

Recomendações portuguesas para o tratamento e controlo farmacológico da dor nas artropatias inflamatórias

Inês Silva¹, Ana F Mourão^{1,2}, Sofia Ramiro^{3,4}, Ana Rodrigues^{5,6}, Cláudia Miguel⁷, Luzia Sampaio⁸, Augusto Faustino⁷, Carlos Vaz⁹, Helena Canhão^{5,6,10}, Margarida Cruz¹¹, Adriano Neto¹¹, Ana R Cravo¹², Ana Ribeiro¹³, Armando Brandão¹¹, Daniela Peixoto¹³, Dina Medeiros⁷, Fernando A Santos¹¹, Filipa Teixeira¹³, Inês Gonçalves⁷, José P Silva⁵, José M Gomes¹¹, Luís Maurício¹⁴, Eugénia Simões⁷, Maria J Salvador¹⁵, Margarida Silva⁷, Patrícia Nero¹², Raquel Roque³, Rita Barros⁵, Rui André¹⁶, Sandra Falcão¹², Sara Serra¹⁵, Viviana Tavares³, Jaime C Branco^{2,1}

ACTA REUMATOL PORT. 2012;37:160-174

RESUMO

Objectivo: Elaborar recomendações nacionais baseadas na evidência, para o tratamento e controlo farmacológico da dor nas artropatias inflamatórias.

Métodos: O projecto internacional dos 3E (Evidence, Expertise, Exchange) 2010 envolveu 453 reumatologistas de 17 países, entre eles Portugal. Foram seleccionadas por discussão seguida de votação pelo método de Delphi, 11 perguntas consideradas importantes no tratamento e controlo farmacológico da dor das artropatias inflamatórias (com terapêutica de fundo optimizada). Neste sentido o grupo português incluiu 2 questões adicionais. Realizou-se uma pesquisa sistematizada da literatura na Medline, Embase, Cochrane Library e nos resumos dos congressos EULAR e ACR 2008-2009. Todos os artigos seleccionados foram revistos de acordo com

cada questão e atribuído o grau de evidência de acordo com a classificação Oxford Levels of Evidence. Em cada país as questões foram discutidas com os especialistas nacionais para a elaboração das respectivas recomendações. Em Portugal na reunião que teve lugar em Outubro de 2010 e participaram 33 reumatologistas, foram votadas pelo método de Delphi as respectivas recomendações, adaptadas à realidade nacional. Foi ainda avaliado o nível de concordância e o potencial de impacto das recomendações na prática clínica.

Resultados: As 13 recomendações nacionais para o tratamento e controlo farmacológico da dor abordam: medição e monitorização do grau de dor; associações terapêuticas; segurança farmacológica na preconcepção, gravidez e aleitamento; escolha terapêutica de acordo com as comorbilidades do doente; segurança na associação de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e/ou paracetamol com metotrexato; eficácia e segurança entre a toma contínua ou episódica de AINES; utilização de opióides ou fármacos opióides-like; papel do paracetamol, corticóides, antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares no controlo algico; factores de risco para desenvolvimento de dor crónica nas artropatias inflamatórias e o papel dos analgésicos tópicos.

Conclusão: Apresentamos as recomendações nacionais para o controlo e tratamento farmacológico da dor em doentes com artropatias inflamatórias, baseadas na evidência e sustentadas pela experiência clínica dos reumatologistas portugueses. As diferenças das recomendações nacionais relativamente às internacionais são indicadas no presente artigo.

Palavras-chave: Dor; Artrite; Analgésicos; Recomendações; Portugal.

1. Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital de Egas Moniz
2. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
3. Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, EPE
4. Maastricht University Medical Center
5. Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, EPE
6. Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
7. Instituto Português de Reumatologia
8. Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE, Hospital Amato Lusitano
9. Serviço de Reumatologia do Hospital de São João, EPE
10. Harvard Medical School, Boston
11. Reumatologista
12. Serviço de Reumatologia do Hospital Espírito Santo, EPE
13. Serviço de Reumatologia da Unidade Local do Alto Minho, EPE, Hospital Conde de Bertiandos
14. Serviço de Reumatologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE
15. Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
16. Serviço de Reumatologia do Hospital Beatriz Ângelo

ABSTRACT

Objectives: To develop Portuguese evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis.

Methods: The Portuguese project was integrated in the multinational 3E Initiative (Evidence, Expertise, Exchange) 2010 where a total of 453 rheumatologists from 17 countries have participated. The clinical questions concerning pain were formulated and the Portuguese group added 2 more questions. A systematic literature search was performed in Medline, Embase, Cochrane Library and 2008-2009 EULAR and ACR abstracts. The selected articles were systematically reviewed and the evidence was defined according to the Oxford Levels of Evidence. In each country a group of experts joined to discuss their national recommendations. In Portugal, the national meeting was held in October 2010, where 33 rheumatologists discussed and voted by Delphi method the national recommendations. Finally, the agreement among the rheumatologists and the potential impact on their clinical practice was assessed.

Results: Thirteen national recommendations were formulated: pain measure scores; analgesic combination therapy; pharmacotherapy in pre-conception, pregnancy and lactation periods; pharmacotherapy according to comorbidities; safety of NSAIDs and/or paracetamol with methotrexate combination therapy; efficacy and safety of continuous/on-demand NSAIDs; opioids, paracetamol, corticosteroids, antidepressants, neuromodulators and muscle relaxants role and effectiveness; risk factors for the development of chronic pain and the role of topic analgesics.

Conclusion: The portuguese recommendations for the pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis were formulated according to the best evidence and supported by a panel of 63 rheumatologists. The differences between the national and international recommendations are reported in this article.

Keywords: Pain; Arthritis; Analgesics; Guidelines; Portugal.

INTRODUÇÃO

As artropatias inflamatórias (AI) são caracterizadas por dor, rigidez e perda da função articular com diminuição da qualidade de vida¹, englobando patologias como a artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP) e outras espondilartroses (SpA). Mesmo sob terapêutica otimizada com agentes modificadores da doença (i.e. leflunomida, metotrexato (MTX), sulfassalazina, hidroxiquina) para o controlo da inflamação e prevenção da sua evolução, os doentes com AI podem manter dor persistente com necessidade de terapêutica adicional². A manutenção das queixas algicas com um perfil de cronicidade é um dos grandes desafios terapêuticos, mesmo quando a actividade da doença de base parece controlada³. Vários fármacos são utilizados no tratamento da dor crónica nas AI: paracetamol (função analgésica), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (função anti-inflamatória e analgésica), opióides (função analgésica potente), neuromoduladores (antidepressivos (i.e. fluoxetina, paroxetina, amitriptilina) e anti-epilépticos (i.e. gabapentina e pregabalina) e relaxantes musculares². Assim, o controlo da dor surge como uma prioridade no indivíduo com doença reumática⁴.

