

# *Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira*

Vander Fernandes<sup>1</sup>, Tassia Moraes de Assis<sup>2</sup>, Carolina Carla Queiroz<sup>3</sup>,  
Patrícia Pires Rey de Figueiredo<sup>3</sup>, Rafaela Untar de Oliveira<sup>3</sup>, Nilzio Antonio da Silva<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, com caráter sistêmico e progressivo, caracterizada pelo envolvimento articular que pode resultar em deformidade e incapacidade funcional. No mundo, a realidade de diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com AR é muito variável. As principais sociedades de reumatologia, assim como os órgãos governamentais da maioria dos países, tentam estabelecer recomendações direcionando os critérios de diagnóstico, tratamento e seguimento para AR. O avanço rápido na descoberta de novas drogas, com respostas terapêuticas cada vez mais eficientes, não tem sido acompanhado da atualização dessas recomendações, e esforços devem ser feitos para uniformizar os procedimentos estabelecidos. **Objetivo:** comparar as principais recomendações de tratamento da AR com os protocolos brasileiros, da SBR e do Ministério da Saúde. **Métodos:** Foram analisados os protocolos para tratamento da AR do Ministério da Saúde do Brasil, da Sociedade Brasileira de Reumatologia, da PANLAR/GLADAR, do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) e do Colégio Mexicano de Reumatologia. **Resultados:** Diferenças importantes foram identificadas entre as diversas recomendações com destaque para os critérios de início das terapias biológicas, sequência hierárquica para uso dos biológicos disponíveis, assim como para a suspensão ou troca entre estes. **Conclusões:** É necessária a atualização mais rápida das recomendações de tratamento da AR. A padronização universal de critérios para elaboração de recomendações seria de grande valia para nortear regiões e países do mundo em torno de conduta semelhante por parte dos reumatologistas.

**Palavras-chave:** consenso, artrite reumatoide, terapia biológica.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(3):220-30] ©Elsevier Editora Ltda

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia ainda desconhecida, com caráter sistêmico e progressivo, caracterizada pelo envolvimento simétrico de pequenas e grandes articulações que pode resultar em deformidade articular e incapacidade funcional.<sup>1-3</sup>

Tem distribuição universal, acometendo todas as raças, sendo mais frequente em mulheres do que em homens (3:1). Tem prevalência em torno de 0,4% a 1,9% da população mundial adulta. No Brasil, estima-se uma prevalência de 0,46%. A doença geralmente inicia-se entre os 20 e 60 anos de idade, com

pico de incidência aos 45 anos. Por acometer adulto em fase produtiva é doença de importância socioeconômica, visto que 50% dos pacientes são considerados incapazes para o trabalho após 10 anos de doença.<sup>1,30,31</sup>

O tratamento da AR tem evoluído e mudado rapidamente nas últimas duas décadas, com terapias cada vez mais específicas e voltadas para a neutralização de mediadores inflamatórios específicos, envolvidos na fisiopatologia da doença. Com os resultados surpreendentes dessas terapias alvo-específicas, os objetivos no tratamento da AR deixaram de ser apenas a melhora dos sintomas, mudando para a busca da remissão da doença. Diversos instrumentos e questionários têm sido usados

Recebido em 12/7/2010. Aprovado, após revisão, em 14/1/2011. Os autores participaram de eventos com apoio da indústria farmacêutica: Abbott, Roche, BMS, MSD; receberam honorários por consultoria e financiamento para realização de pesquisas. Comitê de Ética nº 0307-211.

Serviço de Reumatologia do Hospital Geral Universitário, Universidade de Cuiabá.

