



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE - Substituta e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a Artrite Reumatoide e a Artrite Idiopática Juvenil no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 649/2021 e 650/2021 e os relatórios de recomendação nº 653 - Agosto/2020 e nº 654 - Agosto/2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovados o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Idiopática Juvenil.

Parágrafo único. Os protocolos objeto deste artigo, que contêm o conceito geral da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essas doenças em todas as etapas descritas nos Anexos desta Portaria, disponíveis no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 14/SAES/SCTIE/MS, de 31 de agosto de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 172, de 08 de setembro de 2020, seção 1, página 77.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

HÉLIO ANGOTTI NETO

ANEXO 1
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ARTRITE REUMATOIDE

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida. Ela causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso¹. Além das manifestações articulares, a AR pode cursar com alterações de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida, sendo o aumento de mortalidade consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias². As consequências da AR são: piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos para a sociedade³⁻⁷.

Há poucos estudos de prevalência de AR na América Latina. No México, um estudo revelou a prevalência geral de 1,6%, com maior frequência entre as mulheres⁸. No Brasil, um estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46%⁷. A AR é mais frequente em mulheres e na faixa etária de 30 a 50 anos, com pico de incidência na quinta década de vida⁹. Todavia, o histórico familiar de AR aumenta o risco de desenvolvimento da doença de 3 a 5 vezes¹⁰. Estudos genéticos demonstraram a importância do HLA-DRB 1, HLA-B e HLA-DPB1, JAK-STAT, NF-κB e sinalizadores de receptores de células T na regulação imunológica¹¹.

Nas duas últimas décadas, avanços significativos em estudos moleculares e celulares têm elucidado o processo inflamatório da AR, como a identificação de citocinas que direcionam a inflamação sinovial crônica (por exemplo, TNF-α, IL-1 e IL-6). Consequentemente, inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm adicionado mais opções terapêuticas para os doentes que se tornam refratários a tratamentos anteriores¹².

Além disso, avanços no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença favoreceram a identificação precoce e o tratamento oportuno nas suas fases iniciais, reduzindo a destruição articular e melhorando os resultados terapêuticos^{13,14}. Na prática médica, o tratamento visando, principalmente, à remissão ou baixa atividade da doença em pacientes com AR de início recente (menos de 6 meses de sintomas) tem melhorado significativamente esses resultados¹⁵.

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da artrite reumatoide, e sua elaboração seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Diretrizes Clínicas, do Ministério da Saúde¹⁶, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que, por sua vez, classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{17,18}.

O GRADE-Adoption¹⁸ foi usado para adaptar as diretrizes do *American College of Rheumatology* ao contexto brasileiro¹⁹. Neste processo, foram priorizadas as questões referentes ao tratamento medicamentoso da AR de início recente e da AR estabelecida. Os desfechos de interesse foram: atividade e progressão da doença; qualidade de vida; incapacidade funcional; efeitos adversos gastrointestinais; efeitos adversos graves; infecções graves; e hepatotoxicidade.

Os estudos selecionados foram sumarizados em tabelas de evidências na plataforma GRADEpro²⁰. A partir disso, o grupo elaborador do PCDT, composto por metodologistas e especialistas no tema, elaborou recomendações a favor ou contra cada intervenção.

A descrição detalhada do processo de elaboração e atualização deste Protocolo e do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se nos **apêndices 2, 3 e 4**.

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

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatoides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa
- M06.8 Outras artrites reumatoides especificadas

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de AR, seja em forma de início recente ou estabelecida, independentemente da atividade da doença.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos para o uso de algum medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que, respectivamente, apresentarem contraindicação absoluta, independentemente de faixa etária ou condição clínica, conforme as contraindicações discriminadas no item 7. FÁRMACOS.

5. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE

O diagnóstico de AR deve ser feito com base em achados clínicos e exames complementares. Entre eles, considerar o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos (quando disponível a sua determinação), a elevação de provas de atividade inflamatória e as alterações compatíveis em exames de imagem. Nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico. Critérios de classificação como aqueles estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* - ACR 1987 e pela *ACR/European League Against Rheumatism* - ACR/EULAR 2010 auxiliam no processo diagnóstico.

Critérios do ACR de 1987 e ACR/EULAR de 2010

Os critérios do ACR de 1987 podem orientar o diagnóstico de AR na prática médica. Ele é composto por sete critérios:

- | | |
|---|---|
| 1) rigidez matinal; | 5) nódulos reumatoides; |
| 2) artrite de três ou mais áreas articulares; | 6) fator reumatoide positivo e |
| 3) artrite de mãos; | 7) alterações radiográficas ²¹ . |
| 4) artrites simétricas; | |

A presença de quatro ou mais critérios por um período maior ou igual a 6 semanas é sugestivo de AR. Contudo, os critérios de 1987 vinham sendo questionados por não se aplicarem nas fases iniciais da doença, o que retardava o início de tratamento em momento mais oportuno. Ou seja, uma parcela dos pacientes com AR possuía menos de quatro critérios presentes, tendo frequentemente o tratamento postergado. Dessa forma, em 2010, foram publicados novos critérios de classificação.

Os critérios do ACR/EULAR de 2010 (**Tabela 1A**) se baseiam em um sistema de pontuação com base em um escore de soma direta. As manifestações são divididas em quatro grupos:

- | | |
|----------------------------|---------------------------------------|
| 1) acometimento articular; | 3) provas de atividade inflamatória e |
| 2) sorologia; | 4) duração dos sintomas. |

Em caso de dúvida, a contagem de articulações acometidas pode usar métodos de imagem (ultrassonografia ou ressonância magnética). Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente como tendo AR. Cabe ressaltar que os critérios do ACR 1987 e os novos critérios de 2010 não são diagnósticos, mas, sim, classificatórios. Esses critérios foram desenvolvidos com o objetivo de definir populações homogêneas para a finalidade de pesquisa; porém, podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico clínico. Em comparação com os critérios do ACR de 1987, essa classificação aumenta a sensibilidade do diagnóstico e permite identificar os casos mais precocemente. É importante salientar que os critérios de 2010 têm por objetivo classificar pacientes com manifestações recentes da doença. Pacientes com doença erosiva típica de AR e história compatível com preenchimento prévio dos critérios de 2010 devem ser classificados como tendo AR. Pacientes com doença de longa duração, mesmo com doença inativa (com ou sem tratamento), com base em dados retrospectivos e que preencheriam os critérios de 2010 devem ser classificados como tendo AR. Embora pacientes com uma pontuação < 6/10 articulações não possam ser classificados como com AR, eles devem ser reavaliados, e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo. O diagnóstico diferencial varia em apresentações diferentes dos pacientes, mas devem incluir lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota. Caso permaneça a incerteza diagnóstica, um reumatologista deve ser consultado.

Tabela 1A - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de artrite reumatoide²²

Grupo	Pontuação
Acometimento articular*	
1 grande articulação†	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem acometimento de grandes articulações)‡	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem acometimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)§	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)¶	
Fator Reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)¶	
VHS e PCR normais	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas < 6 semanas**	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

Anti-CCP = anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos; ACR = *American College of Rheumatology*; EULAR = *European League Against Rheumatism*; PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação.

*Acometimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico, podendo ser confirmado por evidências de sinovite detectadas por um exame de imagem[¶]. Interfalangianas distais, primeiras carpo-metacarpianas e primeiras metatarsofalangiana são excluídas da avaliação. As categorias de distribuição articular são classificadas de acordo com a localização e a quantidade de articulações acometidas, com o posicionamento na mais alta categoria baseada no padrão de acometimento articular.

†Grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

‡Pequenas articulações: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, 2^{as}-5^{as} metatarsofalangianas, interfalangianas dos polegares e punhos.

§Nessa categoria, pelo menos uma articulação envolvida deve ser pequena, as outras podem envolver qualquer combinação de grandes e pequenas articulações adicionais, bem como outras articulações (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular etc.).

¶Teste negativo se refere a valores de UI menores ou iguais ao limite superior da normalidade (LSN) do laboratório e teste. Testes positivos baixos se referem a valores de UI maiores que o LSN e ≤ 3 vezes o LSN para o laboratório e teste. Testes positivos altos se referem a valores que são > 3 vezes o LSN para o laboratório e teste. Quando o resultado do fator reumatoide for somente positivo ou negativo, considera-se o resultado positivo como sendo de baixos títulos de fator reumatoide.

¶Normal/anormal de acordo com os padrões do laboratório.

** A duração dos sintomas deve ser baseada no relato de sinais e sintomas pelo paciente (dor, aumento de volume) das articulações acometidas clinicamente na avaliação, independentemente do tratamento.

Achados clínicos

Clinicamente, identificam-se poliartrite simétrica e aditiva, artralgia, rigidez matinal e exames laboratoriais de atividade inflamatória aumentados (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa). Em fases tardias, surgem deformidades, como desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidades em “pescoço de cisne” [hiperextensão das articulações interfalangianas proximais (IFP) e flexão das interfalangianas distais (IFD)], deformidades em “botoeira” (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), “mãos em dorso de camelo” [aumento de volume do punho e das articulações metacarpofalangianas (MCF) com atrofia interóssea dorsal], joelhos valgus (desvio medial), tornozelos valgus (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), “dedos em martelo” [hiperextensão das articulações metatarsofalangianas (MTF) e extensão das IFD], “dedos em crista de galo” (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado)²³. O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente se manifesta por meio de dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando surgem sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular^{24,25}. As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perforante, entre outras) se correlacionam com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença²⁴.

Exames complementares

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos como fator reumatoide (FR) (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) têm importância diagnóstica e prognóstica. A dosagem de anti-CCP não é um exame obrigatório, mas pode auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, geralmente sendo reservada para casos em que o FR é negativo.

Os exames de imagem são complementares ao diagnóstico e ao monitoramento da atividade da AR. As radiografias simples têm baixo custo e são acessíveis. Além disso, existem métodos de avaliação e pontuação de alterações radiográficas que permitem avaliações longitudinais. As desvantagens das radiografias simples são a radiação ionizante e a falta de sensibilidade para identificar inflamação de partes moles e alterações ósseas iniciais da AR^{26,27}.

