a utilização por pacientes com doença que não responde às outras drogas modificadoras do curso da doença¹⁵(A). Se houver o desenvolvimento de hipertensão ou aumento de creatinina em 30% do valor basal, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose. Persistindo hipertensão ou aumento de creatinina, o tratamento deve ser descontinuado¹⁶(A).

Não se demonstrou superioridade significativa de nenhuma das drogas modificadoras do curso da doença²(D). A toxicidade das drogas, aliada à experiência do especialista com o seu

uso, norteia a escolha, fazendo com que a cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina e metotrexate sejam as drogas que detêm a melhor relação risco-benefício, sendo assim preferidas no início do tratamento²(D).

Tratamento inicial²(D)

- Uso de antiinflamatórios não esteróides;
- Analgésicos comuns, como o paracetamol, conforme necessidade;
- Associa-se drogas modificadoras do curso da doença (cloroquina / hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato), preferencialmente em até três meses após o início da doença. Naqueles pacientes com pior prognóstico, recomenda-se o uso do MTX;
- Caso necessário considere o uso de glicocorticóide em baixa dose, por via oral, ou infiltração intra-articular com corticóide de depósito.

Tratamento evolutivo²(D)

Não havendo resposta adequada ao tratamento inicial, incluindo metotrexato em doses adequadas:

- Utiliza-se a associação de MTX com cloroquina, ou sulfasalazina, ou a associação das três drogas¹⁷(A). Em caso de contra-indicação ou intolerância ou ineficácia ao uso do MTX, os seguintes fármacos podem ser utilizados:
 - Leflunomide isoladamente ou,
 - Azatioprina isoladamente ou,
 - Ciclosporina isoladamente.

Se não houver resposta a pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores, utiliza-se as seguintes associações:

- Metotrexato + Ciclosporina¹⁶(A) ou,
- Metotrexato + Leflunomide¹⁸(B).

Na presença de manifestações extra-articulares graves, deve-se utilizar altas doses de

glicocorticóide (1-2mg/kg/dia, via oral ou pulsoterapia) isoladamente ou associado à ciclofosfamida (via oral ou pulsoterapia)²(D).

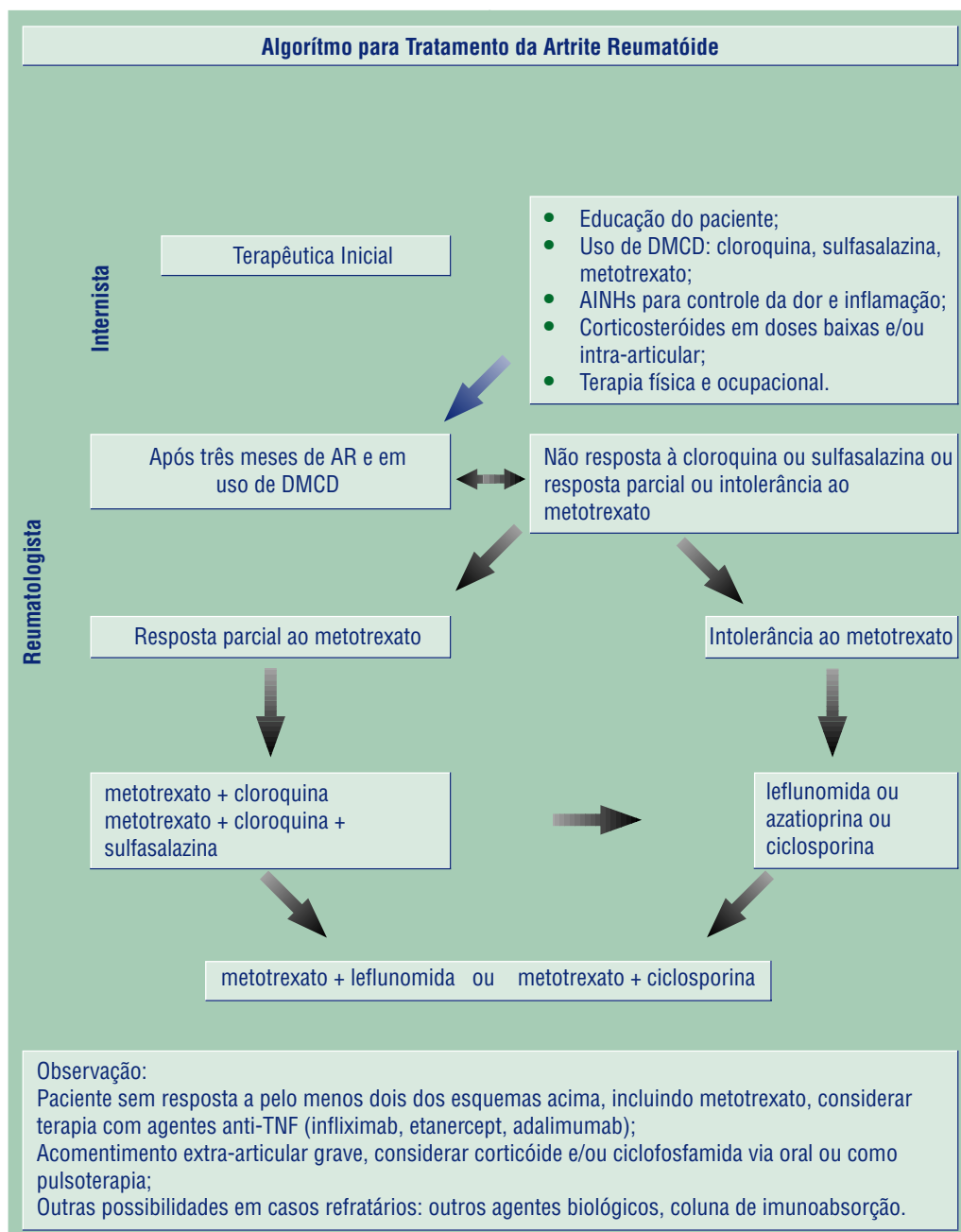
Agentes biológicos ou novas drogas modificadoras do curso da doença

