

*Consenso Brasileiro de Doenças Reumáticas:*

## **Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide**

### **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS**

Reunião consensual contando com a participação de médicos reumatologistas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). O texto tomou como base o trabalho realizado por representantes da SBR, publicado em 2004 na revista brasileira de reumatologia (Artrite Reumatoide: Diagnóstico e Tratamento), acrescido da experiência de reumatologistas e complementado por revisão bibliográfica.

### **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.

### **INTRODUÇÃO**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem<sup>(1)</sup>(D). Afeta mulheres duas a três vezes mais do que homens e sua prevalência aumenta com a idade.

Em geral, a AR 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 anos<sup>(2)</sup>(D).

Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para realização de suas ati-

**Manoel Barros Bértolo<sup>(1)</sup>**  
**Claiton Viegas Brenol<sup>(2)</sup>**  
**Cláudia Goldenstein Schainberg<sup>(3)</sup>**  
**Fernando Neubarth<sup>(4)</sup>**  
**Francisco Aires Correa de Lima<sup>(5)</sup>**  
**Ieda Maria Laurindo<sup>(6)</sup>**  
**Inês Guimarães Silveira<sup>(7)</sup>**  
**Ivânio Alves Pereira<sup>(8)</sup>**  
**Marco Antônio Rocha Loures<sup>(9)</sup>**  
**Mário Newton de Azevedo<sup>(10)</sup>**  
**Max Victor Carioca de Freitas<sup>(11)</sup>**  
**Milton da Silveira Pedreira Neto<sup>(12)</sup>**  
**Ricardo Machado Xavier<sup>(13)</sup>**  
**Rina Dalva N. Giorgi<sup>(14)</sup>**  
**Sérgio Cândido Kowalski<sup>(15)</sup>**  
**Sônia Maria Alvarenga Antí<sup>(16)</sup>**

1. Professor assistente doutor e coordenador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

2. Médico contratado do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

3. Professora colaboradora assistente doutora e chefe do Ambulatório de Artrites da Infância e do Laboratório de Imunologia Celular da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

4. Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia e preceptor de residência médica - ESP/CSM/SSMA-RS.

5. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília.

6. Médica assistente do Hospital das Clínicas e professora colaboradora da Universidade de São Paulo.

7. Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) Msc, Ph.D.

8. Doutor em Reumatologia pela USP e coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (UFSC).

9. Mestre em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina (UEL) e professor auxiliar de Reumatologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

10. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementi Fraga Filho (UFRJ).

11. Professor adjunto de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

12. Médico reumatologista responsável pelo Ambulatório de Reumatologia José Sarney do Hospital Santo Antônio, em Salvador (BA).

13. Professor adjunto de Reumatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

14. Chefe da Seção de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-SP).

15. Doutorado em Ciências, médico-assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e professor substituto da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

16. Médica preceptora do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

**Endereço para correspondência:** Manoel Barros Bértolo. Rua Cássia, 276 - Barão Geraldo - CEP 13083-773 - Campinas - SP - Brasil - E-mail: manael.bertolo@terra.com.br.

vidades tanto de vida diária como profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade<sup>(2)</sup>(D).

### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos<sup>(3)</sup>(B).

#### **Critérios clínicos e laboratoriais**

A orientação para diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)<sup>(3)</sup>(B):

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora;
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
4. Artrite simétrica;
5. Nódulo reumatoide;
6. Fator reumatoide (FR) sérico.
7. 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 AR<sup>(3)</sup>(B).

Observação: pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, não sendo considerados, contudo, para inclusão nesse protocolo.

#### **Artrite reumatoide inicial**

Não há uma definição consensual para AR inicial. A maioria dos autores valoriza a duração dos sintomas, sendo mais frequentemente mencionado o período de menos de três meses a um ano. A possibilidade de AR deve ser considerada com base na presença de sinovite persistente, afetando pelo menos três articulações, ou dolorimento à compressão das metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas ou rigidez matinal de pelo menos 30 minutos<sup>(4)</sup>(A). Esses pacientes deverão ser avaliados por médico com experiência no manejo da

doença o mais rapidamente possível, o qual poderá indicar o uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) mesmo na ausência dos critérios de classificação do ACR. O diagnóstico e o tratamento da AR devem ser feitos tão breve quanto possível, idealmente entre seis semanas e três meses, com objetivo de induzir remissão e evitar dano radiológico<sup>(5,6)</sup>(A).