A ressonância magnética é mais sensível que o exame clínico e a radiografia simples para detectar alterações inflamatórias e destruição articular nas fases iniciais da AR. Ela contribui para a avaliação de todas as estruturas acometidas na AR (membrana e líquido sinovial, cartilagem, osso, ligamentos, tendões e suas bainhas). No entanto, seu custo é alto, envolve grande quantidade de tempo e, algumas vezes, não é tolerada pelos pacientes²⁶.

A ultrassonografia apresenta excelente resolução para tecidos moles, permitindo o delineamento das alterações inflamatórias e estruturais na AR. O *doppler* permite avaliar em tempo real a neovascularização das articulações que apresentam correlação com alterações histopatológicas. Várias regiões podem ser avaliadas e comparadas em curto período. Como não há penetração óssea do ultrassom, algumas áreas não podem ser avaliadas. Os resultados são altamente dependentes do operador (treinamento e habilidades)²⁸.

Diagnóstico diferencial

Uma série de doenças deve ser considerada no diagnóstico diferencial de artrite reumatoide. Entre elas, podem ser citadas a osteoartrose, a fibromialgia, algumas doenças sistêmicas autoimunes e outras doenças sistêmicas que podem apresentar dores articulares.

Em pacientes com poliartrite há menos de 6 semanas, deve-se considerar a possibilidade de infecção viral, particularmente se houver febre e exantema. Os vírus mais comumente associados à poliartrite são: parvovírus B19, vírus da Chikungunya, vírus da rubéola, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus das hepatites B e C. Síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso podem ser confundidos com AR, especialmente se o fator reumatoide for positivo. Em pacientes idosos que apresentam poliartrite, deve ser considerado o diagnóstico de polimialgia reumática ou a manifestação paraneoplásica²⁹.

Fatores prognósticos

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais da AR estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são: sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, níveis elevados de proteína C reativa ou da velocidade de hemossedimentação, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado, (exame não usado na rotina assistencial²³. A presença de alguns desses fatores pode requerer acompanhamento e reavaliação mais frequentes.

Classificação da atividade da doença

A AR pode ser classificada quanto à sua atividade de acordo com os sinais e sintomas articulares apresentados pelo paciente, a avaliação global do paciente quanto à atividade da sua doença, a avaliação da atividade de doença atual pelo examinador, e, quando presente, um marcador laboratorial de inflamação (VHS/PCR, sendo estes os parâmetros necessários para compor os diferentes índices compostos de atividade de doença (ICADS). A avaliação da atividade da doença é fundamental, uma vez que define a conduta terapêutica e prognóstica e o sucesso do tratamento. A atividade é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e em remissão. O objetivo terapêutico é atingir o nível baixo de atividade ou, preferencialmente, a remissão da doença.

Uma comissão conjunta do ACR e da EULAR definiu a remissão da AR com base no número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, níveis da proteína C reativa (mg/dl) e avaliação global do paciente (≤ 1 cada); ou SDAI - *Simplified Disease Activity Index* ($\leq 3,3$, uma de seis medidas de atividade da doença aprovadas pelo ACR)¹⁹.

Há diferentes instrumentos para classificação da atividade da doença, sendo os mais usados o SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) e DAS-28 (*Disease Activity Score 28*). A avaliação da atividade deve ser feita,

preferencialmente, em todas as consultas em caso de pacientes com artrite reumatoide. Esses três instrumentos são validados e internacionalmente empregados. A escolha fica a critério do profissional da saúde, contudo, para um mesmo paciente deve ser empregado o mesmo instrumento para permitir a comparabilidade dos resultados. Os pontos de corte para a definição da atividade estão apresentados na **Tabela 1B**. Os instrumentos estão apresentados em detalhes no **Apêndice 1**.

A avaliação da capacidade funcional do paciente, usando um questionário padronizado e validado (ex. HAQ-DI - *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), deve ser realizada rotineiramente para pacientes com AR, pelo menos uma vez por ano, e com maior frequência se a doença estiver ativa. O instrumento está apresentado em detalhes no **Apêndice 1**.

Tabela 1B - Escores usados para avaliação da atividade da doença

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	≤ 3,3
	Baixa	> 3,3–11
	Moderada	> 11–> 26
	Alta	> 26
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	> 2,8–10
	Moderada	> 10–22
	Alta	> 22
DAS-28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6–3,2
	Moderada	> 3,2–5,1
	Alta	> 5,1

CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI, índice simplificado de atividade de doença.

Fonte: Smolen et al., 2018³⁰; Aletaha& Smolen, 2015³¹.

6. TRATAMENTO

As condutas terapêuticas preconizadas neste PCDT estão alinhadas com publicações do Ministério da Saúde sobre o tema e com as diretrizes de tratamento da artrite reumatoide de sociedade de especialistas^{32,33}.

Em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR e independentemente da fase da doença, o paciente deve, preferencialmente, ser também acompanhado por equipe multidisciplinar (enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo e nutricionista), com suporte de médico reumatologista, se disponível. O paciente deve receber orientações para melhorar seus hábitos de vida (parar de fumar, reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir o peso e praticar atividade física). Tratar e monitorar as comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia e osteoporose) são medidas essenciais. É recomendado que a cobertura vacinal seja atualizada. E o uso de meios contraceptivos deve ser orientado nos casos de pacientes em fase reprodutiva e candidatos a usar medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

O uso da metaterapêutica (*treat to target*) é recomendado em pacientes com AR, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento por meta terapêutica é estabelecer uma meta para o controle dos sintomas, levando em consideração a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional da saúde, podendo ser repactuada ao longo do seguimento. O paciente deve expressar suas preferências (por exemplo: vias de administração, intervalos de aplicação e efeitos adversos) para garantir sua aderência. Deve-se observar sempre o balanço entre custos e benefícios, facilidade de acesso, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento, existência de centros de infusão e educação do paciente.

O objetivo do tratamento geralmente é a remissão da atividade da doença, sendo aceitável a baixa atividade em casos específicos. Como já mencionado, a atividade da AR pode ser medida por meio de índices combinados de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

6.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso de AR inclui a educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. As evidências de tratamento não medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes³⁴⁻⁴³.

Exercícios contra resistência são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento^{44,45}. Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável⁴⁶⁻⁵⁰.

A fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis⁵¹⁻⁵⁵. Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo da AR, especialmente promovendo a atividade física e reduzindo a ansiedade e a depressão^{56,57}.

O benefício trazido por modificações nutricionais ainda é incerto, devendo ser considerados seus possíveis eventos adversos, tal como o emagrecimento, que contribuem para o grande número de perdas de acompanhamento nos estudos⁵⁸.

Em resumo, para pacientes com AR, inclusive os casos especiais, recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, fisioterapia, e terapia psicológica de forma individualizada e o uso de órteses em casos avançados que couber a indicação.

6.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossuppressores e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – sintéticos e biológicos. O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas. As seguintes etapas e linhas terapêuticas são preconizadas para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide:

PRIMEIRA ETAPA

MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS (MMCDs): Metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina.

1ª LINHA - O metotrexato (MTX) em monoterapia deve ser a primeira escolha terapêutica. Em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral, em pelo menos duas tomadas no mesmo dia, ou empregar o MTX injetável. Na impossibilidade de uso do MTX por toxicidade, deve-se usar, preferencialmente em monoterapia, a leflunomida (LEF) ou sulfassalazina (SSZ), sendo a terapia isolada com hidroxicloroquina (HCQ)/cloroquina pouco efetiva. O MTX está associado a alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal, podendo levar à suspensão do tratamento em aproximadamente 30% dos casos. Para diminuir o risco de toxicidade, deve-se fazer uso de ácido fólico, sendo preconizada a dose de 5 mg, uma vez por semana, 36 horas após o tratamento com MTX. Sempre que possível, a HCQ deve ser usada preferencialmente à cloroquina, uma vez que possui melhor perfil de eficácia e segurança.

2ª LINHA - Em caso de falha da monoterapia inicial (MTX, LEF, SSZ, HCQ/cloroquina), isto é, de persistência da atividade de doença (de acordo com a meta terapêutica) após 3 meses de tratamento otimizado (dose máxima tolerada e adesão adequada) do medicamento usado na 1ª linha, passa-se para troca simples de MMCDs ou a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs. As associações de medicamentos MMCDs mais comumente recomendadas são MTX ou LEF com HCQ/cloroquina ou MTX ou LEF com SSZ. A tripla terapia pode ser realizada com a combinação de metotrexato com HCQ/cloroquina e sulfassalazina.

O uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio) e o uso de medicamentos modificadores do curso da doença alvo específico (MMCDsae) na primeira etapa de tratamento medicamentoso da AR não são preconizados neste Protocolo.

SEGUNDA ETAPA

- **MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS (MMCDbio)** - Abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe.

- **MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS ALVO ESPECÍFICO (MMCDsae)** – Baricitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe.

Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do ICAD, utiliza-se um MMCDbio, ou um MMCDsae (baricitinibe, tofacitinibe ou upadacitinibe).

O MMCDbio deve ser usado em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação; neste caso, pode ser considerada a associação com outro MMCDs (LEF eSSZ). Os MMCDbio que podem ser usados são os antifator de necrose tumoral - anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae. Esses medicamentos possuem perfis de eficácia e segurança semelhantes, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente às demais. Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCDbio e com resposta adequada, o uso do mesmo fármaco deve ser mantido, não sendo preconizada sua troca por outro MMCDbio.

O baricitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe têm como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Tanto o tofacitinibe como o upadacitinibe podem ser usados como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs. O baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX.

TERCEIRA ETAPA

- MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS (MMCDbio) - Abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe.

- MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS ALVO ESPECÍFICO (MMCDsae) – Baricitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe.