1. Pós-graduando em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás; Professor Adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá;

2. Médica-residente de Clínica Médica do Hospital Geral Universitário, Universidade de Cuiabá;

3. Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá;

4. Professor Titular de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás; Doutorado

Correspondência para: Vander Fernandes. Rua San Remo, 54, Jardim Itália. CEP: 78060-720. Cuiabá, MT. E-mail: vf@uol.com.br

para avaliação da atividade da doença, através dos quais é possível quantificar a resposta do paciente ao tratamento. Seu uso tem sido essencial em estudos clínicos, já que permitem uma padronização dos resultados encontrados.<sup>6-8</sup>

Os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de melhora da AR (ACR20, ACR50 e ACR70) permitem quantificar a melhora clínica através da contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória, pontuação no questionário de avaliação da capacidade funcional (HAQ), avaliação global do médico quanto à atividade da doença, e avaliação global do paciente em relação à dor e à atividade da doença. A melhora é expressa em percentagem (20%, 50% e 70%). Já o DAS 28 (Índice de Atividade da Doença - 28 articulações) é um índice que combina a análise de articulações edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória e avaliação global do paciente sobre a doença, fornecendo uma impressão de como está a atividade da doença em pontos, permitindo classificar a doença como em remissão ou atividade leve, moderada ou intensa. Outros índices têm a mesma finalidade, mudando algumas variáveis, sendo os mais utilizados, depois do DAS28, o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) que, além das 28 articulações dolorosas e inflamadas, avaliação global pelo paciente e proteína C reativa (PCR), utiliza também a avaliação global pelo médico-assistente e o Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI), que considera as mesmas variáveis do SDAI excluindo-se a PCR. A aferição seriada desses índices no seguimento de pacientes em tratamento também permite estimar a resposta à terapêutica. Outros instrumentos de avaliação incluem os critérios ACR de remissão da doença, a escala visual analógica do médico em relação à atividade da doença, a escala visual analógica do paciente em relação à dor e à atividade da doença, o questionário de capacidade funcional (HAQ) e o questionário de qualidade de vida em saúde (SF-36), dentre outros.<sup>5,9</sup>

Outro avanço importante na avaliação inicial dos pacientes com AR é a definição de quais pacientes teriam pior prognóstico. Estudos mostram que um grande número de articulações acometidas, presença de manifestações extra-articulares da doença, fator reumatoide sérico (FR) ou anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP) positivo, persistência de níveis elevados da PCR, presença de erosões ósseas nos exames de imagem, resultado ruim nos questionários de qualidade de vida e presença de HLA DR4 são fatores de pior prognóstico. Assim, é possível traçar uma conduta terapêutica mais agressiva já nos estágios iniciais da doença prevenindo danos articulares irreversíveis.<sup>5</sup>

Além da avaliação clínico-laboratorial, os exames de imagem têm sido úteis no seguimento de pacientes com AR. As

alterações estruturais da AR podem ser avaliadas através de radiografias simples de mãos e pés. Na fase inicial da doença, podem ser observados edema de partes moles e osteopenia periarticular. Com a progressão da doença, erosões ósseas e diminuição do espaço articular se tornam evidentes. Vários estudos clínicos têm utilizado o critério de Sharp/van der Heijde de avaliação dos raios X de mãos e pés, cuja pontuação leva em consideração a diminuição do espaço articular e a presença de erosões ósseas.<sup>5,10</sup>

No mundo, a realidade de diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com AR é muito variável, dependendo de uma gama de fatores socioeconômicos e culturais. As principais sociedades de reumatologia, assim como os órgãos governamentais da maioria dos países do mundo, tentam estabelecer consensos e protocolos direcionando os critérios de diagnóstico, tratamento e seguimento para a AR. No entanto, com o avanço rápido na descoberta de novas drogas com respostas terapêuticas cada vez mais eficientes, o acesso às novas terapias não tem sido disponibilizado de maneira uniforme e com a necessária rapidez nas diversas regiões e países.<sup>11</sup> Com base nessas dificuldades, este artigo faz a análise de algumas das principais recomendações sobre tratamento da AR no mundo, e compara-as com as recomendações brasileiras, buscando assim uma melhor orientação e padronização no tratamento da AR em nossos pacientes.