O grupo internacional dos 3E em Reumatologia, The 3E (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative promove a medicina baseada na evidência com a formulação de questões clínicas orientadas por problemas específicos. O grupo de trabalho é constituído por reumatologistas de vários países, e colabora no sentido de garantir uma visão abrangente das necessidades de resposta clínica ao problema colocado, suportada por uma revisão sistematizada da literatura que põe em prática os métodos de pesquisa e investigação epidemiológica.

No ano de 2010, o objectivo do grupo de trabalho consistiu em estudar o tratamento farmacológico da dor em doentes com AI, formulando recomendações práticas para aplicação na clínica diária. Um total de 453 reumatologistas de 17 países da Europa, Canadá, América do Sul, Austrália e Ásia representaram 15 comités científicos. Cada grupo nacional formulou ainda perguntas adicionais que fariam sentido na realidade clínica do seu país e que foram discutidas em reuniões nacionais. Assim, para além das 10 questões internacionais, o grupo de trabalho português formulou 2 questões nacionais.

MATERIAL E MÉTODOS

A iniciativa internacional 3E 2010 foi coordenada por Désirée van der Heijde em colaboração com 6 mentores (D. Aletaha, C. Bombardier, R. Buchbinder, C. Edwards, R. Landewé, U. Müller-Ladner) e 10 inter-

national fellows que efectuaram a pesquisa bibliográfica das 10 questões internacionais. Na primeira reunião internacional as 10 questões foram elaboradas e seleccionadas pelo método de Delphi por 89 reumatologistas. As questões privilegiaram a componente prática para a sua aplicabilidade na clínica diária e incluíram as seguintes áreas: avaliação e monitorização da dor, eficácia e segurança de várias medicações analgésicas (paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides – AINEs, corticóides, opióides, neuromoduladores, analgésicos tópicos e associações terapêuticas), influência de comorbilidades na terapêutica farmacológica, abordagem da dor no período pré-concepcional, da gravidez e puerpério e factores de risco para o desenvolvimento de dor crónica nas artropatias inflamatórias. As 2 questões nacionais adicionais abordaram os factores de risco para desenvolvimento de dor crónica nas AI e o papel dos analgésicos tópicos na dor. Portugal foi representado por 6 reumatologistas (AF, CV, FM, HC, JB, MC) e a revisão sistematizada da literatura foi efectuada por 4 internas de reumatologia (AR, CM, IS, LS).

Os *fellows* nacionais e internacionais orientaram a revisão sistematizada da literatura pelas recomendações da Cochrane Collaboration⁵ e após formação técnica pelos mentores internacionais no 3E Initiative Rheumatology Systematic Review Workshop. Após a elaboração das questões pelos reumatologistas, estas foram reformuladas para termos epidemiológicos e abordadas pelo método PICO⁶ (patient, intervention, comparison, outcome). A população consistiu em doentes adultos com artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilite artrite indiferenciada. As intervenções, comparações e resultados foram definidos em cada questão. Foi decidido não incluir intervenções não farmacológicas. Uma das questões foi dividida em 2 partes para facilitar a pesquisa bibliográfica, ficando no total 11 questões internacionais. As estratégias de pesquisa foram elaboradas com o auxílio de bibliotecários experientes com os termos de pesquisa apropriados. As bases de dados utilizadas foram a Medline, Embase e a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A pesquisa manual incluiu os resumos apresentados nos congressos anuais da European League Against Rheumatism (EULAR) e do American College of Rheumatology (ACR) de 2008 e 2009. Foram ainda analisadas referências bibliográficas de artigos incluídos, de forma a garantir uma maior captação de estudos adicionais importantes.

Após a selecção dos artigos segundo os critérios de inclusão e exclusão, foi definida a sua qualidade metodológica, de acordo com o desenho do estudo (nomeadamente Risk of Bias tool da Cochrane Collaboration para o caso de ensaios clínicos ou a Escala de Newcastle-Ottawa⁷ para estudos observacionais).

Após a realização das revisões sistematizadas da literatura, foi organizada a reunião nacional com os reumatologistas portugueses para apresentação dos dados e discussão clínica em pequenos grupos de trabalho, seguida de votação pelo método de Delphi. A reunião portuguesa decorreu nos dias 8 e 9 de Outubro de 2010 em Cascais, contando com a presença de 33 reumatologistas portugueses. Para cada recomendação foi estabelecido o grau de evidência pelo Oxford Levels of Evidence e ainda o «nível de concordância» de acordo com a escala visual analógica (1= discordo em absoluto e 10= concordo totalmente)⁸. Foi ainda analisado o potencial de impacto destas recomendações na alteração de conduta na prática clínica (1- «concordo e por isso mudo a minha prática clínica», 2- «concordo e corresponde à minha prática clínica», 3 – «não concordo e não mudo a minha prática clínica»).

A última reunião do comité científico internacional decorreu em Bruxelas em Novembro de 2010, e os reumatologistas dos 17 países participantes avaliaram e fundiram as recomendações nacionais (resultantes das reuniões nacionais, em que participaram um total de 453 reumatologistas), votando através do método de Delphi, de forma a obter a versão final das 11 recomendações internacionais⁹. Também foi definido um algoritmo de tratamento farmacológico da dor.

Neste artigo publicam-se as 13 recomendações nacionais para o tratamento farmacológico da dor nas artropatias inflamatórias.

RESULTADOS

No total foram identificadas 58284 referências bibliográficas, das quais foram seleccionadas (pelo título e/ou resumo) e incluídas na revisão sistematizada da literatura 192 (Tabela I). As 13 questões e recomendações nacionais são apresentadas nas Tabelas II e III (com os nível de evidência, grau de recomendação e impacto na prática clínica), respectivamente. O nível médio de concordância entre os reumatologistas nacionais foi de 7,89 (6,04 a 9,54).