Após pelo menos 3 meses da segunda etapa terapêutica, e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do ICAD, ou toxicidade inaceitável ao medicamento utilizado nessa etapa, pode-se prescrever outro MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae (baricitinibe, tofacitinibe ou upadacitinibe), desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCDs (preferencialmente o MTX). O tofacitinibe e o upadacitinibe podem ser usados como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs. O baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX.

Uso de imunossupressores

Historicamente, os imunossupressores como a azatioprina e a ciclosporina são usados no tratamento de manutenção da artrite reumatoide. Esses medicamentos são efetivos na modificação do curso natural da doença, mas estão associados a significante incidência de eventos adversos, em especial devido à imunossupressão.

Tratamento sintomático

Em qualquer das etapas e linhas discriminadas para o tratamento dos pacientes com AR, glicocorticoides ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) podem ser prescritos para o controle sintomático, tendo sempre em mente o uso da menor dose pelo menor tempo possível.

Os AINE incluídos neste Protocolo são o ibuprofeno e naproxeno. O uso crônico desses medicamentos indica que a atividade da AR não está adequadamente controlada com os MMCD sintéticos ou biológicos sendo assim, é preciso reavaliar o tratamento. Esses medicamentos estão associados a sintomas do trato gastrointestinal, incluindo náusea, gastrite e dispepsia, podendo-se também observar hemorragia digestiva com seu uso prolongado. Pacientes idosos podem ter risco aumentado de apresentar efeitos indesejados. Seu uso deve ser reservado para alívio sintomático enquanto são aguardados os efeitos dos MMCD sintéticos ou biológicos. Esses dois AINE possuem perfil de eficácia e segurança semelhante, com a vantagem do naproxeno possuir meia vida mais longa, permitindo uma posologia mais conveniente⁵⁹.

Em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade, podem ser empregados AINE e glicocorticoide em baixas doses (≤ 10 mg/dia) por curtos períodos (< 3 meses) como “ponte” para o início do efeito do(s) MMCDs durante o tratamento. Não se deve adicionar glicocorticoide por longos períodos quando em tratamento com MMCDs. Quanto ao uso de glicocorticoide, tanto a prednisona quanto a prednisolona podem ser usadas. Geralmente, usa-se a prednisona devido à sua apresentação em

comprimidos. A prednisona está disponível em solução oral e é preferível em caso de pacientes com disfunção hepática, uma vez que não é metabolizada no fígado.

Em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade e em surto agudo da doença, pode ser empregado glicocorticoide na menor dose e no menor período possível devido ao risco alto de efeitos adversos. O uso de corticoide em baixas doses durante período prolongado em situações nas quais o paciente permanece sintomático durante a fase de ajuste do MMCD estaria indicado em casos particulares por decisão compartilhada entre o médico e o paciente. Evitar adicionar glicocorticoides em altas doses, exceto em manifestações extra-articulares que trazem risco à vida ou perda de função orgânica (por exemplo: vasculite, neurite, pneumonite). Nesses casos, é necessária a atenção hospitalar especializada, com o tratamento geralmente sendo a pulsoterapia com metilprednisolona por via intravenosa; em alguns casos, podendo ser necessária a individualização de terapia, com o uso de imunossuppressores como ciclofosfamida, azatioprina ou ciclosporina.

O algoritmo de decisão terapêutica está apresentado na **Figura 1A**, conforme recomendações, e a **Figura 1B** traz o Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide.

Detalhes adicionais sobre as recomendações, assim como seu nível de evidência, grau de recomendação e referências usadas, encontram-se no **Apêndice 4**.

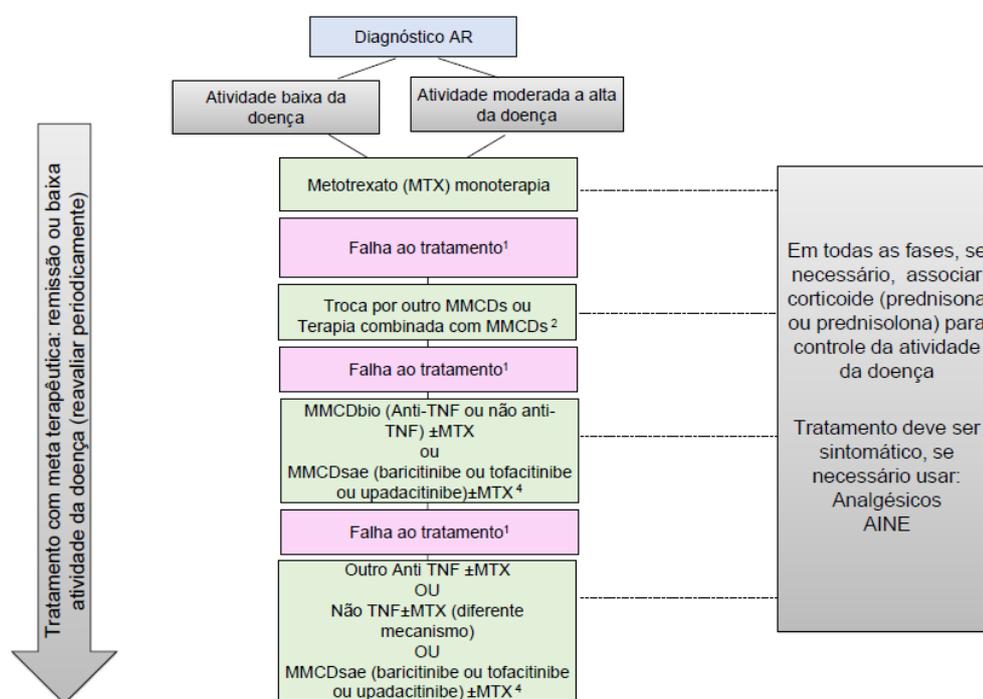


Figura 1A- Algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide

¹ A suspensão do tratamento pode se dar por eventos adversos intoleráveis ou por falha terapêutica (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve-se aguardar pelo menos 3 meses do tratamento vigente, não devendo ser trocada de linha ou etapa terapêutica em intervalo de tempo inferior.

² Considerar o uso de MTX injetável nas combinações de terapias duplas ou triplas.

³ O tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe têm como vantagens a possibilidade de serem usados por via oral e não necessitarem de refrigeração para armazenamento.

⁴ O tofacitinibe e o upadacitinibe podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros MMCDs (preferencialmente MTX). Baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX.

Observação: O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF, e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae.

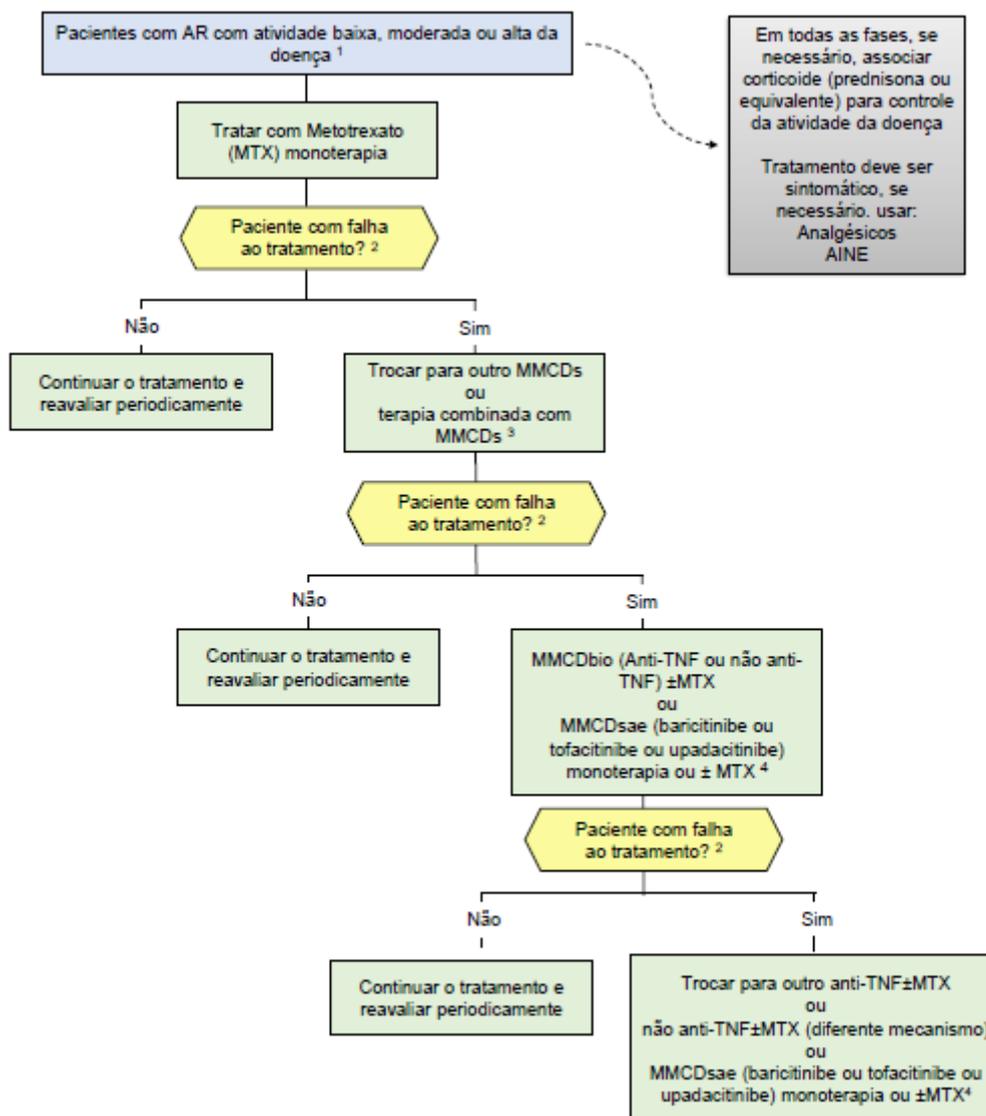


Figura 1B- Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide

¹ Tratamento com meta terapêutica: remissão ou baixa atividade da doença (reavaliar periodicamente).