O FR deve ser utilizado para o diagnóstico de AR (sensibilidade de 60% a 80%), mas tem baixa especificidade, podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e em indivíduos idosos. Por outro lado, o anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), cuja sensibilidade é similar a do FR, é um teste de alta especificidade e maior custo, podendo ser solicitado nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos de FR negativo<sup>(7)</sup>(B).

Ressalta-se que um teste negativo para FR e anti-CCP não afastam o diagnóstico de AR, especialmente nas fases iniciais<sup>(8)</sup>(A).

#### **AVALIAÇÃO INICIAL<sup>(2)</sup>(D)**

Além de uma história e um exame físico completos, a avaliação inicial do paciente com AR 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 radiográfica<sup>(2)</sup>(D) (Quadro 1). Especial atenção deve ser dirigida para a identificação dos parâmetros sugestivos de mau prognóstico (Quadro 2).

#### **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA<sup>(2)</sup>(D)**

Recomenda-se que o médico avalie a atividade da doença preferencialmente em período não superior a dois meses até a obtenção de um estado de remissão ou baixa atividade de doença. Reavaliações subsequentes ficarão a critério do médico-assistente, com intervalos de cerca de três meses.

Os exames radiográficos das mãos, dos punhos e dos pés devem ser repetidos anualmente, a critério clínico, para avaliar a progressão ou não da doença<sup>(2)</sup>(D).

Os parâmetros principais sugeridos estão no Quadro 3.

Sugere-se avaliação objetiva da atividade da doença utilizando um dos índices compostos de atividade clínica (SDAI, CDAI, DAS ou DAS 28)<sup>(9-14)</sup>(A) (Tabelas 1 e 2).

Os exames radiográficos das mãos, dos punhos e dos pés devem ser repetidos anualmente ou, a critério clínico, em intervalos menores, para avaliar a progressão ou não da doença<sup>(2)</sup>(D).

**QUADRO 1**  
**AVALIAÇÃO INICIAL<sup>(2)</sup>(D)**

<b>Medidas subjetivas:</b> Duração da rigidez matinal; Intensidade da dor articular; Limitação da função.
<b>Exame físico:</b> 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.
<b>Laboratório:</b> Hemograma completo; Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa; Função renal; Enzimas hepáticas; Exame qualitativo de urina; Fator reumatóide*; Análise do líquido sinovial**.
<b>Radiografia:</b> Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas.
<b>Outros***:</b> Avaliação global de 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 na avaliação inicial para se estabelecer o diagnóstico. Se inicialmente negativo, pode ser repetido de seis 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 reagravamento do quadro, para se afastar artrite séptica<sup>(1)(D)</sup>.

\*\*\* Sugere-se a avaliação desses parâmetros subjetivos para acompanhamento do paciente<sup>(1)(D)</sup>.

**QUADRO 2**  
**PARÂMETROS DE MAU PROGNÓSTICO<sup>(2)</sup>(D)**

• Início da doença em idade mais precoce;
• Altos títulos de fator reumatóide;
• Anti-CCP reagentes;
• Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa, persistentemente elevadas;
• Artrite em mais de 20 articulações;
• Comprometimento extra-articular: presença de nódulo reumatóide, síndrome de Sjögren, episclerite e/ou esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty;
• Presença de erosões nos dois primeiros anos da doença (raios X de mãos e pés).

**QUADRO 3**  
**PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA**

• Contagem de articulações dolorosas;
• Contagem de articulações edemaciadas;
• Avaliação da dor;
• Avaliação global da atividade de doença – paciente;
• Avaliação global da atividade de doença – médico;
• HAQ – DI (Incapacidade funcional);
• Resposta de fase aguda (VHS/PCR);
• Escala visual analógica.