Recomendação 1: A intensidade da dor deve ser medida pelas escalas visual analógica (EVA), numéri-

TABELA I. RESULTADOS DA PESQUISA SISTEMATIZADA DA LITERATURA PARA CADA RECOMENDAÇÃO

Recomendação (número e tema)	Referências detectadas na pesquisa sistematizada da literatura (n)	Artigos incluídos na revisão sistematizada da literatura (n)
1. Monitorização da dor com escalas visual analógica (EVA), numérica (NRS) ou verbal (VRS)	3342	51
2. Paracetamol	2409	14
3. Corticóides	5778	0
4. Antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares	1797	23
5. Opióides e opióides-like	1324	11
6. Terapêutica combinada	15014	28
7. Terapêutica contínua e <i>on-demand</i> com AINES	1576	1
8. Pré-concepção, gravidez e aleitamento	5945	2
9. AINES e/ou paracetamol com MTX	9589	17
10. Comorbilidades GI e hepática	2879	14
11. Comorbilidades CV e renal	4784	9
12. Factores preditivos de dor crónica	2918	15
13. Analgésicos e AINES tópicos	929	7
Totais	58284	192

Legenda: AINE – anti-inflamatório não esteróide, CV – cardiovascular, GI – gastrointestinal, MTX – metotrexato

TABELA II. QUESTÕES DE BASE PARA A FORMULAÇÃO DAS RESPECTIVAS RECOMENDAÇÕES

1. Como se mede a dor e como é que se pode monitorizar a eficácia do tratamento da dor nas artropatias inflamatórias?
2. Qual é a eficácia, perfil de segurança e papel do paracetamol (acetaminofeno) no tratamento da dor nos doentes com artropatias inflamatórias (ie intervalo, formulação e via de administração)?
3. Qual é a eficácia, perfil de segurança e papel dos corticosteróides no alívio da dor persistente nas artropatias inflamatórias (ie intervalo, posologia e via de administração)?
4. Qual é a eficácia, perfil de segurança e papel dos antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares no tratamento da dor nos doentes com artropatias inflamatórias (ie intervalo, posologia e via de administração)?
5. Qual é a eficácia, perfil de segurança e papel dos opióides ou similares nas artropatias inflamatórias, e como devem ser administrados (intervalo, posologia, via de administração)?
6. A terapêutica combinada com fármacos de diferentes modos de acção tem um valor adicional no tratamento da dor nas artropatias inflamatórias?
7. Existe diferença na eficácia e no perfil de segurança entre os AINEs administrados <i>on-demand</i> e de forma contínua nas artropatias inflamatórias?
8. Que terapêutica analgésica pode ser utilizada com segurança nas artropatias inflamatórias nos períodos de preconcepção, gravidez e lactação?
9. É seguro utilizar AINEs e/ou paracetamol em combinação com metotrexato no tratamento dos doentes com artropatia inflamatória?
10. De que maneira as comorbilidades gastrointestinais influenciam a escolha da terapêutica analgésica nas artropatias inflamatórias?
11. De que maneira as comorbilidades cardiovasculares e renais influenciam a escolha da terapêutica analgésica nas artropatias inflamatórias?
12. Quais são os factores preditivos de dor crónica nos doentes com artropatia inflamatória?
13. Os analgésicos/ AINE tópicos são úteis no tratamento da dor nos doentes com artropatia inflamatória?

TABELA III. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS PARA O TRATAMENTO E CONTROLO DA DOR NAS ARTROPATIAS INFLAMATÓRIAS

Recomendação	Nível de evidência	Grau da recomendação	Concordância (0-10)	Impacto na clínica
1. A dor deve ser medida pelas escalas visual analógica (EVA), numérica (NRS) ou verbal (VRS), e deve monitorizar-se a eficácia do tratamento da dor nas artropatias inflamatórias com uma ou mais destas escalas	Não disponível	Não disponível	7,752	2
2. A utilização do paracetamol é segura no tratamento da dor nos doentes com artropatia inflamatória até 3g/dia. A sua associação com AINE aumenta a eficácia no controlo da dor. Não existe evidência em relação ao intervalo, formulação e via de administração	AR: 2b Outras AI: 5	AR: C Outras AI: D	8,999	2
3. Não há evidência quanto à eficácia, perfil de segurança e papel dos glicocorticóides sistémicos no alívio da dor persistente nas artropatias inflamatórias. São necessários estudos aleatorizados e controlados	5	D	7,28	2
4. Embora não exista evidência quanto à eficácia, perfil de segurança e papel dos antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares no tratamento da dor nos doentes com artropatias inflamatórias, é legítima a sua utilização. São necessários estudos aleatorizados e controlados	Geral: 5 AR: 2b Outras AI: 5	Geral: D AR: D Outras AI: D	8,046	2
5. Recomenda-se o uso de opióides no tratamento da dor em doentes com AR apenas no caso de existência de dor não controlada com a terapêutica de fundo otimizada. Apenas se recomenda o uso de opióides na dor numa artropatia inflamatória no caso desta não estar controlada com a restante terapêutica analgésica. Deverão ser prescritos <i>on demand</i> e em curto período de tempo	Geral: 5 AR: 2b Outras AI: 5	Geral: D AR: D Outras AI: D	7,718	2
6. Na terapêutica da dor deve ser considerada a associação de 2 ou mais fármacos de classes distintas, embora não exista comprovação científica	5	D	7,852	2
7. Na espondilite anquilosante a administração de AINE pode ser <i>on demand</i> sem repercussão sobre a sua eficácia ou segurança. Noutras artropatias inflamatórias (AR), estes devem ser utilizados de forma contínua, se houver indicação para tratamento com AINEs	5	D	7,309	2
8. Considerando a ausência de evidência de utilização destes fármacos durante a gravidez e amamentação nas doentes com artropatias inflamatórias, recomenda-se a aplicação das mesmas normas que para a população em geral	5	D	8,532	2
9. Dos estudos disponíveis na literatura, não parece haver um aumento dos efeitos adversos graves nos doentes com AR medicados com AINE associado a MTX. Não existe evidência quanto à associação de MTX e paracetamol. Contudo, é necessária a monitorização regular destes doentes	AR e AINES: 4 Outras AI e AINES: 5 Outras AI e paracetamol: 5	AR e AINES: C Outras AI e AINES: D Outras AI e paracetamol: D	7,049	2

continua na página seguinte

TABELA III. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS PARA O TRATAMENTO E CONTROLO DA DOR NAS ARTROPATIAS INFLAMATÓRIAS (continuação da página anterior)

Recomendação	Nível de evidência	Grau da recomendação	Concordância (0-10)	Impacto na clínica
10. Nos doentes com história de comorbilidade GI recomenda-se: evitar o uso de AINE no tratamento da dor; se necessário o uso de AINE dar preferência a coxibes e eventualmente associar um inibidor da bomba de protões. Nos doentes com história de comorbilidade hepática significativa desaconselha-se o uso de AINE e paracetamol	Geral: 5 AR: 3 Outras AI: 5	Geral: D AR: C Outras AI: D	6,04	2
11. Em caso de comorbilidade CV ou renal moderada/grave, recomenda-se a utilização preferencial de analgésicos simples. A existência de HTA não influencia a escolha da terapêutica analgésica	Geral: 5 AR: 2a Outras AI: 5	Geral: D AR: C Outras AI: D	8,55	2
12. Factores preditivos de dor crónica como os sociodemográficos (eg. Sexo feminino, idade avançada), psicológicos (eg. Depressão, ansiedade) e sociais (eg. ausência de apoio social) devem ser considerados na avaliação e decisão terapêutica de doentes com artropatias inflamatórias	5	D	9,545	2
13. Deve considerar-se a utilização da capsaicina como terapêutica adjuvante no tratamento da dor, nos doentes com artropatia inflamatória	5	D	8,722	2
Algoritmo terapêutico	5	D	7,237	2

Legenda: AI – artropatia inflamatória, AINE – anti-inflamatório não esteróide, AR – artrite reumatóide, CV – cardiovascular, GI – gastrointestinal, MTX – metotrexato, HTA - hipertensão arterial. Legenda da coluna «Impacto na clínica»: 1 – «concordo e por isso mudo a minha prática clínica» 2 – «concordo e corresponde à minha prática clínica», 3 – «não concordo e não mudo a minha prática clínica»

ca (Numeric Rating Scale [NRS]) ou verbal (Verbal Rating Scale [VRS]), e deve monitorizar-se a eficácia do tratamento da dor nas artropatias inflamatórias com uma ou mais destas escalas.