² A suspensão do tratamento pode se dar por eventos adversos intoleráveis ou por falha terapêutica (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve-se aguardar pelo menos 3 meses do tratamento vigente, não devendo ser trocada de linha ou etapa terapêutica em intervalo de tempo inferior.

³ Considerar o uso de MTX injetável nas combinações de terapias duplas ou triplas.

⁴ O tofacitinibe e o upadacitinibe podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros MMCDs (preferencialmente MTX). Baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX.

Observação: O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF, e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae.

7 FÁRMACOS

Os medicamentos incluídos neste Protocolo para o tratamento da artrite reumatoide são:

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg; suspensão oral de 50 mg/ml.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.

Glicocorticoides

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40mg/2mL
- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso) frascos de 40, 125, 500 ou 1.000mg

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Fosfato sódico de prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/ml.

Medicamentos modificadores do curso da doença – sintéticos

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 25 mg/ml.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfato de hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.
- Difosfato de cloroquina: comprimidos de 150 mg.

Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: solução injetável de 200 mg.
- Etanercepte: solução injetável de 25 e 50 mg.
- Infliximabe: pó para solução injetável de 100 mg/10 ml.
- Golimumabe: solução injetável de 50 mg.
- Abatacepte: pó para solução injetável de 250 mg e solução injetável de 125 mg/ml.
- Rituximabe: solução injetável de 10 mg/ml.
- Tocilizumabe: solução injetável de 20 mg/ml.

Medicamentos modificadores do curso da doença – inibidores da *Janus Associated Kinases (JAK)*

- Tofacitinibe: comprimidos de 5 mg.
- Baricitinibe: comprimidos de 2 e 4 mg.
- Upadacitinibe: comprimidos de 15 mg.

Imunossupressores

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml em frascos de 50 ml.
- Ciclofosfamida: frasco-ampola de 200 ou 1.000 mg*
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

* Aplicação por procedimento, de responsabilidade do serviço. O medicamento não é dispensado no âmbito da Assistência Farmacêutica.

A **Tabela 1C** resume a descrição dos fármacos por categorias.

Tabela 1C - Descrição das categorias dos medicamentos

Categoria de medicamentos	Descrições
MMCDs	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos: hidroxicloroquina, cloroquina, leflunomida, metotrexato ou sulfassalazina.
MMCDsae – baricitinibe, tofacitinibe ou upadacitinibe	Medicamento modificador do curso da doença sintético alvo-específico.
Monoterapia MMCDs	Frequentemente definida com o uso de monoterapia MTX, mas também pode ser LEF, SSZ, HCQ/cloroquina.
Terapia combinada dupla MMCDs	MTX + HCQ, MTX + SSZ, SSZ + HCQ ou combinações com LEF (LEF + MTX, LEF + HCQ, LEF + SSZ).
Terapia combinada tripla MMCDs	MTX + SSZ + HCQ.
MMCDbio	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos incluindo anti-TNF ou não anti-TNF.
Biológicos anti-TNF	Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe.
Biológicos não anti-TNF	Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe.
Glicocorticoides orais em doses baixas	≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente).
Glicocorticoides orais em doses altas	> 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia de prednisona (ou equivalente) com redução rápida da dose.
Glicocorticoide em curto prazo	< 3 meses de tratamento.
Glicocorticoide intravenoso	Metilprednisolona.
Imunossupressores	Azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE): naproxeno e ibuprofeno
Analgésicos	Paracetamol e dipirona.

HCQ, hidroxicloroquina; LEF, leflunomida; MTX, metotrexato; SSZ, sulfassalazina; TNF, fator de necrose tumoral.

Contraindicações

Prednisona, prednisolona, metilprednisolona (acetato) e metilprednisolona (succinato): hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento.

Naproxeno e Ibuprofeno: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; sangramento gastrointestinal não controlado; elevação de aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Metotrexato: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Sulfassalazina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; porfiria; tuberculose sem tratamento; hepatites B ou C agudas; artrite idiopática juvenil, forma sistêmica; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade.

Leflunomida: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Hidroxicloroquina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; retinopatia.

Cloroquina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; retinopatia.

Azatioprina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas.

Ciclosporina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.

Ciclofosfamida: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; cistite hemorrágica.

Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; neoplasias nos últimos 5 anos; insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV; doença neurológica desmielinizante, esclerose múltipla.

Abatacepte: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas, gestação e amamentação.

Rituximabe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; leucoencefalopatia multifocal progressiva; hepatites B ou C agudas.

Tocilizumabe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm³; contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm³; risco iminente de perfuração intestinal.

Baricitinibe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; infecção ativa, recorrente ou crônica; tuberculose ativa; infecção por herpes zoster e herpes simples ativa; hepatites B ou C agudas. Baricitinibe deve ser usado com cautela

em pacientes com fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), tais como idosos, obesidade, histórico de TVP/EP prévias ou pacientes que serão operados e ficarão imobilizados.

Tofacitinibe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas. É recomendada a avaliação dos pacientes quanto a fatores de risco para tromboembolismo venoso antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. Tofacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes nos quais os fatores de risco são identificados.

Upadacitinibe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; insuficiência hepática grave; infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas; infecção por herpes zoster; tuberculose ativa. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de upadacitinibe em pacientes: com infecção crônica ou recorrente; que foram expostos à tuberculose; com histórico de infecção grave ou oportunista; que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção. O upadacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Contraindicações de uso durante a gravidez e lactação

Os MMCDs (metotrexato e leflunomida) e o imunossupressor (ciclofosfamida) são contraindicados na gravidez e lactação. Já os MMCDs (hidroxicloroquina e sulfassalazina), MMCDbioanti-TNF (certolizumabe pegol, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), MMCDbio não anti-TNF (rituximabe e abatacepte), baricitinibe, tocilizumabe, tofacitinibe, upadacitinibe, imunossupressores (azatioprina e ciclosporina), glicocorticoides (prednisona e prednisolona), e AINE (naproxeno e ibuprofeno), não devem ser usados na gravidez e lactação, exceto sob orientação médica.

8 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os esquemas de administração dos fármacos usados no tratamento da AR encontram-se discriminados na **Tabela 1D**.

Tabela 1D - Medicamentos para o tratamento de AR

Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs)	Metotrexato (MTX)	VO ou IM	7,5–25 mg, 1x/semana.
	Hidroxicloroquina	VO	400 mg, 1x/dia.
	Cloroquina	VO	4mg/kg/dia
	Sulfassalazina	VO	500 mg, 1-3 g/dia.
	Leflunomida	VO	20 mg, 1x/dia.
MMCDs alvo-específico	Baricitinibe	VO	4 mg, 1x/dia. Redução de dose para 2 mg/dia para pacientes com idade acima de 75 anos, com insuficiência renal ou em pacientes com controle prolongado da atividade da doença e elegíveis para redução de dose.
	Tofacitinibe	VO	5 mg, 2x/dia.
	Upadacitinibe	VO	15 mg, 1x/dia.
Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)	Adalimumabe	SC	40 mg a cada 2 semanas.
	Certolizumabe pegol	SC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas.
	Etanercepte	SC	50 mg, 1x/semana
	Golimumabe	SC	50 mg, 1x/ a cada 4 semanas.
	Infliximabe	IV	3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6. Depois de manter a mesma dose, a cada 8 semanas.
Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	Rituximabe	IV	1.000 mg nos dias 0 e 14 (dose total de 2.000mg por ciclo). Após a administração inicial de duas doses de 1.000 mg cada, com intervalo de 14 dias, ciclos semelhantes podem ser repetidos a cada seis meses, totalizando 2000 mg por ciclo (mantendo-se 2.000 mg por ciclo com intervalo de 14 dias a cada dose de 1.000 mg). A manutenção com 1.000 mg pode ser considerada no cenário de boa resposta clínica. [†]

Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
	Tocilizumabe	IV	IV: 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg) 1x/ a cada 4 semanas.
	Abatacepte	IV ou SC	IV: 500 mg (pacientes com menos de 60 kg); 750 mg (entre 60 e 100 kg) e 1.000 mg (acima de 100 kg) nas semanas 0, 2 e 4. Após manter a mesma dose 1x/a cada 4 semanas. SC: 125 mg, 1x/semana.
Imunossupressores	Azatioprina	VO	Iniciar com 1 mg/kg/dia, 1 a 2x dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 g/kg/dia (dose máxima).
	Ciclofosfamida	IV	600 mg/m ² em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses.
	Ciclosporina	VO	Iniciar com 2,5 mg/kg/dia em duas administrações e aumentar de 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada 2 ou 3 meses. Em caso de falha terapêutica, aumentar até 4 mg/kg/dia.
Glicocorticoides	Prednisona	VO	Alta dose: > 60 mg/dia Baixa dose: ≤ 5 mg/dia
	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x/dia (usar a menor dose pelo menor tempo possível).
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3x/dia.

† Conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

9 MONITORAMENTO

O tratamento do paciente com AR deve ser multidisciplinar, incluindo promoção da saúde, reabilitação, controle de comorbidades e imunizações. É importante instruir e verificar com o paciente as condições de armazenamento e de administração dos medicamentos, em especial naqueles em uso de MMCDbio, os quais requerem refrigeração e uso parenteral. Mesmo os pacientes atendidos em serviços de atenção especializada devem ser também acompanhados na atenção primária à saúde (APS).

Antes do início do uso de MMCDbio e MMCDsae e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax e prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD)⁶⁰. O IGRA (interferon-Gamma Release assays) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame estabelecidos na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT \geq 5 mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de tuberculose. O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde⁶¹. Preconiza-se o início do uso de MMCDbio e MMCDsae após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com PT \geq 5 mm, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Pacientes que já foram tratados de ILTB (em qualquer momento da vida) não precisam se tratar novamente dessa condição; da mesma forma que os pacientes que já se submeteram ao tratamento completo de TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de MMCDbio e MMCDsae, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de TB. Pacientes com PT<5 mm necessitam repetir a PT anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB.

