



Artrite Reativa – Doença de Reiter

Portaria SAS/MS nº 1150, de 11 de novembro de 2015.

Revoga a Portaria nº 210/SAS/MS, de 28 de abril de 2010.

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e livros-texto de Medicina.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 05/01/2010), utilizando-se os termos "*Reactive Arthritis*"[Mesh] AND "*Diagnosis*"[Mesh] restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros "*Practice Guideline*", "*Review*", "*Guideline*", obtiveram-se 99 artigos. Usando-se os termos "*Reactive Arthritis*"[Mesh] AND "*Therapeutics*"[Mesh], restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros "*Clinical Trial*", "*Meta-Analysis*", "*Practice Guideline*", "*Randomized Controlled Trial*", "*Review*", "*Guideline*" e "*Controlled Clinical Trial*", obtiveram-se 49 artigos.

Em busca na base de dados EMBASE foi realizada (acesso em 05/01/2010), utilizando-se os termos '*reactive arthritis*/exp AND '*diagnosis*/exp restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros 'review/it, foram obtidos 114 artigos. Usando-se os termos '*reactive arthritis*/exp AND '*therapy*/exp, restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, obtiveram-se 30 artigos.

Estudos identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a leitura na íntegra e utilizados para a elaboração deste Protocolo.

A busca em livros-textos baseou-se no livro UpToDate, versão 17.2, disponível no site www.uptodateonline.com, consultado no dia 25/11/2009.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 5/09/2014 foi realizada nova busca na literatura. Como fontes de busca, foram consultadas as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, além da publicação eletrônica UpToDate e livros-textos de medicina.

Na base MEDLINE/PubMed foi utilizada a seguinte estratégia: "Arthritis, Reactive"[Mesh] filters: clinical trial, controlled clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, review, meta-analysis, guideline, practice guideline, from 2010/01/01, humans, English, Portuguese, Spanish". Essa busca localizou 38 estudos, dos quais 10 foram selecionados para leitura e cinco foram incluídos no presente Protocolo.

Na base Embase, utilizando-se a estratégia "'reactive arthritis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial] /lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd", foram localizados 18 estudos, sendo quatro selecionados.

Busca na biblioteca Cochrane com o termo "reactive arthritis" (title, abstract, keywords) localizou duas revisões sistemáticas da Cochrane. Nenhum dos estudos foi selecionado. Foi ainda consultada a última versão do artigo sobre o tema na base UpToDate® versão 19.3. Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos e incluindo outros tipos de doenças reumáticas. A atualização da busca resultou na inclusão de nove estudos.

Ao todo, incluem-se 25 referências neste Protocolo.



1. INTRODUÇÃO

A AR, anteriormente denominada doença de Reiter, pertence ao grupo das espondiloartropatias soronegativas, as quais são doenças reumáticas crônicas que afetam articulações periféricas e da coluna, com características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes. As espondiloartropatias incluem, além da AR, a espondiliteancilósica, a artrite psoriásica, a espondiloartropatia associada à doença inflamatória intestinal e a espondiloartropatia indiferenciada(1,2).

O termo artrite reativa refere-se a uma artrite que se desenvolve logo após ou durante uma infecção bacteriana, geralmente genitourinária ou gastrointestinal, desencadeada por patógenos que não se consegue isolar nas articulações acometidas. É, pois, uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção extra-articular(3,4). A AR é composta da tríade clínica de artrite, uretrite e conjuntivite pós-infecciosas. O acometimento extra-articular pode também cursar com vulvite, balanite, lesões mucocutâneas, dactilites e entesites diversas(5-10).

Há uma forte associação das espondiloartropatias com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), que está presente em cerca de 60% dos pacientes com AR(3-8,11-13). O antígeno bacteriano desencadeia a reação imunológica responsável pela presença da artrite, que se perpetua mesmo após a cura da infecção. A positividade do HLA-B27 é um marcador de risco para artrite, e também de risco para acometimento do esqueleto axial e de maior agressividade da doença(3,5,11).