- Nível de evidência da recomendação: não disponível.
- Grau de recomendação: não disponível.
- Grau de concordância: 77,5%

A maioria dos estudos existentes na literatura reportaram a avaliação da dor na artrite reumatóide. Existem mais de 20 instrumentos de medição publicados nos artigos revistos e incluídos na referida pesquisa¹⁰⁻⁶¹. A EVA¹⁰⁻³², NRS^{13,21,28,33} e VRS^{13,27} continuam a ser os mais utilizados e com propriedades clinimétricas comparáveis⁶². Neste sentido, os especialistas salientaram a importância de associar ao exame clínico a medição do grau de dor, independentemente da escala utilizada. Escalas que avaliem múltiplas dimensões da dor, assim como escalas específicas para uma região anatómica, embora adequadas no âmbito da investigação, não são requeridas na prática clínica diária.

Recomendação 2: A utilização de paracetamol até 3g/dia é segura no tratamento da dor nos doentes com artropatia inflamatória. A sua associação com AINE aumenta a eficácia no controlo da dor. Não existe evidência em relação ao intervalo, formulação e via de administração.

- Nível de evidência da recomendação para a AR: 2b
- Grau de recomendação para a AR: C
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias: D
- Grau de concordância: 89,9%

Foram seleccionados 14 estudos controlados e aleatorizados (1 de AP e 13 de AR) com elevado risco de viés (estudos antigos, amostras pequenas, curta duração e doses atípicas de paracetamol). Verificou-se um baixo nível de evidência do benefício do paracetamol *versus* placebo e um efeito benéfico aditivo do paracetamol em combinação com os AINES⁶³. Não foi possí-

vel a realização de meta-análise pela heterogeneidade dos estudos⁶³. Foram assumidas por consenso geral entre os peritos, a segurança e a efectividade do paracetamol como analgésico nas artropatias inflamatórias, em monoterapia ou em combinação com outros analgésicos ou AINEs. A ausência de evidência quanto às formulações, intervalos de dosagem e vias de administração dificultou a elaboração de recomendações.

Recomendação 3: Não há evidência quanto à eficácia, perfil de segurança e papel dos glucocorticóides sistémicos no alívio da dor persistente nas artropatias inflamatórias. São necessários estudos aleatorizados e controlados.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 72,8%

O efeito analgésico dos corticosteróides é amplamente reconhecido, embora não existam estudos que o comprovem⁶⁴. Nesta questão, não foram encontrados estudos que abordassem o papel analgésico dos corticosteróides nas artropatias inflamatórias⁶⁴. Os corticosteróides intra-articulares não foram objecto deste estudo. Os peritos concordaram que na presença do controlo inflamatório da doença de base, os corticosteróides não eram uma opção no tratamento da dor das artropatias inflamatórias.

Recomendação 4: Embora não exista evidência quanto à eficácia, perfil de segurança e papel dos antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares no tratamento da dor nos doentes com artropatias inflamatórias, é aceitável a sua utilização. São necessários estudos aleatorizados e controlados.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Nível de evidência da recomendação para a AR: 2b
- Grau de recomendação para a AR: C
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias: D
- Grau de concordância: 80,4%

Os dados obtidos nesta questão apresentavam informações com evidência incerta e elevado risco de viés^{9,65}. Oito estudos aleatorizados e controlados confirmaram o efeito analgésico dos anti-depressivos tricíclicos na AR⁶⁶⁻⁷³ e um estudo na EA⁷⁴. Verificou-se em todos os estudos um maior número de eventos adversos no grupo de tratamento, mas em nenhum estudo

os efeitos adversos motivaram a sua descontinuação. Os dados encontrados para neuromoduladores foram escassos. Dois estudos com nefopam *versus* placebo na AR mostraram redução da dor após 2 semanas, com aumento do risco de eventos adversos^{75,76}. Um estudo de capsaicina tópica na gonalgia mostrou um benefício analgésico em 2 semanas⁷⁷. Não existem dados quanto ao efeito analgésico dos anticonvulsivantes nas artropatias inflamatórias⁶⁵. Seis estudos aleatorizados e controlados não mostraram efeito analgésico dos relaxantes musculares *versus* placebo e das benzodiazepinas *versus* miorelaxantes não benzodiazepínicos^{78,79}. Perante a ausência de evidência não foi possível estabelecer recomendações específicas em relação a estes grupos farmacológicos.

Recomendação 5: Recomenda-se o uso de opióides no tratamento da dor em doentes com AR apenas no caso de existência de dor não controlada com a terapêutica modificadora da doença otimizada. Apenas se recomenda o uso de opióides na dor numa artropatia inflamatória no caso desta não estar controlada com a restante terapêutica analgésica. Deverão ser prescritos de acordo com a necessidade.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Nível de evidência da recomendação para AR: 2b
- Grau de recomendação para AR: D
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias: D
- Grau de concordância: 77,1%

A classificação dos opióides não foi consensual^{80,81}. No total obtiveram-se 11 ensaios clínicos aleatorizados e controlados sobre opióides na AR e em 10 foram identificados como opióides fracos a codeína, tilidina, pentazocina, dextropropoxifeno e tramadol^{82,83}. Três estudos controlados por placebo em doentes com AR reportaram melhoria clínica com opióides fracos, com eventos adversos mais frequentes no grupo de tratamento com opióides e sem diferenças de eficácia⁸⁴⁻⁸⁶. Após discussão clínica os peritos concordaram que os analgésicos opióides devem ser prescritos de acordo com a necessidade na falência de outra terapêutica analgésica e com a terapêutica modificadora da doença otimizada.