## MÉTODOS

Foram analisadas as seguintes recomendações: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da AR do Ministério da Saúde do Brasil, 2002;<sup>12</sup> Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da AR, 2007;<sup>9</sup> *First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis*, 2006;<sup>13</sup> *EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*, 2010;<sup>5</sup> o *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*,<sup>14</sup> e o *Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos*, 2006.<sup>15</sup>

Todas as recomendações foram comparadas, considerando a metodologia de elaboração e os seguintes critérios no uso das terapias biológicas, disponíveis para o tratamento da AR do adulto:

- índices de atividade da doença utilizados;
- níveis de atividade da doença para recomendação de início da terapia biológica;

- necessidade de uso prévio de drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs);
- hierarquia na indicação do agente biológico;
- critérios para troca entre agentes biológicos;
- tempos de uso para avaliação de resposta;
- possibilidade de alteração de dose ou intervalo entre as doses inicialmente recomendadas;
- necessidade de monitoração radiográfica e qual o intervalo;
- recomendação quanto ao uso associado de metotrexato;

- quais os agentes biológicos previstos.
- Essas informações foram agrupadas na Tabela 1.

## RESULTADOS

As metodologias adotadas por cada uma das recomendações foram:

- Ministério da Saúde do Brasil, 2002.<sup>12</sup> Utilizou a assessoria de consultores, mas não são mencionados os nomes, nem a metodologia.

**Tabela 1**

Resumo das recomendações para uso dos biológicos no tratamento da AR no Brasil, América Latina, Europa, México e Estados Unidos

	Nível de atividade da doença para início do biológico	Uso prévio de DMCDs	Escolha do agente biológico	Troca de agentes	Índice utilizado resposta ao tratamento	Tempo para avaliar a resposta	Alteração de frequência ou dose	Monitoração radiográfica	Recomenda combinação com MTX	Biológicos previstos
Brasil. Ministério da Saúde, 2002. <sup>12</sup>	Não específica	Pelo menos dois, sendo um deles o MTX	1º IFX 2º ADA ou ETN (20% IFX)**	Não específica	Não específica	3 meses	Não específica	Após 6 a 12 meses de tratamento	Sim	IFX ADA ETN
Brasil. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2007. <sup>9</sup>	Não específica	Pelo menos dois, sendo um deles o MTX	Sem preferência (IFX, ADA, ETN, ABAT)	Não específica	DAS 28 SDAI CDAI	Não específica	Não específica	Sim. Anualmente ou a critério clínico	Sim	ADA IFX ETN RTX ABAT
América Latina. Liga Pan-americana de Associações de Reumatologia, 2006. <sup>13</sup>	DAS28 >3.2	Pelo menos dois, sendo um deles o MTX. Por 24 semanas no total	Sem preferência	Não específica	DAS28	8-12 semanas	Não específica	Não específica	Sim	IFX ADA ETN ANA RTX ABAT
EULAR, 2010 <sup>5</sup>	Nível Alto ou presença de critérios de pior prognóstico*	MTX apenas ou em associação (LEF, SSZ ou Ouro IM)	Anti-TNF (ADA, CERT, ETN, GOL, IFX)	TNFs, ABAT, TOCI, RTX	DAS, DAS28, SDAI, CDAI	3-6 meses	Possível em remissão > 12 meses	Não específica	Sim	IFX ADA ETN GOL CERT ABAT TOCI RTX
American College of Rheumatology (ACR), 2008. <sup>14</sup>	Alta atividade; 3-6 meses de duração da doença	MTX apenas ou em associação	Anti-TNF	Anti-TNF, ABAT, RTX	DAS 28 SDAI CDAI PAS	12 semanas	Não específica	Não específica	Sim	ETN IFX ADA ABAT RTX
Colegio Mexicano de Reumatologia, 2006. <sup>15</sup>	Alta atividade; DAS28>5,8 por no mínimo 6 semanas	Pelo menos dois, sendo um deles o MTX	Não específica	Não específica	DAS28	3 meses	Não específica	Não específica	Sim	ETN IFX ANA RTX ABAT

DMCDs: drogas modificadoras do curso da doença; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; ABAT: abatacepte; TOCI: tocilizumabe; CERT: certolizumabe; GOL: golimumabe; ANA: anakinra; RTX: rituximabe; DAS28: *disease activity score- 28 joints*; DAS44: *disease activity score- 44 joints*; CDAI: *clinical disease activity index*; SDAI: *simplified disease activity index*; PAS: *patient activity scale*; EULAR: *European league against rheumatism*;

\* Critérios de pior prognóstico: fator reumatoide ou anti-CCP presente em alto título; persistência de nível alto de atividade da doença; número de juntas inflamadas ou elevação dos reagentes de fase aguda (hemossedimentação ou proteína C reativa); erosões articulares precoces.