A AR é uma entidade nosológica cujo conceito ainda está em evolução, não havendo critérios diagnósticos ou de classificação definitivos e validados. Um consenso de especialistas reunidos em Berlim em 1999 sugeriu que a identificação de alguns fatores pode ser de utilidade no diagnóstico de AR(9):

- Patógenos causadores:
- clássicos: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* e *Campylobacter sp.*;
- prováveis: *Clostridium difficile* e *Chlamydia pneumoniae*.
- Intervalo entre a infecção sintomática e início da artrite: de alguns dias a 4 semanas;
- Padrão da artrite típico: mono ou oligoartrite assimétrica, predominantemente de membros inferiores.

De acordo com a duração da doença, a AR foi classificada como aguda, quando com duração inferior a 6 meses, ou crônica, quando com duração igual ou superior a 6 meses(9).

A AR é uma doença pouco frequente e, entre as espondiloartropatias, constitui a minoria dos casos. A sua incidência é provavelmente subestimada, já que casos leves podem não ser diagnosticados. A AR é uma condição que ocorre em todo o mundo, afetando predominantemente adultos jovens entre 20 e 40 anos. Acomete mais homens do que mulheres, numa taxa de 3:1 quando a infecção inicial é genitourinária(5,11). Já a AR pós-entérica atinge igualmente ambos os sexos(11).

De acordo com dados de estudos populacionais, em países como Finlândia, Noruega, Suécia, EUA e República Tcheca, a incidência anual de AR é de 0,6-27 casos por 100.000 pessoas(2). Estima-se que em torno de 1% das uretrites não gonocócicas e de 3% das enterites bacterianas ocorra desenvolvimento posterior de AR. Em surtos de diarreias bacterianas, a incidência de artrite é de 0-4%.

Há poucos estudos avaliando a epidemiologia da AR no Brasil(14). Em uma série hospitalar, verificou-se aumento da prevalência da AR na população de pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a partir de 1985(12). Nesses pacientes, a AR tem quadro clínico mais agressivo e mais resistente aos tratamentos usuais(5,12).



O prognóstico na maioria dos casos é bom, com a maioria recuperando-se gradualmente em poucos meses. Entretanto, 66% dos pacientes permanecem com desconforto articular, dor lombar baixa e sintomas de entesopatia depois da crise inicial, e cerca de 15%-30% desenvolvem doença inflamatória articular crônica(6,7,11,15).

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

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

- M02.3 Doença de Reiter

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Diagnóstico Clínico

A síndrome clínica caracterizada por artrite, uretrite, conjuntivite e lesões mucocutâneas, comumente conhecida como AR ou doença de Reiter, é multissistêmica desencadeada por uma resposta imune do hospedeiro após exposição a um antígeno(5). A tríade clássica - artrite, uretrite e conjuntivite - ocorre apenas em um terço dos casos, e o quadro clínico acompanhado de sinais mucocutâneos é pouco frequente.

Os pacientes são geralmente adultos jovens (entre 20-40 anos) com história de infecção nas últimas 4 semanas (5). A doença pode se manifestar de forma localizada e leve ou de forma grave e multissistêmica, acompanhada de febre, mal-estar e perda de peso. O acometimento articular varia desde uma monoartrite transitória até poliartrite com acometimento axial. A manifestação clínica mais comum (95%) é a presença de uma oligoartrite aguda e assimétrica de membros inferiores, principalmente em joelhos, calcanhares e articulações metatarsofalangeanas. As sinovites, tendinites e entesites das pequenas articulações apresentam-se com os sintomas dolorosos e os dedos característicos da artrite reativa (“dedos em salsicha”). No entanto, 50% dos pacientes podem apresentar acometimento dos membros superiores(11). Dores nas costas e nas nádegas ocorrem devido ao acometimento das articulações sacroilíacas. Também pode haver apresentação reativa à infecção com entesite ou bursite isoladas, sem presença de artrite.

Em 30% dos casos pode haver conjuntivite, que geralmente precede a artrite em poucos dias e tende a ser leve e bilateral. Queixa de olhos vermelhos e secreção ou de crostas nas pálpebras ocorrem em alguns casos. A secreção é estéril, e o quadro regride em até 4 semanas. Complicações como episclerite, ceratite, uveíte (irite) e úlcera de córnea são muito raras, mas exigem identificação e tratamento especializado urgente, pois podem evoluir para cegueira(5,11).