Recomendação 6: Em doentes com resposta inadequada ao paracetamol ou aos AINEs em monoterapia

pia, deve ser considerada a associação de 2 ou mais fármacos de classes distintas, embora não exista evidência científica.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 78,5%

O uso combinado de analgésicos é geralmente recomendado no sentido de permitir a utilização da dose mínima eficaz de cada analgésico ao intervir em diferentes mecanismos da dor². Foram identificados 23 ensaios clínicos que compararam a associação de analgésicos com a monoterapia na AI todos publicados antes de 1994 e com elevado risco de viés². Não foram identificados estudos noutra AI. Não foi possível efectuar uma meta-análise pela heterogeneidade dos estudos².

A maioria dos especialistas presentes concordaram que, embora não exista evidência científica quanto a formulações e posologias, em doentes cuja monoterapia seja insuficiente no controlo algico, deve ser considerada a associação de uma classe analgésica com um mecanismo de acção diferente e cujos efeitos adversos não se potenciem.

Recomendação 7: Na espondilite anquilosante a administração de AINE pode ser de acordo com a necessidade sem repercussão sobre a sua eficácia ou segurança. Noutras artropatias inflamatórias (AR), estes devem ser utilizados de forma contínua, se houver indicação para tratamento com AINEs.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 73%

Os dados existentes não permitiram decidir quanto ao perfil de risco/benefício dos AINEs em toma contínua ou *on-demand*⁸⁷. Na pesquisa bibliográfica foi identificado apenas um estudo aleatorizado e controlado que não mostrou diferenças entre as duas formas de administração, quanto a eventos adversos e intensidade do grau de dor⁸⁸. Face à ausência de evidência, os peritos suportaram a sua decisão de acordo com o impacto da terapêutica anti-inflamatória na evolução clínica da artropatia de base (EA ou AR) e de acordo com o princípio da dose mínima efectiva no menor tempo de exposição possível.

Recomendação 8: Considerando a ausência de evidência de utilização destes fármacos durante a gravidez e amamentação nas doentes com artropatias inflamatórias, recomenda-se a aplicação das mesmas normas que para a população em geral.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 85,3%

Os dados existentes relativos à segurança dos analgésicos durante a gravidez e amamentação em mulheres com AI são escassos⁸⁹. Foram seleccionados 2 artigos sobre a utilização de AINEs neste contexto e com baixo risco de viés^{90,91}. A pré-concepção não foi incluída na pesquisa pela dificuldade de obtenção de dados⁸⁹. A realização de recomendações nesta área é difícil, uma vez que embora alguns especialistas assumam o tratamento destes doentes como o da população em geral, outros defendem uma tomada conjunta de decisão com o obstetra e a doente. Assim, aplicam-se as recomendações da população em geral.

Recomendação 9: Dos estudos disponíveis na literatura, não parece haver um aumento dos efeitos adversos graves nos doentes com AR medicados com AINE associado a MTX. Não existe evidência quanto à associação de MTX e paracetamol. Contudo, é necessária a monitorização regular destes doentes.

- Nível de evidência da recomendação para AR e AINEs: 4
- Grau de recomendação para AR e AINEs: C
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias e AINEs: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias e AINEs: D
- Nível de evidência da recomendação para todas as artropatias inflamatórias e paracetamol: 5
- Grau de recomendação para todas as artropatias inflamatórias e paracetamol: D
- Grau de concordância: 70,4%

Após a pesquisa bibliográfica foram identificados 17 estudos, todos em doentes com AR e com baixa a moderada qualidade⁹². Nenhum estudo abordou a combinação de paracetamol com MTX. A utilização de AINEs com MTX não mostrou causar mais efeitos adversos associados ao MTX ou à sua descontinuação⁹³⁻⁹⁸. Dois estudos mostraram que o uso de MTX associado a doses anti-inflamatórias de aspirina estava associado a um maior número de eventos adversos renais e hepáticos^{99,100}. O mesmo não se verificou com as doses de aspirina utilizadas na profilaxia de eventos cardiovasculares¹⁰¹⁻¹⁰³. Após discussão, os peritos concordaram na vigilância assídua dos doentes previamente medicados com aspirina, nos quais se iniciou ou manteve o MTX. A bibliografia existente não definiu claramente doses baixas e elevadas de aspirina.

Recomendação 10: Nos doentes com história de comorbilidade GI recomenda-se: evitar o uso de AINEs no tratamento da dor; se necessário o uso de AINEs, dar preferência a coxibes e, eventualmente, associar um inibidor da bomba de prótons. Nos doentes com história de comorbilidade hepática significativa desaconselha-se o uso de AINEs e paracetamol.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Nível de evidência da recomendação para artrite reumatóide (AR): 3
- Grau de recomendação para AR: C
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias: D
- Grau de concordância: 60,4%

Nos doentes com AR medicados com AINEs verificou-se um maior risco de efeitos adversos gastrointestinais em caso de patologia GI prévia¹⁰⁴. Uma meta-análise de 5 ensaios clínicos aleatorizados e controlados mostrou que em doentes com AR ou osteoartrose se verificava um maior risco de eventos GI com o consumo de AINEs e história prévia de úlcera gastroduodenal¹⁰⁵. Os peritos concordaram em evitar os AINEs em doentes com história prévia de comorbilidades GI, e no caso de ser necessária terapêutica anti-inflamatória, dar privilégio aos coxibes, eventualmente, com associação de um inibidor da bomba de prótons. A comorbilidade hepática surgiu como uma contra-indicação para o uso de AINEs e paracetamol.

Recomendação 11: Em caso de comorbilidade cardiovascular ou renal moderada/grave, recomenda-se a utilização preferencial de analgésicos simples. A existência de hipertensão arterial não influencia a escolha da terapêutica analgésica.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Nível de evidência da recomendação para AR: 2a
- Grau de recomendação para AR: C
- Nível de evidência da recomendação para outras artropatias inflamatórias: 5
- Grau de recomendação para outras artropatias inflamatórias: D
- Grau de concordância: 85,5%

Os estudos encontrados que relacionam o risco do uso de analgésicos em doentes com artropatia inflamatória e patologia cardiovascular concomitante foram escassos¹⁰⁶. Dados de um ensaio clínico aleatorizado e

controlado de diclofenac *versus* etoricoxib em doentes com AR e osteoartrose mostraram que em doentes com patologia cardiovascular o risco de eventos trombóticos triplicou¹⁰⁷. Não foram encontrados dados em relação a outras artropatias inflamatórias. No entanto, foi salientado o papel deletério dos AINEs como factor de risco e/ou agravamento de eventos cardiovasculares, hipertensão arterial e insuficiência renal¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, pelo que os peritos optaram por privilegiar nestes doentes a terapêutica analgésica com paracetamol. Quando necessária, a terapêutica com AINEs deve ser assiduamente vigiada.

As duas últimas questões foram colocadas pelo grupo de trabalho nacional.