\*\* Adalimumabe e etanercepte só poderiam ser indicados em até 20% dos pacientes em uso de infliximabe.

- Sociedade Brasileira de Reumatologia, Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da AR, 2007.<sup>9</sup> Foi elaborado a partir de reunião consensual contando com a participação de 16 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*, acrescido da experiência de reumatologistas e complementado por revisão bibliográfica. As definições de conduta foram classificadas por grau de recomendação e força de evidência (A, B, C e D), com base na experiência dos especialistas e complementado por revisão bibliográfica. Não mencionado prazo para revisão.
- PANLAR 2006, *First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis*, 2006.<sup>13</sup> Uma Comissão Executiva, nomeada pelas comissões de epidemiologia, AR e de radiologia da PANLAR, realizou uma reunião em Lisboa, em maio de 2003. O objetivo foi estabelecer uma força-tarefa para o desenvolvimento de um consenso latino-americano sobre o tratamento da AR. Os trabalhos foram voltados para a discussão dos problemas encontrados na região e sobre a disponibilidade de tratamento adequado para a AR resultando na elaboração de orientações para a prática clínica. O objetivo secundário foi a divulgação das conclusões e recomendações do consenso, assim como dos países participantes.
- *EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*, 2010.<sup>5</sup> Utilizou comitê de especialistas nas áreas de reumatologia, infectologia, economia em saúde e um paciente envolvendo 12 países europeus e Estados Unidos. Foram utilizadas como base de dados as fontes PubMed, EMBASE, Medline, Cochrane library e resumos recentes anteriores a metade de 2009. A revisão incluiu metanálises, revisões sistemáticas, estudos randomizados e controlados (RCTs), estudos não RCTs e observacionais, incluindo os dados de registros. Utilizou-se a categorização de nível de evidência e grau de recomendação de acordo com os padrões do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford. Considerou-se também o nível de concordância entre os participantes. O início dos trabalhos foi em dezembro de 2008 sendo finalizado em junho de 2009. Não estabelece prazo para revisão das recomendações que foram subdivididas em cinco áreas: DMARDs sintéticos (uso isolado ou combinado), sem glicocorticoides; glicocorticoide isolado ou combinado com DMARDs sintéticos; DMARDs biológicos; estratégias de tratamento; dados econômicos.
- *American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis*, 2008.<sup>14</sup> Foi realizada revisão sistemática da literatura utilizando-se as fontes PubMed, EMBASE, SCOPUS, *Web of Science*, e *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA). As evidências foram agrupadas e submetidas a parecer de grupo de especialistas a partir de uma série de cenários de situações clínicas distintas, onde fatores relacionados ao prognóstico da doença como grau de limitação funcional, presença de doença extra-articular, positividade do FR e/ou anticorpos anti-CCP e/ou erosões ósseas em radiografia foram valorizados. Em seguida, para cada recomendação final, a força da evidência foi atribuída usando os métodos do Colégio Americano de Cardiologia como segue: 1) para o nível de evidência A, dados foram obtidos a partir de RCTs múltiplas ou metanálises; 2) para o nível de evidência B, os dados foram obtidos a partir de um único RCT ou não RCTs; 3) para o nível de C, os dados foram obtidos a partir da opinião de consenso de especialistas, estudos de caso ou padrões de atendimento. Sugere-se revisão periódica das recomendações dependendo da disponibilidade de novas terapias, novas evidências, alterações na relação risco e benefício dos tratamentos e mudanças nas políticas que definem os recursos disponíveis para a assistência a saúde.
- *Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos*, 2006.<sup>15</sup> Grupo de especialistas elaborou metodologia sendo que o principal critério para escolha dos membros foi o número de prescrições. Foi feito um compartilhamento das informações por meio eletrônico, utilizando-se questionário previamente elaborado, seguido de reunião do grupo para discussão e elaboração de documento final. A análise dos resultados seguiu a técnica Delphi e o mínimo de percentagem de acordo entre os especialistas foi de 80%. Foram utilizados outros consensos como referência, entre eles o Guia da Sociedade Britânica de Reumatologia para uso de anti-TNF alfa em pacientes com AR. Recomendou-se uma validade de dois anos para revisão das recomendações.