A AR que ocorre após doença sexualmente transmitida está associada à uretrite ou à cervicite, que podem ser assintomáticas, mas normalmente se manifestam com disúria ou secreção uretral ou vaginal(5). O acometimento entérico pode ser leve e passar despercebido(5). Há relatos de AR após imunoterapia para câncer de bexiga com bacilo de Calmette-Guérin em instilação intravesical. Nos casos relatados, a artrite teve evolução benigna, com remissão dentro de 2 meses na maioria dos casos(16).



4.2 Diagnóstico Laboratorial

Em pacientes com monoartrite ou oligoartrite, a importância da avaliação laboratorial reside na análise do líquido sinovial para diagnóstico diferencial com artrite séptica, artrite por cristais e artrite traumática. Na AR, o líquido sinovial apresenta predomínio de leucócitos polimorfonucleares na fase aguda e de linfócitos na fase crônica. As imagens radiológicas são inespecíficas, servindo apenas para afastar outros diagnósticos.

A testagem do HLA-B27 isoladamente tem pouco valor diagnóstico, não sendo indicada na rotina de atendimento desses pacientes. Os demais exames laboratoriais são de pouca utilidade para o diagnóstico, pois são inespecíficos e pouco sensíveis. Os marcadores inflamatórios, como velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR), geralmente encontram-se aumentados e podem ser utilizados como marcadores laboratoriais de atividade da doença. A investigação etiológica pode ter algum interesse epidemiológico, entretanto coproculturas geralmente são negativas quando ocorre a fase de artrite(11).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem quadro clínico de monoartrite ou oligoartrite assimétrica predominantemente de membros inferiores, com história comprovada ou sugestiva de infecção genitourinária ou gastrointestinal nas 4 semanas anteriores ao aparecimento dos sinais articulares.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que tenham intolerância ou hipersensibilidade a sulfassalazina, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou glicocorticoides.

7. TRATAMENTO

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) é o tratamento inicial dos pacientes com AR(4,17). Glicocorticoide intra-articular e a sulfassalazina são usados quando os AINE não controlam os sintomas satisfatoriamente. Exercícios físicos e fisioterapia podem fazer parte do tratamento. Os antibióticos podem ser úteis para as uretrites em atividade.

Os AINE são a primeira linha de tratamento para a fase aguda de dor e inflamação da artrite. São usados nas suas doses máximas e de forma contínua por pelo menos 2 semanas, sendo geralmente bastante eficazes no controle dos sintomas(5,11,13). Apesar da melhora dos sintomas, não existem evidências de que os AINE alterem o curso da doença(8,13). As medidas de mobilidade da coluna e os reagentes de fase aguda (VSG e PCR) não mostram modificação significativa com o uso de AINE(13).

O uso de glicocorticoide intra-articular pode ajudar de forma segura e eficaz o tratamento de uma lesão única e com sintomas incapacitantes, nos casos em que o AINE não controlou os sintomas satisfatoriamente. As injeções locais de glicocorticoide também são efetivas no controle dos sintomas nas entesites. Raramente o glicocorticoide sistêmico é indicado, sendo empregado apenas nos raros casos de doença grave, prolongada ou sistêmica em que ocorre resistência aos AINE (5,8,11,17). Nesses casos, o glicocorticoide pode ser administrado pelo período de 1 a 12 semanas 5,11).

O uso de antibióticos por curto ou longo período no tratamento da AR é foco de muitos estudos. Entretanto, depois que a artrite se manifesta, os antibióticos não parecem modificar o curso da doença(1,5,11,18). Os resultados de ensaios clínicos avaliando antibioticoterapia em AR associada a





infecção por *Chlamydia* sp. são conflitantes. Revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e a segurança de antibioticoterapia no tratamento de AR. Dez estudos controlados que avaliaram desfechos clínicos foram incluídos. Houve significativa heterogeneidade entre os dados, e a estimativa da magnitude de efeito foi reduzida ao se censurarem estudos não cegos. Concluiu-se pela falta de evidência forte de benefício de antibióticos em relação à indução de remissão clínica, independentemente do agente desencadeante (*Chlamydia* sp. *versus* outros micro-organismos). Além disso, foi observada elevada incidência de efeitos adversos gastrointestinais com o tratamento antimicrobiano(19-21).