Recomendação 12: Factores preditivos de dor crónica como os sociodemográficos (i.e. sexo feminino, idade avançada), psicológicos (eg. depressão, ansiedade) e sociais (eg. ausência de apoio social) devem ser considerados na avaliação e decisão terapêutica de doentes com artropatias inflamatórias.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 95,4%

Foram seleccionados 14 estudos (AR) e 1 resumo (AR e AP), de coorte prospectivos, com uma duração média de 3,5 anos. A sua elevada heterogeneidade não permitiu realizar uma meta-análise. A determinação do risco de viés segundo Hayden et al¹¹⁰ estabeleceu 7 estudos de risco elevado e 7 de baixo risco. Nesta revisão foram identificados como factores preditores de dor crónica em doentes com AI¹¹¹⁻¹¹⁹: factores sociodemográficos (idade avançada, sexo feminino, baixo nível sócio-económico), factores clínicos (intensidade da dor, VS, incapacidade) e factores psicológicos (depressão, ansiedade, perturbação psicossocial). Na opinião dos peritos, os factores preditivos de dor crónica deviam ser objecto de ponderação na decisão terapêutica dos doentes com artropatias inflamatórias.

Recomendação 13: Pode considerar-se a utilização da capsaicina como terapêutica adjuvante no tratamento da dor, nos doentes com artropatia inflamatória.

- Nível de evidência da recomendação: 5
- Grau de recomendação: D
- Grau de concordância: 87,2%

Os estudos obtidos referentes a terapêutica analgésica tópica apresentaram como população-alvo doentes com artropatias degenerativas, não correspondendo aos critérios de inclusão. Apenas um estudo de Deal

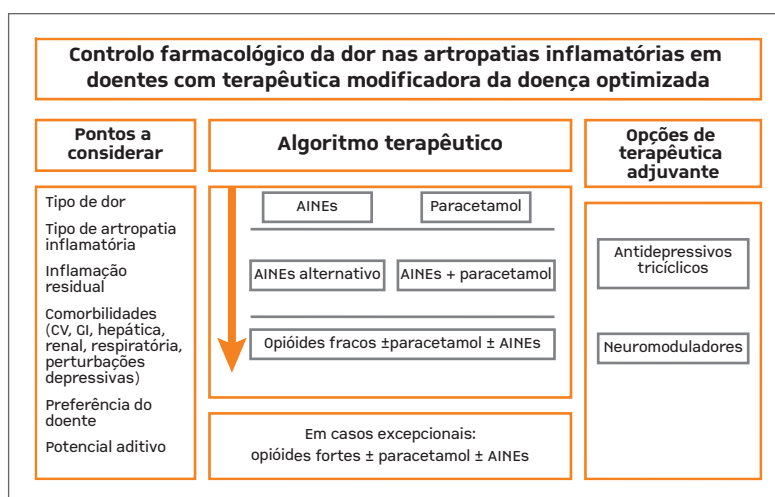


FIGURA 1. Algoritmo para tratamento da dor nas artropatias inflamatórias. Este algoritmo foi formulado pelo grupo de trabalho internacional e reavaliado pelo grupo de peritos portugueses. Antes de iniciar uma terapêutica devem ser tidos em consideração o tipo de dor, de artropatia inflamatória, a existência de inflamação residual, de comorbilidades importantes e a preferência do doente. Os opióides fortes são indicados apenas em situações excepcionais. Os antidepressivos tricíclicos, assim como os neuromoduladores, devem ser utilizados como terapêutica adjuvante

Legenda: AINEs – anti-inflamatórios não esteróides; CV – cardiovascular; GI – gastrointestinal

et al⁷⁷, demonstrou eficácia analgésica da capsicina tópica às 2 semanas, na gonalgia em doentes com AR. Neste sentido os peritos consideraram que na ausência de evidência, a capsicina poderia ser uma terapêutica analgésica tópica adjuvante em doentes com artropatias inflamatórias.

De acordo com as recomendações formuladas os peritos propuseram um algoritmo terapêutico (Figura 1), assumindo que os doentes apresentam controlo da doença de base com terapêutica modificadora da doença otimizada. O mesmo algoritmo reuniu um grau de concordância de 72,3%. Todos os especialistas concordaram que cada estratégia terapêutica deve ser ajustada ao doente em causa de acordo com o tipo de artropatia inflamatória, as comorbilidades e as preferências do doente.

Em geral, todas as recomendações estavam de acordo com a prática clínica diária dos peritos participantes.

DISCUSSÃO

Os autores estabeleceram as 13 recomendações nacionais para o tratamento farmacológico da dor nas artropatias inflamatórias. As recomendações são práticas, baseadas em revisões sistematizadas da literatura e elaboradas por um painel de reumatologistas portugueses. Estas recomendações inserem-se no projecto multina-

cional 3E de 2010, que envolveu 453 reumatologistas de 17 países e permitiu a formulação de 11 recomendações internacionais. Inicialmente foram debatidos os tópicos considerados mais relevantes, terminando na construção de questões votadas pelo método de Delphi. A discussão internacional permitiu aferir as necessidades comuns e específicas de cada país em relação a este tema. O grupo português formulou ainda 2 questões adicionais sobre os factores preditivos da dor crónica e o papel dos analgésicos tópicos na população em estudo. Todas as recomendações foram apresentadas em sessão plenária aos reumatologistas portugueses e votadas pelo método de Delphi. Estes grupos de trabalho têm a vantagem de permitir a formação científica baseada em revisões sistematizadas da literatura, de acordo com uma metodologia própria e supervisionada por peritos internacionais. Permite ainda estabelecer recomendações fundamentadas numa estratégia de pesquisa de elevada sensibilidade e garantir um método de votação com a imparcialidade dos resultados. As questões do presente ano apresentaram um nível de evidência mais baixo, especialmente em estudos com doentes com outras artropatias inflamatórias que não a AR. Grande parte dos artigos disponíveis eram antigos e descontextualizados da prática clínica corrente. No entanto, e de acordo com a estratégia PICO estabelecida, estas recomendações constituem o melhor nível

de evidência disponível e uma ferramenta válida para a prática clínica do reumatologista. São necessários mais estudos em diferentes artropatias inflamatórias.

CONCLUSÃO

Foram estabelecidas 13 recomendações nacionais e um algoritmo de tratamento farmacológico da dor nas artropatias inflamatórias (com terapêutica modificadora da doença otimizada), avaliadas por um conjunto de peritos nacionais, com o objectivo de promover uma medicina baseada na melhor evidência disponível.

AGRADECIMENTOS

O projecto dos 3E português teve o suporte científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Agradecemos a colaboração dedicada da bibliotecária Dr^a Helena Donato. A iniciativa 3E a nível internacional e nacional foi suportada por um *unrestricted educational grant* dos Laboratórios Abbott.