---

## DISCUSSÃO

Importantes diferenças foram verificadas entre as diversas recomendações de tratamento, desde a escolha da metodologia adotada para a elaboração destes. Os guias mais recentes (ACR 2008 e EULAR 2010) buscaram na revisão sistemática

da literatura a principal fonte de dados para subsidiar as recomendações elaboradas pelos especialistas. As recomendações mais antigas basearam-se principalmente na opinião de especialistas e consultores.

Apesar de os índices de atividade da doença serem amplamente recomendados para indicação de uso dessas novas terapias assim como para o seguimento do tratamento, o protocolo do MS do Brasil e o consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia não especificam em qual nível de atividade essas terapias devam ser iniciadas. No entanto todos, com exceção do guia do Ministério da Saúde do Brasil, indicam a utilização de um dos índices, sendo o Índice de Atividade da Doença-28 articulações (DAS28) o mais frequente.

A escolha do primeiro agente é especificada no protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, que impõe o infliximabe como primeira escolha, sendo que o adalimumabe e o etanercepte só poderiam ser indicados em até 20% dos pacientes em uso de infliximabe. A justificativa para esta limitação não é mencionada. O EULAR recomenda como primeiro biológico qualquer um dos anti-TNFs, justificando esta indicação principalmente pela segurança comprovada, sendo este grupo o de maior tempo em uso no tratamento da AR.

A troca entre biológicos e qual a sequência ou critérios para escolha do próximo agente é discutida apenas no EULAR 2010, onde a substituição por outro anti-TNF ou outra classe de biológico é permitida, porém sem definição de hierarquização. A modificação no intervalo entre as doses ou a variação na dose por peso também só são mencionadas no EULAR 2010, que sugere o aumento progressivo do intervalo entre as doses após 12 meses de doença em remissão. Alterações de intervalo e dose por refratariedade não são mencionadas em nenhum dos consensos.

O guia mexicano prevê critérios de suspensão por falha terapêutica, sendo esta considerada quando não se atinge uma redução de 1,2 ponto no DAS28, ou uma redução do índice para menos de 3,2 após 3 meses de tratamento com o agente biológico.

Todas as recomendações sugerem o uso prévio e associado de metotrexato isolado ou associado com outros DMCDs não biológicos ao indicar o uso de um agente biológico. Quanto ao tempo necessário para avaliação da resposta ao tratamento, a maioria dos guias recomenda pelo menos 12 semanas.

A monitoração radiográfica é indicada pelo Ministério da Saúde do Brasil e pelo Consenso da SBR, sendo o tempo de avaliação mínimo de 6 meses e o máximo, de 12 meses. Os outros consensos não especificam essa exigência, nem o prazo.

Os agentes biológicos indicados variaram muito e refletem a diversidade de critérios para autorização e disponibilização das agências reguladoras nos diversos países e regiões do mundo, sendo certo que o único consenso que hoje agrupa todas as drogas já aprovadas pelas principais agências reguladoras é o EULAR 2010.