O uso de antibióticos para as infecções gastrointestinais ativas segue os padrões da prática das doenças infecciosas nos locais em que acontecem. Em geral, não são indicados para as infecções entéricas não complicadas(5). Para as infecções genitourinárias por *Chlamydia* sp., o tratamento antimicrobiano adequado, com macrolídeo ou uma tetraciclina, deve ser prontamente indicado para o paciente e para o seu parceiro sexual. Teoricamente, isso diminuiria o desenvolvimento da AR; entretanto, por razões éticas, estudos placebo-controlados nunca foram realizados(1,5,8).

Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) estão indicados quando não há controle satisfatório dos sintomas com AINE e glicocorticoide intra-articular ou se a doença se torna crônica, recorrente ou mais erosiva e agressiva(5,8,17).

Os MMCD foram desenvolvidos primariamente para o tratamento da artrite reumatoide, e seu emprego foi posteriormente extrapolado para as espondiloartropatias soronegativas. Entre os MMCD, a sulfassalazina é a mais estudada, sendo bem tolerada, segura e eficaz para a doença articular periférica em doses de até 2.000 mg/dia(1,5,22).

Além da ação antibacteriana, a sulfassalazina diminui os níveis de imunoglobulina (Ig) sérica, principalmente a IgA, e reduz a VSG. Em ensaio clínico randomizado multicêntrico (19 centros) que incluiu 134 pacientes com AR que haviam apresentado falha ao tratamento inicial com AINE, os quais foram tratados por 9 meses (com placebo ou sulfassalazina 2.000 mg/dia), foi demonstrada a superioridade do medicamento em termos de tempo para resolução dos sintomas e controle satisfatório dos sintomas ao final do tratamento (62,3 *versus* 47,7% para sulfassalazina e placebo, respectivamente; $p=0,02$) (23). Outros estudos menores mostraram benefícios na redução da duração dos sintomas, na rigidez matinal, no bem-estar geral e nos resultados dos exames laboratoriais com o uso da sulfassalazina(13,22).

Na dose de 2.000 mg/dia, os efeitos adversos documentados foram de desconforto gastrointestinal leve(17,23,24). Pela possibilidade de hipersensibilidade cruzada a salicilatos e sulfonamidas, o uso de sulfassalazina está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a esses medicamentos.

Há relatos de benefício com agentes antifator de necrose tumoral no tratamento de AR. Uma vez que não há estudos controlados avaliando a eficácia e segurança desses agentes, seu uso não está recomendado(2,25).

7.1 Fármacos

- Ibuprofeno: comprimidos de 600 mg.
- Fosfato dissódico de dexametasona: solução injetável 4 mg/ml.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

7.2 Esquemas de Administração

- Ibuprofeno 600 mg: Um comprimido via oral, três a quatro vezes ao dia.
- Sulfassalazina 500 mg: Um a dois comprimidos via oral, duas vezes ao dia, por 3 a 6 meses ou até a remissão da doença articular inflamatória.
- Prednisona 5 mg: Um a quatro comprimidos via oral, uma vez ao dia.
- Prednisona 20 mg: Meio a um comprimido via oral, uma vez ao dia.
- Fosfato dissódico de dexametasona: 0,1 a 1 ampola intra-articular, a cada 4 semanas.

7.3 Tempo de Tratamento

O tratamento deve ser mantido ou interrompido (em casos de remissão, caracterizada pela ausência de sinais e sintomas) baseado na avaliação do médico sobre os sintomas e sinais do paciente.

7.4 Benefícios Esperados

Melhora dos sintomas de dor e dos sinais de inflamação articular e melhora da qualidade de vida. Os reconhecimento e tratamento precoces da AR podem reduzir a morbidade e a progressiva incapacidade nos pacientes acometidos – uma população jovem e produtiva(4).

8. MONITORIZAÇÃO

No seguimento dos pacientes é importante avaliar a evolução da doença por meio da avaliação clínica, que inclui sinais de edema articular, presença e tempo de duração de rigidez matinal, dor noturna, número de articulações acometidas, mobilidade da coluna e limitação funcional. A presença de entesites, dactilites, conjuntivites e uretrites deve ser também avaliada, bem como o estado geral do paciente.