Revisões periódicas para a avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR⁶². Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados em intervalos menores (1 a 3 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade baixa de doença para AR de anos de evolução), podem ser considerados

intervalos maiores (6 a 12 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para a avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser observada, ou seja, os intervalos dos exames laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados. Em cada consulta é importante a avaliação sistemática da apresentação clínica do paciente. Nesse contexto, a atividade da AR pode ser medida por meio de índices combinados de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Essa avaliação rotineira permite a objetividade no acompanhamento da evolução do paciente.

Entre os eventos adversos mais comuns estão a anemia, leucopenia, trombocitopenia e disfunção renal e hepática, comum entre a maioria dos medicamentos, em especial os MMCDs. Dessa forma, sugere-se a realização de hemograma, creatinina sérica e aminotransferases/transaminases, conforme sugerido na **Tabela 1E**, devendo ser mais frequente no início do tratamento, quando ocorre a maioria dos eventos adversos. Pacientes que usarem MMCDbio ou MMCDsae devem ser avaliados quanto à presença de infecções graves ativas, insuficiência cardíaca moderada ou grave, esclerose múltipla, neurite óptica, hipersensibilidade prévia a MMCDbio, malignidade ou linfoma, imunodeficiência adquirida ou congênita. Contudo, a presença dessas comorbidades não é critério definitivo para contra-indicação de MMCDbio. Em relação ao MMCDsae, ele está associado a maior incidência de herpes zóster, devendo o paciente e a equipe assistente estarem atentos para o surgimento de lesões compatíveis.

Tabela 1E - Monitoramento laboratorial no uso de medicamentos para artrite reumatoide

Monitoramento laboratorial no uso de MMCD (hemograma, aminotransferases/transaminases, creatinina)*			
Intervalo de monitoramento baseado na duração da terapia			
	< 3 meses	3-6 meses	> 6 meses
Hidroxiquina/Cloroquina	Nenhum após avaliação inicial	Nenhum	Nenhum
Leflunomida	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
Metotrexato	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
Sulfassalazina	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
MMCDsae	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
MMCDbioanti-TNF	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
MMCDbio não anti-TNF	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas

*Monitoramento mais frequente nos 3 primeiros meses de terapia ou após aumento de dose. Pacientes com morbidades, exames anormais e múltiplas terapias podem requerer monitoramento mais frequente do que o apresentado nesta Tabela.

Podem ser necessárias redução de dose, interrupção do tratamento ou substituição de medicamento(s) frente a eventos adversos, podendo variar caso a caso, conforme o medicamento usado e a apresentação clínica do caso. Apesar de as condutas deverem ser individualizadas, no **Apêndice 1** são apresentadas particularidades do monitoramento de acordo com cada medicamento, além de condutas diante de eventos adversos. É importante salientar que é preferível a substituição do medicamento no caso de eventos adversos intoleráveis do que a sua manutenção com menor dose.

A AR é uma doença crônica e, em geral, seu tratamento é para a vida toda. Inexistem evidências sobre a melhor forma de interrupção de medicamentos para AR, em especial os MMCDbio. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 6 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual do MMCDbio ou do tofacitinibe, mantendo-se o uso de MMCDs. A retirada de medicamentos deve ser individualizada, compartilhada com o paciente e, preferencialmente, com o apoio de especialistas. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de dose inicial e de ajuste de doses e troca de medicamentos indicadas neste Protocolo. Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, as recomendações deste Protocolo voltam a ser aplicáveis.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

O tratamento de AR deve ser realizado em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento, que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, o médico responsável pelo tratamento deve ter experiência e ser treinado nessa atividade, devendo ser, preferencialmente, um reumatologista. Contudo, o tratamento com MTX pode ser iniciado na APS, em circunstâncias especiais em que há evidências sobre o diagnóstico, enquanto o paciente aguarda atendimento em serviços especializados. Os atendimentos correspondentes aos níveis de atenção estão sugeridos na **Tabela 1F**.

Tabela 1F - Níveis de atenção à saúde e encaminhamento para serviço especializado para pacientes com artrite reumatoide

Atenção Primária à Saúde (APS)	O médico da atenção primária pode iniciar o tratamento com MTX enquanto o paciente aguarda atendimento prioritário com o reumatologista. Entretanto, não é recomendado o início na APS no caso de pessoas com citopenia isolada (anemia, leucopenia ou trombocitopenias) ou bicitopenia; ou aminotransferases/transaminases acima do limite superior de normalidade; ou doença renal crônica (TFG entre 30 e 60 ml/min/1,73 m ²).
Atenção Especializada à Saúde	Em caso de falha da monoterapia inicial, sugere-se que a substituição do MMCDs por outro MMCDs em monoterapia ou associação de dois MMCDs seja feita no serviço especializado com experiência em acompanhamento de pacientes com AR. Sugere-se o encaminhamento para o serviço especializado em reumatologia dos pacientes com: diagnóstico de artrite reumatoide (estabelecido com pontuação ≥ 6 pelos critérios classificatórios); ou alta suspeita de artrite reumatoide, definida por presença de artrite (sinovite/edema identificado pelo médico) de três ou mais articulações associadas a rigidez matinal por mais de 30 minutos; ou teste do aperto (teste do <i>squeeze</i>) positivo.

Teste do squeeze: Teste com elevada sensibilidade para avaliar a dor de maneira mais objetiva, sendo referida após o examinador comprimir as articulações metacarpofalângianas ou metatarsofalângianas.

Fonte: TelessaúdeRS⁶³.

No início de tratamento e nas substituições terapêuticas, exceto em casos em que haja contraindicação, não há preferência por um MMCDbio frente a outro ou MMCDsae (baricitinibe, tofacitinibe ou upadacitinibe), uma vez que todos possuem efetividade clínica semelhante. A administração dos MMCDbio deverá ser procedida preferencialmente em centros de referência para aplicação, com vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos. A troca de um MMCDbio por outro MMCDbio em paciente que vem respondendo adequadamente à terapia deve ser realizada de acordo com o fluxo de tratamento deste PCDT.

A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

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

11 REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001.
2. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, Van Den Bos GAM. Comorbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: Effect on Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol*. 2004;
3. Ledingham J, Snowden N, Ide Z. Diagnosis and early management of inflammatory arthritis. *BMJ*. 2017;
4. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2011.
5. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, et al. [Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective]. *Gac Med Mex*. 2008;144(3):225–31.
6. Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Hernández-Garduño A, Rivera FC, et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;
8. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;
9. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005.
10. Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol*. 2015;
11. Knevel R, Huizinga TWJ, Kurreeman F. Genomic Influences on Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017.
12. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;
13. De Azevedo ABC, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Heal*. 2008;
14. Nell VPK, Machold KP, Eberl 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 early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;
15. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: The earlier the better to prevent joint

- damage. *RMD Open*. 2015.
16. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Ministério da Saúde. 2016.
 17. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). 2019; Available from: <http://gradeworkinggroup.org/#>
 18. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;
 19. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;
 20. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). 2019; Available from: <https://grade.pro.org/>
 21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;
 22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010.
 23. Venables PJ. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*. 2019;
 24. Matteson EL DJ. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate [Internet]*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>
 25. Currier BL CJ. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis. *UpToDate [Internet]*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-subluxation-in-rheumatoid-arthritis>
 26. Teh J, Østergaard M. What the Rheumatologist Is Looking for and What the Radiologist Should Know in Imaging for Rheumatoid Arthritis. *Radiologic Clinics of North America*. 2017.
 27. Van der Heijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: Overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;
 28. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;
 29. JF MN. Livro da Sociedade de Reumatologia. Barueri, São Paulo: Manole; 2018.
 30. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Feb;4:18001.
 31. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
 32. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Portaria Conjunta nº 5, de 16 de março de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil. 2020; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/Portaria_Conjunta_SCTIE_SAES_05_2020.pdf. (Revogada.)
 33. da Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;
 34. Vliet Vlieland TPM, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):259-64.
 35. Silva KN, Mizusaki Imoto A, Almeida GJ, Atallah ÁN, Peccin MS, Fernandes Moça Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;
 36. Forestier R, André-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: Clinical practice guidelines. *Jt Bone Spine*. 2009;
 37. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;
 38. Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine, Supplement*. 2004.
 39. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker HJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;
 40. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, Ernst E, Lewith G, Macpherson H, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: Rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;
 41. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJM. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: A Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;
 42. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJM. Exercise therapy in juvenile idiopathic

- arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.
43. Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005;
 44. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2012;
 45. J W. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004;
 46. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res*. 2010;
 47. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van den Ende E. Home-based exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(2). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007829>
 48. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende ECHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Oct;2009(4):CD006853.
 49. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2009.
 50. Conn VS, Hafdahl AR, Mehr DR. Interventions to increase physical activity among healthy adults: meta-analysis of outcomes. *Am J Public Health*. 2011;
 51. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vlieland TPMV. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology*. 2011;
 52. Greene B, Lim SS. The role of physical therapy in management of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 2003.
 53. Brosseau L, Yonge K, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;
 54. Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Tugwell P, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;
 55. Casimiro L, Brosseau L, Welch V, Milne S, Judd M, Wells GA, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;
 56. Knittle K, Maes S, De Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: Examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res*. 2010;
 57. Dissanayake RK, Bertouch J V. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010.
 58. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
 59. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;
 60. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Apr;53(2):158–83.
 61. Brasil. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2019.
 62. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2010.
 63. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. TelessaúdeRE. Available from: <https://www.ufrgs.br/telessauders/nossos-servicos/teleconsultoria/regulasus/>

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Abatacepte, adalimumabe, azatioprina, baricitinibe, certolizumabe pegol, ciclofosfamida, ciclosporina, cloroquina, etanercepte, golimumabe, hidroxiclороquina, ibuprofeno, infliximabe, leflunomida, metilprednisolona, metotrexato, naproxeno, prednisolona, prednisona, rituximabe, sulfassalazina, tocilizumabe, tofacitinibe e upadacitinibe.