**TABELA 1**  
**ÍNDICES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA: SEUS ELEMENTOS E CONTRIBUIÇÃO POTENCIAL PARA O ESCORE TOTAL**

Elementos	SDAI	CDAI	DAS	DAS28
Nº de articulações edemaciadas	Contagem simples (0 – 28)	Contagem simples (0 – 28)	Contagem articular mais extensa (0 – 2,86)	Raiz quadrada da contagem simples (0 – 1,48)
Nº de articulações dolorosas	Contagem simples (0 – 28)	Contagem simples (0 – 28)	Raiz quadrada do índice de Ritchie (0 – 4,77)	Raiz quadrada da contagem simples (0 – 2,96)
Reagentes de fase aguda	PCR em mg/dL (0,1 – 10)	-----	Logaritmo transformado da VHS (0,23 – 1,51)	Logaritmo transformado da VHS (0,49 – 3,22)
Avaliação da saúde global pelo paciente	-----	-----	EVA em mm (0 – 0,72)	EVA em mm (0 – 1,40)
Avaliação da atividade de doença pelo paciente	EVA em cm (0 – 10)	EVA em cm (0 – 10)	-----	-----
Avaliação da atividade de doença pelo médico	EVA em cm (0 – 10)	EVA em cm (0 – 10)	-----	-----
Escore total	Contagem simples (0,1 – 86)	Contagem simples (0 – 76)	Necessita de calculadora (0,23 – 9,87)	Necessita de calculadora (0,49 – 9,07)
Comentários	O cálculo é simples, porém, não é imediato (PCR)	O cálculo é simples e imediato	Além da calculadora, necessita da VHS	Além da calculadora, necessita da VHS

SDAI – Índice simplificado de atividade de doença; CDAI – Índice clínico de atividade de doença; DAS – Índice de atividade de doença; DAS28 – Índice de atividade de doença (28 articulações); PCR – proteína C reativa; VHS – Velocidade de hemossedimentação; EVA – Escala visual analógica. Assumindo uma variação entre 2 e 100mm/h para a VHS e entre 0,1 e 10mg/dL para a PCR.

**TABELA 2**  
ÍNDICES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA:  
DIFERENTES VALORES DE CORTE

Índice	Estado de atividade de doença	Definição
SDAI	Remissão	< 5
	Atividade de doença baixa	< 20
	Atividade de doença moderada	< 40
	Atividade de doença alta	> 40
CDAI	Remissão	< 2,8
	Atividade de doença baixa	< 10
	Atividade de doença moderada	< 22
	Atividade de doença alta	> 22
DAS28	Remissão	< 2,6
	Atividade de doença baixa	< 3,2
	Atividade de doença moderada	< 5,1
	Atividade de doença alta	> 5,1

## TRATAMENTO

### Considerações gerais

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais<sup>(15)</sup>(A) para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidade funcional e lesão articular irreversível<sup>(2)</sup>(D).

Os objetivos principais do tratamento do paciente com AR são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida desses pacientes<sup>(2)</sup>(A). A remissão completa, apesar de ser o objetivo final do tratamento, raramente é alcançada<sup>(2)</sup>(D).

O tratamento começa com a educação do paciente e de seus familiares sobre sua doença, as possibilidades de tratamento, com seus riscos e benefícios<sup>(2)</sup>(D). O acompanhamento multidisciplinar é necessário, preferencialmente sob a orientação do reumatologista<sup>(2)</sup>(D).

O tratamento da AR deve ser considerado um processo dinâmico, sendo constantemente reavaliado. As decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente<sup>(2)</sup>(D).

A avaliação por um reumatologista é altamente recomendável quando o médico responsável pelo paciente não se sentir seguro no tratamento da doença<sup>(2)</sup>(D).

### TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Medicina física e reabilitação no tratamento da AR

Considerando o potencial incapacitante da AR, o acompanhamento desses pacientes do ponto de vista

funcional deve ocorrer desde o início da doença com orientação ao paciente e programas terapêuticos dirigidos à proteção articular, à manutenção do estado funcional do aparelho locomotor e do sistema cardiorrespiratório<sup>(2)</sup>(D).

Fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer as atividades da vida diária<sup>(2)</sup>. A proteção articular deve garantir o fortalecimento da musculatura periarticular e adequado programa de flexibilidade, evitando o excesso de movimento e privilegiando as cargas moderadas<sup>(2)</sup>(D).

O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios resistidos, alongamentos e relaxamento, deve ser estimulado observando-se os critérios de tolerância ao exercício e à fadiga<sup>(2)</sup>(D).