É necessário que as sociedades e os gestores de saúde atualizem com maior frequência e celeridade as recomendações de tratamento da AR, uma vez que a evolução científica no tratamento dessa doença tem sido rapidamente modificada e obviamente está longe de ser finalizada, porque, até agora, as novas opções não conseguem obter o controle pleno da doença na totalidade dos casos estudados.<sup>16-27</sup>

O atraso nessa atualização traz prejuízos diretos aos pacientes com AR que deixam de ter acesso a opções eficientes de tratamento da doença, ao mesmo tempo em que traz prejuízos aos gestores quando deixam de recomendar critérios mais rígidos para início, substituição, acompanhamento e até mesmo suspensão do uso dessas novas terapias que também são de custo elevado.<sup>11</sup> Ressalta-se que até o momento a associação entre terapias biológicas é formalmente contraindicada, logo, a incorporação de novas tecnologias de alto custo, mas semelhantes às drogas já existentes, não resultaria em maior custo, mas sim em maiores opções na busca do objetivo maior que é a remissão da doença reumatoide e a prevenção do dano articular.

A padronização de critérios a nível mundial orientando princípios comuns de início da terapêutica biológica, definição hierárquica de escolha e troca entre diferentes classes de agentes biológicos, propedêutica de acompanhamento e critérios de suspensão, considerando a importância de se respeitar as características regionais e os sistemas de saúde de cada país, permitiria a estes a elaboração de recomendações uniformes, padronizando a tomada de decisão por parte dos reumatologistas.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Woolf D, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9):646-56.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
3. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34(suppl 2):74-8.
4. Uhlig T, Heiberg T, Mowncel P, Kvein TK. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in patients with rheumatoid arthritis 1994-2004. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1710-15.

5. Soka T, Kautianinen H, Toloza S, Makinen H, Verstyappen SMM, Hetland ML *et al.* QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1491-6.
6. Sesin CA, Bingham CO. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:185-96.
7. Nell VP, Machold KP, Ebert G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43:906-14.
8. Ministério da Saúde do Brasil, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Artrite Reumatóide, portaria SAS/MS 865, de 05 de novembro de 2002.
9. Bertolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FACL, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151-59.
10. Latin American Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatóide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2006; 45:ii7-ii22.
11. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M *et al.*; EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT); *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45 (originally published online 5 Jan 2006).
12. Kenneth GS. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6):762-84.
13. Comité Mexicano Del Consenso de Biologicos. Colegio Mexicano de Reumatología. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006; 2(2):78-89.
14. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, *et al.* Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America. *J Clin Rheum* 2009; 15 (4):203-10.
15. Emery P, Van Vollenhoven R, Ostergaard M, Choy E, Combe B, Graninger W *et al.* Guidelines for initiation of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: Similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4):456-459.
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R *et al.* The PREMIER study - A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):26-37.
17. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R *et al.* Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(11):1478-83.
18. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, *et al.* The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(4):1075-86.
19. Smolen J, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J *et al.* Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, subcutaneously administered every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-TNF-alpha agent(s): results of the randomized, double-blind, placebo-c study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II):50.
20. Keystone EC, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B *et al.* Certolizumab pegol with methotrexate significantly decreases signs and symptoms and progression of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis: 1-year results from the RAPID 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II):186.
21. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2793-806.
22. Tak PP, Ilivanova EP, Doyle D. The safety and efficacy of ocrelizumab; a humanized anti CD20 antibody administered as a single infusion regimen to patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II):127.
23. Scheel-Toellner D, Ludwig A, Wong SH, Raza K, Gordon C, Assi L *et al.* TNF-alpha activates release of BlyS from neutrophils infiltrating the rheumatoid joint. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(suppl II):150.
24. Østergaard M, Baslund B, Rigby W, Rojkovich B, Jorgensen C, Dawes PT *et al.* Ofatumumab, a human CD20 monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis: early results from an ongoing, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *ACR 2008*[abstract].
25. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C *et al.* Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12):865-76.
26. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-103.
27. Cohen SB. The use of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2):365-80.
28. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E *et al.* Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. The tocilizumab in combination with traditional Disease-modifying antirheumatic drug therapy study (TOWARD). *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-80.
29. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005; 52:27-35.
30. Carvalho MAP, Bertolo MB, Pinto MRC. Artrite Reumatóide In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*, 3 ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008, pp. 309-328, 2008.
31. Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB, Cunha MF. Estudo multicêntrico da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33(5):169-73.
32. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-75.