CORRESPONDÊNCIA PARA

Inês Maria Crispim Gomes da Silva
Serviço de Reumatologia do CHLO – Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa, Portugal

REFERÊNCIAS

- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology* (vol 1). USA: Mosby Elsevier. 2004. Pag: 763-765.
- Ramiro S, Radner H, van der Heijde D et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, undifferentiated spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008886. DOI: 10.1002/14651858.CD008886.
- Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:995-1000.
- Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum* 2002;47:391-397.
- van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-1299.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. London (UK): Churchill Livingstone 1997.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603-605.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006;12:347-352.
- Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatol* 2012;doi: 10.1093/rheumatology/kes032.
- Wheaton L, Pope J. The minimally important difference for patient-reported outcomes in spondyloarthropathies including pain, fatigue, sleep, and Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 2010;37:816-822.
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:48-53.
- Callahan LF, Brooks RH, Summey JA, Pincus T. Quantitative pain assessment for routine care of rheumatoid arthritis patients, using a pain scale based on activities of daily living and a visual analog pain scale. *Arthritis Rheum* 1987; 30:630-636.
- Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:1022-1024.
- van Lankveld W, van't Pad Bosch P, van de Putte L, van der Staak C, Näring G. Pain in rheumatoid arthritis measured with the visual analogue scale and the Dutch version of the McGill Pain Questionnaire. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1166-1170.
- Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20:557-560.
- Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol* 1993;20:561-565.
- van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-541.
- Ward MM. Are patient self-report measures of arthritis activity confounded by mood? A longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1046-1050.
- Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1568-1580.
- Houssien DA, McKenna SP, Scott DL. The Nottingham Health Profile as a measure of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:69-73.
- Bellamy N, Campbell J, Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in rheumatoid arthritis patients. *Curr*

- Med Res Opin 1999;15:121-127.
22. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology* 2000;39:148-155.
 23. Verhoeven AC, Boers M, van Der Linden S. Responsiveness of the core set, response criteria, and utilities in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:966-974.
 24. Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:582-587.
 25. Arkela-Kautiainen M, Kauppi M, Heikkilä S, Kautiainen H, Mälkiä E, et al. Evaluation of the arthritis impact measurement scales (AIMS2) in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:300-305.
 26. Taal E, Rasker JJ, Riemsma RP. Psychometric properties of a Dutch short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2 (Dutch-AIMS2-SF). *Rheumatol* 2003;42:427-434.
 27. ten Klooster PM, Vlaar AP, Taal E, et al. The validity and reliability of the graphic rating scale and verbal rating scale for measuring pain across cultures: a study in Egyptian and Dutch women with rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2006;22:827-830.
 28. Pincus T, Bergman M, Sokka T et al. Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. *J Rheumatol* 2008;35:1550-1558.
 29. Askary-Ashtiani AR, Mousavi SJ, Parnianpour M, Montazeri A. Translation and validation of the Persian version of the Arthritis Impact Measurement Scales 2-Short Form (AIMS2-SF) in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:521-527.
 30. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2009;36:254-259.
 31. Bombardier C, Raboud J. A comparison of health-related quality-of-life measures for rheumatoid arthritis research. The Auranofin Cooperating Group. *Control Clin Trials* 1991;12:243S--256S.
 32. Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, Hørslev-Petersen K, Heitland ML. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RA-QoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1528-1537.
 33. Veehof MM, ten Klooster PM, Taal E, van Riel PL, van de Laar MA. Comparison of internal and external responsiveness of the generic Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) with disease-specific measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:610-617.
 34. Yakut Y, Yakut E, Bayar K, Uygur F. Reliability and validity of the Turkish version short-form McGill pain questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1083--1087.
 35. Burckhardt CS, Bjelle A. A Swedish version of the short-form McGill Pain Questionnaire. *Scand J Rheumatol* 1994;23:77-81.
 36. Harrewyn JM. Clinical evaluation of pain. Value of a 2-dimensional index of pain. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989;56:75-78.
 37. Anderson DL. Development of an instrument to measure pain in rheumatoid arthritis: Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS). *Arthritis Rheum* 2001;45:317-323.
 38. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1478-1487.
 39. Salaffi F, Stancati A, Carotti M. Responsiveness of health status measures and utility-based methods in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21:478-487.
 40. Ruta DA, Hurst NP, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in British patients with rheumatoid arthritis: reliability, validity and responsiveness of the short form 36-item health survey (SF-36). *Br J Rheumatol* 1998;37:425-436.
 41. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pérttega-Díaz, S et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:78-85.
 42. Waldner A, Cronstedt H, Stenström CH. The Swedish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. Reliability and validity. *Scand J Rheumatol Suppl* 1999;111:10-16.
 43. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-1818.
 44. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?. *Rheumatol* 1999;38:878-882.
 45. Meenan RF, Anderson JJ, Kazis LE, et al. Outcome assessment in clinical trials. Evidence for the sensitivity of a health status measure. *Arthritis Rheum* 1984;27:1344-1352.
 46. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-793.
 47. Potts MK, Brandt KD. Evidence of the validity of the Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum* 1987;30:93-96.
 48. Wallston KA, Brown GK, Stein MJ, Dobbins CJ. Comparing the short and long versions of the Arthritis Impact Measurement Scales. *J Rheumatol* 1989;16:1105-1109.
 49. Hill J, Bird HA, Lawton CW, Wright V. The arthritis impact measurement scales: an anglicized version to assess the out-