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

O papel do repouso e do exercício deve ser enfatizado, reconhecendo-se que a degeneração articular na AR é maior quando o repouso é prolongado. A estratégia terapêutica deverá contemplar períodos alternados de atividades e repouso, este sempre em posição funcional<sup>(2)</sup>(D).

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A terapêutica do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade<sup>(15)</sup>(A).

### Sintomáticos

Para o controle da dor e do processo inflamatório articular o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs)<sup>(2)</sup>(D), associado ou não a doses baixas de glicocorticoides (até no máximo 15 mg de prednisona), é um importante adjuvante à terapêutica de base<sup>(16,17)</sup>(A). Pacientes que usarão glicocorticoides por tempo prolongado (mais de três meses) devem receber suplementação de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar) e vitamina D (400 - 800 UI) e serem avaliados quanto à osteoporose. Se necessário, o uso de agentes antirreabsortivos deve ser considerado<sup>(18)</sup>(D).

Não existem estudos mostrando diferença da eficácia entre os diversos AINHs disponíveis. Há necessidade de individualizar a escolha de acordo com os fatores de risco de cada paciente. Os inibidores seletivos de COX-2, de custo mais elevado, apresentam menos efeitos adversos gastrointestinais<sup>(2)</sup>(D). Com relação aos efeitos cardiovasculares, os estudos demonstram risco aumen-

tado tanto para os inibidores seletivos quanto para os AINHS tradicionais, de forma que todos os AINHS devem ser empregados em menores dose e tempo necessários<sup>(19,20)</sup>(B).

O uso de opioides pode ser necessário em alguns pacientes<sup>(2)</sup>(D).

Infiltrações com glicocorticoides estão indicadas nos casos de mono ou oligoartrites persistentes<sup>(2)</sup>(D).

### Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD)

Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) (Tabela 3) devem ser indicadas para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de artrite reumatoide<sup>(2)</sup>(D).

a) Hidroxicloroquina, em comparação com placebo, foi eficaz, reduzindo os parâmetros clínicos e laboratoriais (VHS) analisados, embora isoladamente não alterasse a progressão radiográfica<sup>(21)</sup>(A).

Resultados similares foram observados com cloroquina<sup>(22)</sup>(C), a qual tem a vantagem de ser de baixo custo. São contraindicadas em pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual<sup>(2)</sup>(D).

b) Sulfassalazina é considerada mais efetiva que o placebo na redução da atividade da doença, no controle da dor e na avaliação clínica global<sup>(23)</sup>(A). Recentemente, confirmou-se sua eficácia clínica e interferência sobre a progressão radiográfica<sup>(24)</sup>(A). Está contraindicada em pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da sulfassalazina, portadores de porfiria, obstrução de aparelho digestório ou geniturinário.

c) Metotrexato é considerado a DMCD melhor tolera-

da<sup>(25)</sup>(A). Sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade da AR e melhora no estado funcional foi demonstrada<sup>(25)</sup>(A). Também bloqueia a progressão das lesões radiográficas<sup>(24)</sup>(A).

Atualmente vem sendo considerado fármaco padrão no tratamento da AR<sup>(2)</sup>(D).

Recomenda-se que a dose inicial seja de 10 mg a 15 mg/semana. Caso não se observe melhora ou controle da doença com a dose inicial, deve-se aumentar progressivamente a dose após cada quatro a seis semanas de tratamento até alcançar a dose máxima<sup>(2)</sup>(D).

Está contraindicado em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção. Deve ser usado com cautela em pacientes com pneumopatias. Sugere-se que a administração do metotrexato deva ser associada ao uso de ácido fólico (1 a 2 mg/dia) para minimizar efeitos adversos<sup>(2)</sup>(D).

d) Leflunomida melhora a atividade de doença, a qualidade de vida<sup>(26)</sup>(A) e reduz a progressão radiológica<sup>(24)</sup>(A). Está contraindicada em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais<sup>(2)</sup>(D), como também em pacientes com insuficiência renal e hepatopatias<sup>(2)</sup>(D).