Eu, _____ (nome do(a) responsável), responsável legal pelo paciente _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de abatacepte, adalimumabe, azatioprina, baricitinibe, certolizumabe pegol, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, etanercepte, golimumabe, hidroxiclороquina, ibuprofeno, infliximabe, leflunomida, metilprednisolona, metotrexato, naproxeno, prednisolona, prednisona, rituximabe, sulfassalazina, tocilizumabe e tofacitinibe indicados para o tratamento da artrite reumatoide.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico -----
----- (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:- prevenção das complicações da doença;

- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- os riscos na gestação e na amamentação já são conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e sulfassalazina (no primeiro trimestre);
- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): baricitinibe, cloroquina, hidroxiclороquina, ciclosporina, metilprednisolona, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, tofacitinibe e naproxeno (este último, nos primeiro e segundo trimestres de gestação);
- medicamentos classificados na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos) sulfassalazina (no terceiro trimestre de gestação), ciclofosfamida e azatioprina. Naproxeno e demais antiinflamatórios não esteroidais também se apresentam nesta categoria quando utilizados no terceiro trimestre de gestação ou próximo ao parto;
- medicamentos classificados na gestação como categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente mostraram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais benefícios, sendo contraindicados na gestação): leflunomida, e metotrexato;
- eventos adversos do ibuprofeno: cólicas abdominais, gastralgia ou desconforto gástrico, indigestão, náusea ou vômito. Sangramento gastrointestinal com ou sem ulceração, assim como o aparecimento de erupções cutâneas;
- eventos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;
- eventos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- eventos adversos de hidroxiclороquina: distúrbios visuais com visão borrada e fotofobia, edema macular, pigmentação anormal, retinopatia, atrofia do disco óptico, escotomas, diminuição da acuidade visual e nistagmo; outras reações: problemas emocionais, dores de cabeça, tonturas, movimentos involuntários, cansaço, branqueamento e queda de cabelos, mudanças da cor da pele e alergias leves a graves, náusea, vômitos, perda de apetite, desconforto abdominal, diarreia, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), parada na produção de células brancas pela medula óssea (agranulocitose), diminuição de células brancas do sangue e de plaquetas, destruição das células do sangue (hemólise); reações raras: miopatia, paralisia, zumbido e surdez;
- eventos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, aumento da sensibilidade aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos

vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas;

- eventos adversos da ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicéridios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia (aumento das mamas no homem);

- eventos adversos da metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito;

- eventos adversos da prednisona e da prednisolona: aumento do apetite, úlcera gástrica com possível perfuração e sangramento, inflamação do pâncreas, cansaço, insônia, catarata, aumento da pressão dentro do olho, glaucoma, olhos inchados, aumento da ocorrência de infecção do olhos por fungos e vírus. Pode surgir também diabetes e aumento dos valores de colesterol;

- eventos adversos do metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- eventos adversos de adalimumabe, etanercepte e infliximabe: reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- eventos adversos de abatacepte: reações no local da aplicação da injeção ou reações alérgicas durante ou após a infusão, dor de cabeça, nasofaringite, enjoos e risco aumentado a uma variedade de infecções, como herpes-zóster, infecção urinária, gripe, pneumonia, bronquite e infecção localizada. A tuberculose pode ser reativada ou iniciada com o uso do medicamento e aumento de risco para alguns tipos de câncer (abatacepte). O vírus da hepatite B pode ser reativado (abatacepte);

- eventos adversos do certolizumabe pegol: Infecção bacteriana (incluindo tuberculose (pulmonar, extrapulmonar e disseminada) e abscessos), infecções virais (incluindo herpes, papilomavirus, influenza), desordens eosinofílicas, leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia), dor de cabeça (incluindo enxaqueca), anormalidade sensorial, náusea e vômito, hepatite (incluindo aumento das enzimas hepáticas), pirexia, dor (em qualquer local), astenia, prurido (em qualquer local), reação no local de injeção;

- eventos adversos do difosfato de cloroquina: cardiomiopatia; hipotensão; alteração eletrocardiográfica, como inversão ou depressão da onda T com alargamento do complexo QRS; eritema multiforme; anemia hemolítica (pode ocorrer em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); neutropenia; pancitopenia; trombocitopenia; agranulocitose reversível;

- eventos adversos do golimumabe: infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas, reativação do vírus da hepatite B, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia;

- eventos adversos da leflunomida: diarreia, náusea, vômitos, anorexia, distúrbios da mucosa bucal (por exemplo: estomatite aftosa, ulcerações na boca), dor abdominal, elevação dos parâmetros laboratoriais hepáticos (por exemplo: transaminases, menos frequentemente gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina), colite incluindo colite microscópica; elevação da pressão sanguínea. Leucopenia com contagem de leucócitos $> 2 \times 10^9/L$ ($>2 \text{ g/L}$); anemia, trombocitopenia com contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ ($<100 \text{ g/L}$). Cefaleia, vertigem e parestesia; distúrbios do paladar e ansiedade. Reações alérgicas leves (incluindo exantema maculopapular e outros), prurido, eczema, pele ressecada, aumento da perda de cabelo. Urticária; perda de peso e astenia; hipopotassemia;

- eventos adversos do rituximabe: infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário; bronquite, sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta; neutropenia; reações relacionadas à infusão (hipertensão, náusea, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação na garganta, rubor quente, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema; edema generalizado, broncoespasmo, sibilo, edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide); hipercolesterolemia; cefaleia; parestesia; enxaqueca, tontura, ciática; alopecia; depressão, ansiedade; dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera bucal, dor abdominal superior; artralgia/dor; musculoesquelética, osteoartrite, bursite; níveis reduzidos de IgM; níveis reduzidos de IgG. Foi observada a ocorrência de condições cardíacas isquêmicas preexistentes que se tornam sintomáticas, como angina pectoris, bem como fibrilação e flutter atrial. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia deverão ser monitorados atentamente;

- eventos adversos do tocilizumabe: reações no local da aplicação da injeção e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, falta de ar, feridas na boca, aftas, dor abdominal e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e herpes zoster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicéridios);

- eventos adversos do baricitinibe: aumento da taxa de infecções, neutropenia, linfopenia, reativação viral, diminuições dos níveis de hemoglobina, aumentos nos parâmetros de lipídeos, aumento de aminotransferases/transaminases, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, perfuração gastrointestinal. O perfil de segurança em longo prazo do baricitinibe ainda não está bem estabelecido;

- eventos adversos do tofacitinibe: aumento da taxa de infecções, reativação viral, trombose venosa profunda, malignidade e distúrbio linfoproliferativo, perfurações gastrintestinais, hipersensibilidade, linfopenia, neutropenia, diminuição dos níveis de hemoglobina, aumento nos parâmetros lipídicos, elevação das enzimas hepáticas. O perfil de segurança em longo prazo do tofacitinibe ainda não está bem estabelecido;

- eventos adversos do upadacitinibe: aumento da taxa de infecções; reativação viral; neutropenia; linfopenia; anemia; aumentos nos parâmetros lipídicos; elevações de enzimas hepáticas; tromboembolismo venoso. O perfil de segurança em longo prazo do upadacitinibe ainda não está bem estabelecido;

- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado; - medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; e

- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistência do uso do(s) medicamento(s).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

<input type="checkbox"/> abatacepte	<input type="checkbox"/> etanercepte	<input type="checkbox"/> naproxeno
<input type="checkbox"/> adalimumabe	<input type="checkbox"/> golimumabe	<input type="checkbox"/> prednisolona
<input type="checkbox"/> azatioprina	<input type="checkbox"/> hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/> prednisona
<input type="checkbox"/> baricitinibe	<input type="checkbox"/> ibuprofeno	<input type="checkbox"/> rituximabe
<input type="checkbox"/> certolizumabe pegol	<input type="checkbox"/> infliximabe	<input type="checkbox"/> sulfassalazina
<input type="checkbox"/> ciclofosfamida	<input type="checkbox"/> leflunomida	<input type="checkbox"/> tocilizumabe
<input type="checkbox"/> ciclosporina	<input type="checkbox"/> metilprednisolona	<input type="checkbox"/> tofacitinibe
<input type="checkbox"/> cloroquina	<input type="checkbox"/> metotrexato	<input type="checkbox"/> upadacitinibe

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
Assinatura e carimbo do médico Data:			

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

NOTA 3 - A administração intravenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

ANEXO 2

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

1. INTRODUÇÃO

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a denominação escolhida pela Liga Internacional de Associações de Reumatologia (*International League of Associations for Rheumatology - ILAR*) para definir um grupo heterogêneo de doenças autoimunes caracterizadas pela presença de artrite crônica (com duração maior do que seis semanas), de origem desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos de idade. Esta classificação, proposta no fim do século XX e início do século XXI (1), teve como objetivo principal organizar as diferentes formas de apresentação das doenças que cursam com artrite crônica na infância, facilitando a execução e interpretação de pesquisas básicas e clínicas (2). Atualmente, esta classificação está passando por um processo de revisão pela *Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)*. Esta proposta perpassa desde a definição da doença, com sugestão de início de manifestação dos sintomas até 18 anos, até os diferentes subtipos de AIJ. Com base em critérios clínicos e laboratoriais, o grupo busca identificar grupos clinicamente homogêneos e diferenciar formas de artrite crônica observadas em crianças de doenças em população adulta com manifestação durante a infância. A proposta inicial está, no momento, passando por um processo de validação em uma coorte de pacientes com AIJ (2).

A etiologia da AIJ não é conhecida, mas provavelmente é multifatorial. O processo patológico é a inflamação crônica, na qual os sistemas de imunidade inata e adaptativa exercem um relevante papel. Dependendo do subtipo de AIJ, os mecanismos diferem, como pode ser observado pela presença ou não de auto anticorpos, fator reumatoide, associação com diferentes tipos de antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), sexo e faixas etárias (3).

A AIJ é a doença reumática crônica mais comum em crianças. Inexistem estudos epidemiológicos no Brasil, mas estima-se que seja tão frequente como na Europa e Estados Unidos, onde os dados mostram uma incidência entre 2 a 20/100.000 casos/ano e prevalência em torno de 16 a 150/100.000 (4).