Avanços biotecnológicos recentes permitiram uma melhor compreensão da fisiopatogenia da doença e a produção de agentes biológicos geneticamente construídos dirigidos contra elementos considerados com papel central na instalação e progressão da sinovite reumatóide e o conseqüente bloqueio da destruição cartilaginosa e óssea, como as citocinas IL-1 e TNFa¹⁹(D), objetivando o bloqueio da destruição cartilaginosa e óssea.

Atualmente, encontram-se disponíveis no Brasil três agentes bloqueadores de TNF: infliximabe (anticorpo quimérico monoclonal contra TNF), etanercept (receptor solúvel do TNF) e adalimumab (anticorpo monoclonal humanizado contra TNF), enquanto que, na Europa e Estados Unidos, um antagonista da IL-1, anakinra, foi aprovado e está disponível para o tratamento da artrite reumatóide. Outros agentes biológicos com diferentes mecanismos de ação estão em fase de aprovação ou de testes clínicos¹⁹(D).

Embora a eficácia clínica e aparente segurança dos inibidores do TNFa e de outros novos produtos tenham sido demonstradas em ensaios clínicos com dois anos de duração, é conveniente aguardar resultados de estudos a longo prazo. Seu custo elevado e administração por via parenteral limitam sua utilização de forma mais ampla²⁰(D).

Estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois dos esquemas propostos nos itens anteriores. Recomenda-se que o uso destes fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista²⁰(D).



Infliximabe - dose: 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguidos da mesma dose (3mg/kg) na segunda e sexta semanas e a seguir a cada oito semanas¹⁹(D). Deve sempre ser utilizado conjuntamente com metotrexate²⁰(D) (dose maior ou igual a 7,5mg/semana)²¹(B). Se mostrou efetivo em 54 semanas, e previniu alteração estrutural radiológica²²(B).

Etanercepte – dose 25mg administrados por via subcutânea duas vezes por semana; pode ser utilizado como monoterapia ou associado a MTX. Os benefícios e a segurança se mantiveram durante os seis meses de tratamento²³(B); a associação com o MTX se mostrou bem tolerada e resultou em benefício adicional comparado ao uso de MTX isolado²⁴(B).

Adalimumabe – dose 40mg administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas; pode ser utilizado como monoterapia ou associado a DMARDS. O uso combinado com o MTX mostrou ser seguro e propiciou rápido benefício no controle da atividade da doença durante as 24 semanas de tratamento comparado ao uso combinado de placebo e MTX²⁵(B); também mostrou ser seguro e benéfico quando associado ao tratamento de base com antimalárico, leflunomide, sulfasalazina ou sal de ouro, comparado ao placebo associado a esses mesmos medicamentos²⁶(B).

As contra-indicações são similares para os três produtos: contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções, como úlcera crônica de membros inferiores, artrite séptica, infecções pulmonares

recorrentes, esclerose múltipla e doenças malignas atuais ou nos últimos dez anos²⁰(D). Esses medicamentos devem ser empregados com extrema cautela em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, devido à alta prevalência da doença em nosso meio e aos relatos de reativação da mesma. Tratamento profilático deve ser considerado¹⁹(D). Recomenda-se a intradermoreação de mantoux e a radiografia do tórax antes do início da terapêutica²⁷(D). Acompanhar o surgimento de sinais de infecção no monitoramento.

Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer dos três agentes anti-TNF no tratamento da artrite reumatóide²⁸(B).

Existe ainda o tratamento com coluna de imunoabsorção, que se utiliza da proteína A de estafilococo em procedimento de plasmaferese, estando indicado para uso em casos excepcionais, refratários a todas as medidas acima²⁹(A).

TEMPO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTO

O tratamento com antiinflamatórios deve ser mantido enquanto se observar sinais inflamatórios ou o paciente apresentar dores articulares. O uso de drogas modificadoras do curso da doença deve ser mantido indefinidamente²(D).

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

Considerações²(D):

- Pode haver indicação de tratamento cirúrgico em situações onde medidas

conservadoras não produzam controle dos sintomas, ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de atividades de vida diária, como trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos e independência;

- No caso de indicação de tratamento cirúrgico, este deve ser feito precocemente. Não se deve aguardar comprometimento de várias articulações para então definir intervenção cirúrgica;
- Artroplastias de quadril e joelho indicadas precocemente apresentam resultados melhores que aquelas indicadas nas fases mais tardias;
- Operações bilaterais devem ser feitas na mesma sessão cirúrgica em caso de

deformidades acentuadas de quadris e joelhos;

- Testes de avaliação de qualidade de vida são altamente recomendáveis para avaliação da indicação cirúrgica dos pacientes.

Tipos de tratamento cirúrgico recomendados²(D):

- Sinovectomia para sinovite por mais de seis meses, resistente ao tratamento conservador, na ausência de instabilidades grosseiras;
- Correção de tendões e sinovectomia;
- Debridamento articular e ressecção artroplástica;
- Artrodese;
- Artroplastias totais.

CONFLITO DE INTERESSE

Laurindo IMM: recebeu honorários por apresentar palestras e conferências em simpósios patrocinados pelas empresas Abbott, Aventis, Pfizer, Schering-Plough, Wyeth nos últimos 5 anos e participa como membro do board nacional do produto Humira-Abbott.

Ximenes AC: recebeu honorários por apresentar palestras, conferência e realização de pesquisas. É membro do Advisory Board sobre inibidores COX2 da Merck Sharp & Dohme e membro do Advisory Board sobre terapia biológica da Abbott desde 2001.

Lima FAC: trabalha no Hospital Universitário de Brasília, lotado no setor de Reumatologia e participa do estudo multicêntrico internacional patrocinado pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme, que avalia os efeitos etoricoxib sobre o sistema cardiovascular.

Pinheiro GRC: recebeu honorários pela participação em palestras sobre artrite reumatóide e sobre o uso de agentes biológicos dos Laboratórios Abbott, Schering-Plough e Wyeth.

Bertolo MB: participou como presidente de um simpósio da Abbott e deu duas palestras em evento da Schering-Plough.

Xavier RM: foi remunerado por conferências em simpósios pela indústria farmacêutica (Merck Sharp & Dohme, Abbott e Schering-Plough). Participação como investigador em ensaios clínicos randomizados patrocinados pela indústria farmacêutica (Merck Sharp & Dohme, Novartis, Ely-Lily).

Ciconelli RM: ministrou palestras sobre o tema Qualidade de Vida recebendo honorários dos Laboratórios Abbott e Roche.

Radominski SC: recebeu “grants” por palestras, simpósios, “advisory board” e pesquisa clínica dos Laboratórios Novartis, Merck Sharp & Dohme, Aventis, Abbott, Pfizer, Schering-Plough e Wyeth.

REFERÊNCIAS

1. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill; 1998.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
4. Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:453-8.
5. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000189.
6. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46:2553-63.
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1496-503.
8. 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.
9. van den Borne BE, Landewe RB, Rietveld JH, Goei The HS, Griep EN, Breedveld FC, et al. Chloroquine therapy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: the clinical response can be predicted by the low level of acute-phase reaction at baseline. *Clin Rheumatol* 1999; 18:369-72.
10. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000958.
11. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43:495-505.
12. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000957.
13. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis

- with leflunomide compared with methotrexate: utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator group. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1984-92.
14. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD001461.
 15. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell R. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD001083.
 16. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1843-51.
 17. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164-70.
 18. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1322-8.
 19. Criscione LG, St. Clair EW. Tumor necrosis factor- α antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:204-11.
 20. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford JJ, Emery P, Feldmann M, et al. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 2000; 59(suppl.1):i1-2.
 21. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1552-63.
 22. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
 23. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478-86.

24. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
25. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:35-45.
26. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30:2563-71.
27. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43:XI (editorial).
28. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(suppl 2):ii13-6.
29. Felson D, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, et al. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2153-9.