Em casos de intoxicação pode ser utilizada a colestiramina na dosagem de 4 a 8 gramas/3 vezes ao dia, durante cinco dias<sup>(2)</sup>(D).

e) Azatioprina é uma opção terapêutica<sup>(27)</sup>(A), entretanto seu perfil de efeitos adversos coloca-a como uma

TABELA 3  
DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA (DMCD)

DMCD	Tempo médio para ação	Dose usual	Monitoramento
Hidroxicloroquina <sup>(21)</sup> (A)	3 – 6 meses (VO)	6 mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial a cada 6 meses e leucograma
Difosfato de cloroquina <sup>(22)</sup> (C)	3 – 6 meses (VO)	4 mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial a cada 6 meses e leucograma
Sulfassalazina <sup>(23)</sup> (A)	1 – 3 meses (VO)	0,5 – 1g/dia a 1g, 2 – 3 vezes ao dia (aumento de 0,5 g/semana)	Hemograma completo, provas hepáticas a cada 2 – 4 semanas (primeiros 3 meses); a seguir a cada 3 meses
Metotrexato <sup>(25)</sup> (A)	1 – 3 meses (VO, IM, SC)	7,5 mg/semana até 25 mg/semana	Hemograma completo, provas de função hepática (AST, ALT), creatinina – a cada 30 dias (primeiros 6 meses); a seguir a cada 1 – 2 meses
Leflunomida <sup>(26)</sup> (A)	1 – 2 meses (VO)	100 mg/dia – 3 dias após 10 – 20mg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST, ALT), creatinina – a cada 30 dias (primeiros 6 meses); a seguir a cada 1 – 2 meses
Azatioprina <sup>(27)</sup> (A)	2 – 3 meses (VO)	1 – 2 mg/kg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST, ALT), fosfatase alcalina – inicialmente a cada 2 semanas
Ciclosporina <sup>(28)</sup> (A)	2 – 4 meses (VO)	2,5 mg/kg/dia, até 4 mg/kg/dia em 2 tomadas	Pressão arterial e função renal (creatinina) iniciais e a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses

alternativa em casos excepcionais<sup>(14)</sup>(D). É contraindicada em mulheres grávidas.

- f) Ciclosporina é eficaz na artrite reumatoide<sup>(28)</sup>(A). Está contraindicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Sua toxicidade, entretanto, limita sua utilização para pacientes com doença não responsiva a outras DMCD<sup>(28)</sup>(A). Se houver o desenvolvimento de hipertensão e aumento de creatinina em 30% do valor basal, deve-se realizar redução de 25% a 50% da dose. Persistindo hipertensão e aumento de creatinina, o tratamento deverá ser descontinuado<sup>(29)</sup>(A).

A relação benefício-toxicidade dos diversos DMCDs demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR<sup>(2)</sup>(D).

#### Tratamento da artrite reumatoide inicial<sup>(2)</sup>(D)

- Avaliar o uso de anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos;
- Iniciar DMCD (metotrexato/cloroquina/hidroxicloroquina/ sulfassalazina/leflunomida);
- Considerar o uso de glicocorticoide em baixa dose, por via oral, ou infiltração intra-articular.

#### Tratamento evolutivo<sup>(2)</sup>(D)

Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca ou, preferencialmente, o uso de combinações de DMCD. As combinações mais utilizadas são MTX com cloroquina, com sulfassalazina ou a associação dessas três drogas<sup>(30)</sup>(A). Pode-se considerar a possibilidade de uso de MTX com leflunomida<sup>(31)</sup>(B) ou MTX com ciclosporina<sup>(29)</sup>(A).

Na presença de manifestações extra-articulares graves se podem utilizar altas doses de glicocorticoides por via oral (1 a 2 mg/kg/dia) ou na forma de pulsoterapia<sup>(2)</sup>(D).

A utilização de ciclofosfamida fica restrita àqueles casos de maior gravidade<sup>(2)</sup>(D) (Figura 1).

#### Agentes biológicos ou novas DMCD

Encontram-se disponíveis comercialmente no Brasil agentes modificadores da resposta biológica:

- Bloqueadores de TNF: adalimumabe, etanercepte e infliximabe;
- Depletore de linfócito B: rituximabe;
- Moduladores da co-estimulação: abatacepte.

Estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo me-



Figura 1 - Algoritmo para o tratamento da artrite reumatoide.

nos dois dos esquemas propostos no item "Tratamento evolutivo"<sup>(32,33)</sup>(D). Recomenda-se que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista<sup>(33)</sup>(D). Seu custo elevado e a administração por via parenteral limitam sua utilização de forma mais ampla<sup>(33)</sup>(D).