A AIJ clínica acomete pacientes de qualquer etnia, embora não existam dados fidedignos sobre as diferenças étnicas. Uma distribuição bimodal para a idade de início indica um pico em crianças com menos de cinco anos e outro no grupo de 10 a 16 anos de idade. Em análise global de todos os subtipos, o sexo feminino se mostrou mais acometido que o masculino, mas ao analisar os subtipos não houve diferença de acometimento por sexo na artrite sistêmica, enquanto na artrite relacionada a entesite o sexo masculino predominou (1).

A frequência de cada subtipo varia nas diferentes populações, e o **Quadro 2A** mostra os percentuais aproximados.

Quadro 2A - Frequências de cada um dos subtipos de AIJ (1)

Subtipos	Subtipos da AIJ	Frequência aproximada
1	Artrite sistêmica	15%
2	AIJ poliarticular com fator reumatoide negativo	17%
3	AIJ poliarticular com fator reumatoide positivo	3%
4	AIJ oligoarticular	50%
5	Artrite relacionada à entesite	15%
6	Artrite psoriaca	5%
7	Artrite indiferenciada	5%

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da artrite idiopática juvenil. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 5**.

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

A classificação da ILAR (1997/2004) subdivide a AIJ em subtipos bem definidos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão observados no início da doença e um sétimo grupo, chamado de artrite indiferenciada, por não atender todos os critérios de

um subtipo ou preencher critérios para mais de um subtipo (1). Os critérios de inclusão se encontram no **Quadro 2B**. Os critérios de exclusão aplicáveis a cada subgrupo se encontram detalhados no **Quadro 2C**.

Quadro 1B - critérios de inclusão e exclusão na classificação dos subtipos de AIJ (1)

Subtipo de AIJ	Crítérios de inclusão	Crítérios de Exclusão*
Sistêmico	1. Artrite 2. Febre (> 15 dias, documentada por pelo menos 3 dias na semana) 3. Mais outra manifestação extra-articular: <i>rash</i> , serosite, hepatomegalia, esplenomegalia, linfonodomegalia generalizada	1, 2, 3, 4
AIJ oligoarticular	1. Uma a 4 articulações com artrite nos 6 primeiros meses de doença	1, 2, 3, 4, 5
AIJ poliarticular FR positivo	1. Mais de 4 articulações acometidas nos primeiros 6 meses de doença 2. Fator reumatoide positivo em 2 testes com intervalo de 3 ou mais meses	1, 2, 3, 5
AIJ poliarticular FR negativo	1. Mais de 4 articulações nos primeiros 6 meses (grandes e pequenas articulações) 2. Fator reumatoide negativo	1, 2, 3, 4, 5
Artrite psoriásica	1. Artrite e Psoríase Ou 2. Artrite e 2 dos seguintes: dactilite, alteração ungueal (pequenas depressões puntiformes nas unhas ou onicólise), parente do primeiro grau com psoríase	2, 3, 4, 5
Artrite relacionada a entesite	1. Artrite e entesite Ou 2. Artrite ou entesite + 2 dos seguintes: HLA B27 positivo, dor lombosacra inflamatória ou dor a dígito-pressão de sacroilíacas, início da artrite no sexo masculino, pacientes com mais de 6 anos, uveíte anterior aguda, parente de 1º grau com doença ligada ao HLAB27: espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, doença intestinal inflamatória com sacroiliíte, artrite reativa, uveíte anterior aguda.	1, 3, 4, 5
Artrite indiferenciada	1. Pacientes que não preenchem critérios de inclusão de nenhum dos 6 subtipos. Ou 2. Pacientes que preenchem critérios para mais de um dos 6 subtipos	

* Listados no Quadro 2C.

Quadro 2C - Critérios de exclusão dos subtipos de AIJ segundo a ILAR (1)

1. Psoríase ou história de psoríase em paciente ou parente de 1º grau
2. Artrite com início em paciente com mais de seis anos, do sexo masculino e presença de HLA-B27
3. Espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, sacroiliíte com artrite inflamatória intestinal, síndrome de artrite reativa, uveíte anterior aguda ou história de uma dessas doenças em um parente de 1º grau
4. Presença de fator reumatoide IgM em duas ocasiões, com intervalo superior a 3 meses
5. Presença de artrite sistêmica no paciente

A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) atual não utiliza a nomenclatura da ILAR (**Quadro 2D**), mas é a utilizada nos Sistemas de Informação em Saúde.

Quadro 2D – A artrite idiopática juvenil na CID-10

M08.0	Artrite reumatoide juvenil
M08.1	Espondilite anquilosante juvenil
M08.2	Artrite juvenil com início sistêmico
M08.3	AIJ poliarticular juvenil
M08.4	Artrite juvenil pauciarticular (ou oligoarticular)
M08.8	Outras artrites juvenis
M08.9	Artrite juvenil não especificada

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e a condução do tratamento adequado são essenciais para o rápido controle da inflamação, permitindo uma boa qualidade de vida e prevenção de sequelas (3).

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A identificação da artrite é feita em bases clínicas ao se perceber o aumento de volume articular ou a presença de dois sinais inflamatórios, tais como dor à palpação ou dor com limitação de movimentos (5).

A duração da artrite superior a seis semanas permite defini-la como artrite crônica, como é o caso da AIJ, separando-a de artrites agudas (menos de seis semanas de duração), como geralmente é observado nas artrites associadas a infecções (1).

Os pacientes com artrite crônica devem ser encaminhados a um especialista que fará o diagnóstico diferencial entre AIJ e outras doenças que cursam com sintomas articulares, tais como as doenças difusas do tecido conjuntivo, dores de origem mecânica, infecciosa ou neoplásica e síndromes de amplificação dolorosa. É importante estabelecer precocemente o diagnóstico, pois o tratamento adequado melhorará o prognóstico e diminuirá as chances de dano articular e prejuízo da função.

O exame físico deve considerar as manifestações articulares e extra-articulares. O exame músculo-esquelético permite detectar a presença de artrite ativa, artrite inativa, mas com limitação de movimento, representando seqüela articular e artrite inativa e sem sequelas. As manifestações extra-articulares dependem do subtipo de AIJ e incluem principalmente: psoríase, uveíte anterior, febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada.

3.1.1. CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS

AIJ sistêmica

O subtipo de início sistêmico é o mais grave e apresenta características que lembram as doenças autoinflamatórias, com grande participação do sistema de imunidade inata. No início da doença, predominam a febre e outras manifestações sistêmicas e, em cerca de 10% dos pacientes, a artrite terá início tardio, surgindo após algumas semanas ou meses das manifestações sistêmicas (1).

Este subtipo apresenta maiores possibilidades de complicações fatais, como a síndrome de ativação macrofágica (SAM), que ocorre em 10% dos casos (1). O tratamento é diferente e deve ser instituído rapidamente. Clinicamente se caracteriza por febre geralmente persistente, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central, sintomas hemorrágicos e, laboratorialmente, por queda da velocidade de hemossedimentação, citopenia, hipofibrinogenemia e aumento da ferritina, enzimas hepáticas, desidrogenase láctica, D-dímeros, triglicérides e prolongamento do tempo de protrombina e do tempo parcial da tromboplastina. Observa-se aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF α (6-8). A SAM é uma complicação que evolui rapidamente, e o paciente pode não apresentar os critérios diagnósticos no início. É necessário que o paciente seja acompanhado com exames frequentes para que o tratamento correto seja realizado a tempo, pois trata-se de uma complicação grave que pode ser fatal em 6%-8% dos casos.

AIJ oligoarticular

A AIJ oligoarticular se caracteriza pela presença de artrite em uma a quatro articulações, nos primeiros seis meses de doença. Se após este período o número de articulações acometidas ultrapassar cinco, será denominada como AIJ oligoarticular estendida; se permanecer com menos de cinco articulações, será denominada de AIJ oligoarticular persistente (1).

A AIJ oligoarticular é o subtipo mais comum e benigno, compreendendo 50% dos casos de AIJ, tendo predomínio em crianças pré-escolares e no sexo feminino (1).

A principal complicação extra-articular deste subtipo de AIJ é a Uveíte Anterior Crônica (UAC), uma condição assintomática, que pode levar a cegueira se não diagnosticada e tratada adequadamente (1).

AIJ poliarticular com fator reumatoide positivo

A AIJ poliarticular é definida pela presença de artrite em cinco ou mais articulações, nos primeiros seis meses da doença. Os casos que cursam com AIJ poliarticular e fator reumatoide (FR) positivo têm as mesmas características clínicas, laboratoriais e associações genéticas da artrite reumatoide de adultos. Para classificação desse subtipo de AIJ se faz necessário que o FR tenha resultado positivo em duas análises, com intervalo mínimo de três meses (1).

AIJ poliarticular com fator reumatoide negativo

A AIJ poliarticular com FR negativo acomete cinco ou mais articulações e pode evoluir como uma forma exacerbada e mais grave da AIJ oligoarticular, inclusive com risco de UAC (1).

Artrite Relacionada a Entesite

A artrite relacionada a entesite é o subtipo que tem forte associação com o antígeno HLA B27 e pode evoluir como uma espondiloartrite. O diagnóstico é feito na presença de artrite associada a entesite ou, na falta de um deles, seria necessário detectar mais dois dos seguintes critérios (1):

- HLA B27 positivo;
- dor lombo-sacra inflamatória ou dor a digito-pressão de sacroilíacas;
- início da artrite no sexo masculino;
- pacientes com mais de seis anos;
- uveíte anterior aguda;
- parente de primeiro grau com doença associada ao HLAB27 tais como: espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, doença intestinal inflamatória com sacroilíte, artrite reativa, uveíte anterior aguda.

Artrite Psoriaca

A artrite psoriaca é rara e pode ser diagnosticada na presença de artrite e psoríase, mas também na ausência de psoríase, se o paciente apresentar, além da artrite, duas das três outras características que costumam estar presentes na artrite psoriaca: dactilite, alterações ungueais típicas da psoríase e um parente de primeiro grau com psoríase (1).