- come of British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:193-196.
50. Lorish CD, Abraham N, Austin J, Bradley LA, Alarcón GS. Disease and psychosocial factors related to physical functioning in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1150-1157.
 51. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1568-1580.
 52. Riemsma RP, Taal E, Rasker JJ et al. Evaluation of a Dutch version of the AIMS2 for patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:755-760.
 53. Husted J, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. Relationship of the Arthritis Impact Measurement Scales to changes in articular status and functional performance in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1932-1937.
 54. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol* 1991;44:561-570.
 55. Saag KG, Saltzman CL, Brown CK, Budiman-Mak E. The Foot Function Index for measuring rheumatoid arthritis pain: evaluating side-to-side reliability. *Foot Ankle Int* 1996;17:506-510.
 56. van der Giesen FJ, Nelissen RG, Arendzen JH et al. Responsiveness of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire—Dutch language version in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1121-1126.
 57. Shauver MJ, Chung KC. The minimal clinically important difference of the Michigan hand outcomes questionnaire. *J Hand Surg Am* 2009;34:509-514.
 58. Uutela T, Hakala M, Kautiainen H. Validity of the Nottingham Health Profile in a Finnish out-patient population with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42:841-845.
 59. Houssien DA, McKenna SP, Scott DL. The Nottingham Health Profile as a measure of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:69-73.
 60. Karatepe AG, Günaydin R, Kaya T, Karliba U, Özbek G. Validation of the Turkish version of the foot and ankle outcome score. *Rheumatol Int* 2009;30:169-173.
 61. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatol* 2000;39:321-327.
 62. Englbrecht M, Tarner IH, Van Der Heijde D, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. in press.
 63. Hazlewood G, Van Der Heijde D, Bombardier C. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. in press.
 64. Tarner IH, Englbrecht M, Schneider M, Van Der Heijde D, Muller-Ladner U. The role of corticosteroids for pain relief in persistent pain of inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. in press.
 65. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. N°: CD008920. DOI: 10.1002/14651858.CD008920.pub2.
 66. Saarialho-Kere U, Julkunen H, Mattila MJ, Seppälä T. Psychomotor performance of patients with rheumatoid arthritis: cross-over comparison of dextropropoxyphene, dextropropoxyphene plus amitriptyline, indomethacin, and placebo. *Pharmacol Toxicol* 1988;63:286-292.
 67. Grace EM, Bellamy N, Kassam Y, Buchanan WW. Controlled, double-blind, randomized trial of amitriptyline in relieving articular pain and tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1985; 9:426-429.
 68. Frank RG, Kashani JH, Parker JC, et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1632-1638.
 69. Bird H, Brogini M. Paroxetine versus amitriptyline for treatment of depression associated with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, parallel group study. *J Rheumatol* 2000;27:2791-2797.
 70. Ash G, Dickens CM, Creed FH, Jayson MI, Tomenson B. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatology* 1999;38:959-967.
 71. Sarzi Puttini P, Cazzolo M, Boccassini L, et al. A comparison of dothiepin versus placebo in the treatment of pain in rheumatoid arthritis and the association of pain with depression. *J Int Med Res* 1988;16:331-337.
 72. Macfarlane JG, Jalali S, Grace EM. Timipramine in rheumatoid arthritis: a randomized double-blind trial in relieving pain and joint tenderness. *Curr Med Res Opin* 1986;10:89-93.
 73. Fowler PD, MacNeill A, Spencer D, Robinson ET, Dick WC. Imipramine, rheumatoid arthritis and rheumatoid factor. *Curr Med Res Opin* 1977;5:241-246.
 74. Koh WH, Pande I, Samuels A, Jones SD, Calin A. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 1997; 24:2158-2161.
 75. Emery P, Gibson T. A double-blind study of the simple analgesic nefopam in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25:72-76.
 76. Swinson DR, Booth J, Baker RD. Nefopam in rheumatoid arthritis. Results of a double-blind placebo controlled study. *Clin Rheumatol* 1988;7:411-412.
 77. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clinical Therapeutics* 1991;13:383-393
 78. Vince JD, Kremer D. Double-blind trial of diazepam in rheumatoid arthritis. *Practitioner* 1973;210:264-267.
 79. Drewes AM, Bjerregard K, Taagholt SJ, Svendsen L, Nielsen KD. Zopiclone as night medication in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:180-187.
 80. Goldman A, Hain R, Liben S. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford:Oxford University Press, 2006.
 81. Canadian Guidelines for Safe and Effective Use of Opioids

- for Chronic Non-Cancer Pain. 2010 (disponível em: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioids_guideline_part_a_v4_5.pdf)
82. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art N°: CD003113. DOI:10.1002/14651858.CD003113.pub3.
 83. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD003113.
 84. Boureau F, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a combination of paracetamol and codeine in rheumatoid arthritis. *Acta Ther* 1991;17:123-136.
 85. Brunnmuller U, Zeidler H, Altern R, Gromnica Ihle E. Effective analgesic therapy with tilidine/naloxone for patients with rheumatoid arthritis. *Aktuelle Rheumatologie* 2004;29:35-39.
 86. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006; 28:2052-2060.
 87. Adams K, Bombardier C, Van Der Heijde D. Safety of on-demand versus continuous use of NSAIDs in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol.* in press.
 88. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1756-1765.
 89. Adams K, Bombardier C, Van Der Heijde D. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol.* in press.
 90. Ostensen M, Matheson I, Laufen H. Piroxicam in breast milk after long-term treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:567-569.
 91. Martínez López JA. Systematic review: is the use of NSAIDs safe during pregnancy in women with rheumatic disease? *Rheumatol Clin* 2008;4:191-196.
 92. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, others spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. N°: CD008872. DOI:10.1002/14651858.CD008872.pub2.
 93. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 1994;21:51-54.
 94. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:186-195.
 95. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. Risk factors associated with the cumulative survival of low-dose methotrexate in 273 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:73-78.
 96. Sanchez G, Castro JS, Snih SA, et al. Durability of treatment with methotrexate in Venezuelan patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Internat* 2007;27:531-536.
 97. Swierkot J, Szechinski J. Side effects of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Clin Exp Med* 2008;17:387-394.
 98. McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1850-1856.
 99. Seideman P, Muller-Suur R. Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:613-615.
 100. Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1611-1619.
 101. Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke* 1992;23:1400-1403.
 102. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P et al. Modes of action of aspirin-like rugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14540-14545.
 103. Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010;37:1416-1421.
 104. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008951.
 105. Eisen GM, Goldstein JL, Hanna DB, Rublee DA. Meta-analysis: upper gastrointestinal tolerability of valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with non-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs among patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:591-598.
 106. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008951.
 107. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;368(9549): 1771-1781.
 108. Fosbol EL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Car-

- diovascular safety of non-steroid anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drugs Saf* 2010;9:893-903.
109. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardio* 2009;103:1227-1237.
110. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144:427-437.
111. Brown GK. A causal analysis of chronic pain and depression. *Journal of Abnormal Psychology* 1990;99:127-137.
112. Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, Caldwell DS. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 1989;37:51-56.
113. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, et al. Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *The journal of Rheumatol* 2009;36: doi:10.3899/jrheum.080147.
114. Smith CA, Wallston KA. Adaptation in patients with chronic rheumatoid arthritis: application of a general model. *Health Psychology* 1992;11:151-162.
115. Stewart MW, Knight RG. Coping strategies and affect in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Care and Research* 1991;4:116-122.
116. Evers AW, Kraaijmaat FW, van Riel PL, Bijlsma JW. Cognitive, behavioral and psychological reactivity to pain as a predictor of long-term pain in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 2001;93:139-146.
117. Evers AW, Kraaijmaat FW, Greenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behavior Research and Therapy* 2003;41:1295-1310.
118. Strand EB, Zautra AJ, Thoresen M, et al. Positive affect as a factor of resilience in the pain – negative affect relationship in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Psychosomatic Research* 2006;60:477-484.
119. Flor Herta, Turk DC. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *Journal of Behavioral Medicine* 1988;11:251-265.