### **Adalimumabe**

Dose: 40 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas; pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao MTX. O uso combinado com o MTX mostrou ser seguro e propiciou rápido benefício no controle da atividade da doença, comparado ao uso combinado de placebo e MTX<sup>(34)</sup>(B); também mostrou ser seguro e benéfico quando associado a outras DMCDs<sup>(35)</sup>(B).

### **Etanercepte**

Dose: 25 mg 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 tratamento<sup>(36)</sup>(B); a associação com o MTX se mostrou bem tolerada e resultou em benefício adicional comparado ao uso de MTX isolado<sup>(37)</sup>(B).

### **Infliximabe**

Dose: 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguida da mesma dose (3 mg/kg) nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas<sup>(32)</sup>(D). Deve preferencialmente ser utilizado com metotrexato<sup>(33)</sup>(D) (dose maior ou igual a 7,5 mg/semana)<sup>(38,39)</sup>(B), podendo, também, ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contraindicação ao uso de metotrexato<sup>(40)</sup>.

### **Contraindicações dos bloqueadores de TNF**

Contraindicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de dez anos)<sup>(33)</sup>(D). Em virtude da alta prevalência de tuberculose em nosso meio e dos relatos de reativação desta, esses agentes devem ser empregados com extrema cautela em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, recomendando-se, pelo menos, radiografia de tórax antes do início da terapêutica<sup>(41)</sup>1 (D). Tratamento profilático pode ser considerado<sup>(32)</sup>(D).

Monitoramento: acompanhar o surgimento de sinais de infecção.

Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos três agentes anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide<sup>(42)</sup>(B).

### **Rituximabe**

Indicado em pacientes com AR em atividade moderada a severa que tiveram falha terapêutica ao agente anti-TNF<sup>(43)</sup>(A). O rituximabe é administrado na dose de 1.000 mg em duas infusões endovenosas num intervalo de 15 dias, cada infusão é acompanhada da utilização de 100 mg de metilprednisolona endovenosa 30 minutos antes, um grama de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais.

Na artrite reumatoide é utilizado preferencialmente em associação com o metotrexato, podendo ser utilizado em monoterapia<sup>(43)</sup>(A).

Os indivíduos com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de rituximabe, caso reativem a doença<sup>(44)</sup>(B).

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

Dentre os eventos adversos graves, foram observadas infecções graves em aproximadamente 2% dos pacientes que utilizaram rituximabe<sup>(43)</sup>(A).

Embora os estudos até o momento não tenham mostrado um aumento da ocorrência de casos de tuberculose, recomenda-se a realização de triagem para infecção latente.

É também mandatário rastreamento para hepatite B e C.

Até o momento, não existe evidência que o uso de rituximabe esteja associado ao aumento de tumores sólidos na artrite reumatoide<sup>(45)</sup>(D).

### **Abatacepte**

Recentemente foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o uso em artrite reumatoide ativa com falha terapêutica a DMCD ou aos agentes anti-TNF.

Pode ser utilizado associado aos DMCD ou como monoterapia. Não deve ser administrado concomitantemente ao agente anti-TNF, pois essa associação apresenta mais infecções, incluindo infecções graves<sup>(46)</sup>(A). O abatacepte deve ser administrado como infusão endovenosa, durante 30 minutos, na dose de 500 mg nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60 e 100 kg e 1.000 mg nos com mais de 100 kg. A dose seguinte deve ser administrada duas a quatro semanas após a dose inicial, depois a cada quatro semanas<sup>(46)</sup>(A).

### Troca de agentes biológicos anti-TNF

Pode ser feita a troca de um agente biológico por outro, nas seguintes condições<sup>(47,48)</sup>(B):

- A. Ausência na resposta ao tratamento inicial;
- B. Perda da resposta obtida no decorrer do tempo;
- C. Presença de eventos adversos.