Exames laboratoriais, como hemograma, exame sumário de urina (urina tipo 1) e VSG devem ser monitorados nas consultas de acompanhamento. Nos casos de AR aguda, as consultas devem inicialmente ter intervalo menor que 1 mês, sendo progressivamente espaçadas ao longo do tratamento. Nos casos de AR crônica, as consultas devem ter intervalo de 3-6 meses.

Em pacientes em uso de AINE devem ser avaliados níveis pressóricos arteriais, sinais de perda de função renal (edema e ganho de peso) e sintomas dispépticos. Se houver suspeita de perda de função renal, dosagens de creatinina e ureia séricas devem ser solicitadas. Nos casos de perda de função renal associada a AINE, o medicamento deve ser suspenso.

Pacientes em uso de glicocorticoide intra-articular devem ser avaliados para complicações locais e sistêmicas. As primeiras são infrequentes, podendo ocorrer em decorrência da injeção do glicocorticoide em tendões, podendo levar a ruptura, e nervos, podendo levar a necrose. É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoides, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão arterial. O excesso de glicocorticoides pode levar a osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, diabete melito e catarata.

Pacientes que durante o tratamento com sulfassalazina apresentarem leucopenia (abaixo de 3.000 leucócitos/mm³), contagem de polimorfonucleares abaixo de 1.500/mm³, plaquetas abaixo de 100.000/mm³, diminuição aguda ou progressiva da hemoglobina ou do hematócrito ou desenvolverem proteinúria devem suspender tratamento com esse fármaco(22). Após recuperação das contagens sanguíneas, pacientes com citopenias leves (leucócitos abaixo de 3.000/mm³ mas acima de 1.500/mm³, polimorfonucleares abaixo de 1.500/mm³ mas acima de 500/mm³ e plaquetas abaixo de 100.000/mm³ mas acima de 50.000/mm³) podem reiniciar o medicamento em dose menor, e manter observação frequente, com realização de hemograma e



plaquetas. Nos casos de citopenias graves (leucócitos abaixo de 1.500/mm³, polimorfonucleares abaixo de 500/mm³ e plaquetas abaixo de 50.000/mm³), a reintrodução de sulfassalazina está contraindicada.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com remissão da doença, sem sequelas, não necessitam de acompanhamento regular específico. Pacientes com complicações em decorrência da doença ou do tratamento devem ter acompanhamento mantido e orientado para o problema apresentado, conforme a avaliação da equipe médica assistente.

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e a adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

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

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):247-56.
2. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):347-57.
3. Inman RD. The spondyloarthropathies. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1654-60.
4. Chudomirova K, Abadjieva Ts, Yankova R. Clinical tetrad of arthritis, urethritis, conjunctivitis, and mucocutaneous lesions (HLA-B27-associated spondyloarthritis, Reiter syndrome): report of a case. *Dermatol Online J*. 2008;14(12):4.
5. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J*. 2006;82(969):446-53.
6. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):655-8.
7. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):285-6.
8. Yu DT. Reactive arthritis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 05/01/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/reactive-arthritis>
9. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2185-92.
10. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):546-9. Epub 2014 Jan 10.



11. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):251-9.
12. Verztman JF, Leite NH, Goldfarb M, Guimarães S, Nava JJ, Manhães LM. Manifestações reumatológicas da AIDS estudo de 72 casos. *Revista Médica*. 36(4)H.S.E/R.J./M.S./DATASUS/2009.
13. Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(4):619-30.
14. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):287-8.
15. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):880-4.
16. Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1150-9. Epub 2013 Jun 29.
17. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):205-12.
18. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1521-4.
19. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile J, James MT. A systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment for reactive arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64 Suppl 10:172. Disponível em:<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstract.asp?MeetingID=789&id=100901>.
20. Kuuliala A, Julkunen H, Paimela L, Peltomaa R, Kautiainen H, Repo H, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of three-month treatment with the combination of ofloxacin and roxithromycin in recent-onset reactive arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2723-9. Epub 2013 Jun 20.
21. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1298-307.
22. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2325-9.
23. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2021-7.
24. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging*. 2005;22(10):809-22.
25. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):390-4.