A escolha e cronologia do agente biológico a ser prescrito serão individualizadas e ficam a critério do médico.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ARTRITE REUMATOIDE

#### Considerações<sup>(2)</sup>(D)

1. Pode haver indicação de tratamento cirúrgico em pacientes portadores de artrite reumatoide em situações nas quais medidas clínicas e fisioterápicas não produzam controle dos sintomas e/ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de AVD (trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos, independência).
2. 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.
3. Artroplastias de quadril e joelho indicadas precocemente apresentam resultados melhores que aquelas indicadas nas fases mais tardias.
4. Operações bilaterais devem ser feitas na mesma seção cirúrgica em caso de deformidades acentuadas de quadris e joelhos.
5. Testes de avaliação de qualidade de vida são altamente recomendáveis para avaliação da indicação cirúrgica dos pacientes.

#### Tipos recomendados de tratamento cirúrgico<sup>(2)</sup>(D):

1. Sinovectomia:  
Sinovite por mais de seis meses, resistente ao tratamento conservador;  
Ausência de instabilidades grosseiras;
2. Correção de tendões + sinovectomia;
3. Desbridamento articular + ressecção artroplástica;
4. Artrodese;
5. Artroplastias totais.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., New York: McGraw Hill, 1998.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46:328-46, 2002.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.: The American Rheumatism

- Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24, 1988.
4. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden Jr, Schiff MH, Smolen JS: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 61:290, 2002.
  5. Van der Heijde DM: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34(suppl)2:74-8, 1995.
  6. Dixey J, Solymossy C, Young A. Early RA Study: Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 69(Suppl):48-54, 2004.
  7. Van Venrooij, van de Putte LB: Is assaying autoantibodies useful for diagnosing early rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 1:4-5, 2005.
  8. Avouac J, Gossec L, Dougados M: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinate antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 65:845-51, 2006.
  9. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al.: Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 49:916-20, 1990.
  10. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:44-8, 1995.
  11. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al.: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 42:244-57, 2003.
  12. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al.: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 7:R796-806, 2005.
  13. Aletaha D: Pooled indices to measure rheumatoid arthritis activity: a good reflection of the physician's mind? *Arthritis Res Ther* 8:102, 2006.
  14. Aletaha D, Smolen J: The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23(Suppl. 39):S100-8, 2005.
  15. Albers JMC, Paimela L, Kurki P, et al.: Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60:453-8, 2001.
  16. Gotsche PC, Johansen HK: Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000189, 2000.
  17. Moreland LW, O'Dell JR: Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 46:2553-63, 2002.
  18. 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* 44:1496-503, 2001.
  19. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al.: NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 27(14):1657-63, 2006.
  20. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M: Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 55(4):531-6, 2006.
  21. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al.: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000959, 2000.
  22. van den Borne BE, Landewe RB, Rietveld JH, 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 Rheum* 18:309-72, 1999.
  23. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P: Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000958, 2000.
  24. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Frierich (Leflunomide rheumatoid arthritis investigators group): Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with ac-

- tive rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 43:495-505, 2000.
25. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P: Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000957, 2000.
  26. Choen S, Cannon GW, Schiff M, 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* 44:1984-92, 2001.
  27. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E: Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001461, 2000.
  28. Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell R: Cyclosporin for Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001083, 2000.
  29. Stein CM, Pincus T, Yocum D, 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* 40:1843-51, 1997.
  30. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al (RAIN): 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* 46:1164-70, 2002.
  31. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al.: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42:1322-8, 1999.
  32. Criscione LG, St. Clair EW: Tumor necrosis factor – alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op Rheumatol* 14:204-11, 2002.
  33. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GER, et al.: Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 59(suppl.1):i1-2, 2000.
  34. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, 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* 48:35-45, 2003.
  35. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, 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* 30:2563-71, 2003.
  36. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartener SW, et al.: Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:478-86, 1999.
  37. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, 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* 340:253-9, 1999.
  38. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, 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* 41:1552-63, 1998.
  39. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, 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* 343: 1594-602, 2000.
  40. Perdriger A, Mariette X, Kuntz, et al.: Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 33:865-, 2006.
  41. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Ver Bras Reumatol* 43:XI(editorial), 2003.
  42. 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* 62(suppl2):ii13-6, 2003.
  43. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.: Reflex Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54:2793-806, 2006.
  44. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC: Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)* 2006; [Epub ahead of print].
  45. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C, et al.: Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: results of a pooled analysis. *Ann Rheum Dis* 65:332, 2006.
  46. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353:1114-23, 2005.
  47. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L: Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Embrex) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 62:1195-8, 2003.
  48. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF: Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Embrex): Data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 63(suppl1):260, 2004.