Artrite Indiferenciada

O termo “artrite indiferenciada” é reservado para os pacientes com quadros incompletos que não preenchem os critérios de inclusão para nenhum dos seis subtipos descritos acima, assim como para aqueles que apresentam características de mais de um dos subtipos (1).

3.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais para o diagnóstico de AIJ incluem basicamente o hemograma e testes que avaliam a presença de inflamação, como a determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e a dosagem de proteína C reativa (PCR).

Os testes imunológicos como a determinação de fator reumatoide (FR) e a detecção do HLA B27 ajudam na separação de subtipos de AIJ e a identificação de fator antinuclear (FAN), na avaliação do risco de uveíte.

3.3. EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem podem confirmar a presença de artrite, mas geralmente não são necessários.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de qualquer idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil (códigos da CID-10: M08.0, M08.1, M08.2, M08.3, M08.4, M08.8 e M08.9), seja em forma de início recente ou estabelecida, independentemente da atividade da doença.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos para o uso de algum medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que, respectivamente, se enquadrarem na condição de contraindicação absoluta.

6. TRATAMENTO

A conduta terapêutica orientada para um alvo (“treat to target”) adotada na Artrite Reumatoide também tem sido usada na AIJ. Basicamente consiste em estabelecer um alvo, utilizar instrumentos de avaliação capazes de medir a resposta terapêutica e estabelecer um fluxograma de tratamento. O tratamento ideal deve ser precoce e individualizado, isto é, centrado nas necessidades de cada paciente. É importante que as decisões sobre o tratamento sejam decisões compartilhadas entre o médico e a família ou o paciente com capacidade de compreender e tomar decisões, o que certamente aumentará a adesão ao tratamento (9,10).

Os alvos são estabelecidos de acordo com o tempo de tratamento e avaliados a cada consulta programada com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e adesão ao tratamento, permitindo ajustes de doses de acordo com as necessidades do paciente. Nestas consultas são empregados diferentes instrumentos de avaliação, que consideram as manifestações articulares, extra-articulares, exames laboratoriais e as percepções do médico, do paciente e dos familiares. A meta final será a remissão completa e sustentada da doença, prevenindo sequelas e melhorando a qualidade de vida. Em caso de AIJ sistêmica, espera-se que, além da remissão clínica e laboratorial, o paciente não esteja mais usando glicocorticoide (9,10).

6.1. Tratamento não medicamentoso

A equipe deve estar atenta não só ao tratamento medicamentoso, mas também às condições psicossociais da criança e da família, pois pode ser necessário indicar um atendimento psicológico (4). A criança deve frequentar a escola e praticar esportes frequentemente. Deve ainda ser orientada sobre a importância de manter uma dieta saudável, para se prevenir contra a obesidade induzida pelo glicocorticoide e pela inatividade e contra a osteoporose, por isso, também deve ser orientada sobre o controle da necessidade diária de cálcio e vitamina D.

Fisioterapia e terapia ocupacional podem ser necessárias durante alguma fase do tratamento. Atendimento odontológico também pode ser necessário, principalmente nos casos de acometimento das articulações temporomandibulares. Atualmente, com as novas modalidades de tratamento, raramente serão necessárias cirurgias ortopédicas.

6.2. Tratamento medicamentoso

A escolha do medicamento deve resultar de uma decisão compartilhada entre o médico, a família e o paciente com capacidade de compreender e tomar decisões, que devem ser esclarecidos sobre o curso e prognóstico da doença, a eficácia dos medicamentos usados durante o tratamento e as medidas de segurança para evitar efeitos adversos. Deverão ser fornecidas informações sobre as vantagens e desvantagens de cada medicamento disponível, a necessidade de se adaptar o tratamento à idade da criança e ao subtipo de AIJ, a via de administração do fármaco, e a frequência das doses, portanto, é necessário esclarecer todas as dúvidas relacionadas ao tratamento (4).

Os medicamentos foram selecionados de acordo com o subtipo de AIJ. Incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides sistêmicos e de uso tópico ocular ou intra-articular, Medicamentos Modificadores do Curso de Doença (MMCD) sintéticos (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida e ciclosporina) e MMCD biológicos (anti-TNF alfa: etanercepte, adalimumabe e infliximabe; anti-IL6: tocilizumabe e CTLA4-Ig: abatacepte).

6.2.1. Fármacos

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Os AINE não modificam o curso da doença e são usados como medicação sintomática. Os AINE aprovados e mais comumente usados em pediatria são o naproxeno e o ibuprofeno. No SUS apenas o ibuprofeno é disponível em formulação líquida, sendo indicado para crianças de baixa idade. É opcional a associação de inibidor de bomba de prótons como o omeprazol para reduzir efeitos adversos gástricos. Não se recomenda usar AINE como monoterapia por mais de 2 meses.

Glicocorticoide por via sistêmica

A administração de glicocorticoide por via sistêmica, em altas doses, sob a forma oral ou de pulsoterapia endovenosa, deve ser reservada apenas para o controle das manifestações extra-articulares da artrite sistêmica (febre alta que não responde aos AINE, anemia grave, miocardite ou pericardite) e complicações como a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) (11-13). Apesar do rápido

efeito anti-inflamatório e imunossupressor, os glicocorticoides não devem ser mantidos por longos períodos devido aos seus graves efeitos adversos (11-14).

Uma indicação excepcional de glicocorticoide por via sistêmica, apenas por curto período (menos de 3 meses), seria em casos graves de AIJ poliarticular que não podem aguardar algumas semanas pelo efeito dos MMCD. Nestes casos, enquanto se aguarda o efeito terapêutico de um MMCD iniciado recentemente, um curto período de prednisona ou prednisolona em dose baixa (0,2- 0,5 mg/kg/dia) pode ser considerado (15).

Glicocorticoide intra-articular (G CIA)

A aplicação de glicocorticoide intra-articular é uma forma especial de dose alta (de ação local) muito empregada na AIJ. É bastante eficaz na maioria dos casos, proporcionando alívio rápido dos sintomas, principalmente na AIJ oligoarticular, evitando-se o uso de terapia sistêmica. Múltiplas infiltrações podem ser feitas em um só dia, geralmente com sedação ou anestesia em crianças pequenas. As principais complicações do uso desta via são o aparecimento de atrofia do tecido subcutâneo, calcificações periarticulares, sinovite induzida por cristais e artrite séptica (14,15).

Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

Antes do início do uso dos imunomoduladores, devem-se excluir infecções graves como hepatites, HIV/Aids e tuberculose (ativa e latente), com o objetivo de adequado planejamento terapêutico e tratamento destes agravos, caso possível, antes de iniciar o mesmo. Em caso de tuberculose, ativa ou latente, devem ser seguidas as orientações do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (16). A cobertura vacinal deve ser atualizada antes do início do tratamento, para crianças e adultos (17).

Podem ser utilizados MMCD de origem sintética (MMCDs) ou biológica (MMCDb), e a escolha é feita de acordo com a idade do paciente, o subtipo de AIJ e resposta aos diferentes esquemas de tratamento. Em geral, inicia-se com um MMCDs e, em caso de falha terapêutica ou resposta incompleta, preconiza-se o uso de MMCDb. Duas exceções são a AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas e a artrite relacionada a entesite com sacroilíte, nas quais os biológicos poderão ser prescritos antes dos sintéticos, respeitando as faixas etárias indicadas na informação técnica do medicamento. Os MMCDb recomendados para cada subtipo encontram-se no **Quadro 2E**.

Quadro 2E - Classe medicamentosa recomendada de acordo com o subtipo de AIJ (18)

Subtipo	Classe medicamentosa recomendada	Medicamentos
AIJ Sistêmica	Preferencialmente anti-IL6	Tocilizumabe.
AIJ sistêmica com predomínio de poliartrite e sem manifestações sistêmicas	Anti-TNF- α e CTLA4-Ig	Etanercepte, adalimumabe, infliximabe, abatacepte.
Artrite relacionada à entesite	Anti-TNF- α	Etanercepte, adalimumabe, infliximabe.
Artrite psoríaca	Anti-TNF- α , CTLA4-Ig, anti-IL6	Etanercepte, adalimumabe, infliximabe, abatacepte.
AIJ oligoarticular e poliarticular	Anti-TNF- α , CTLA4-Ig, anti-IL6	Etanercepte, adalimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe.

É oportuno mencionar que antes do início do uso de MMCDb e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb). Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax e prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD). O IGRa (*interferon-Gamma Release assays*) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame estabelecidos na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com $PT \geq 5$ mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de tuberculose. O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de MMCDb após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com $PT \geq 5$ mm, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida), bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de MMDCb, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de TB. Pacientes com $PT < 5$ mm necessitam repetir a PT anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB.

6.2.2. Fluxogramas de Tratamento

Para cada subtipo de AIJ, os tratamentos preconizados devem seguir os fluxogramas específicos.

AIJ oligoarticular

Preconiza-se iniciar o tratamento com AINE ou glicocorticoide intra-articular. Contudo, em casos de contratura, inicia-se com glicocorticoide intra-articular, que apresenta efeito rápido e prolongado. O uso de AINE deve ser considerado em pacientes com função articular preservada, sem contraturas, ou na fase inicial de investigação do diagnóstico. Nas avaliações seguintes, se a artrite persistir, ou se o paciente já apresenta contratura, pode-se considerar a injeção de glicocorticoide intra-articular (GC IA) que poderá ser repetida, no máximo, três vezes durante o ano, com intervalo mínimo de quatro meses entre as infiltrações (19,20).

O uso de MMCDs na AIJ oligoarticular é indicado em casos de duração do efeito do glicocorticoide intra-articular inferior a seis meses, presença de doença grave e erosiva, acometimento de novas articulações ou de articulações de mau prognóstico, tais como, coluna cervical, punhos e tornozelos. Os casos que evoluem como AIJ oligoarticular estendida devem receber tratamento semelhante ao da AIJ poliarticular (**Figura 2A**).

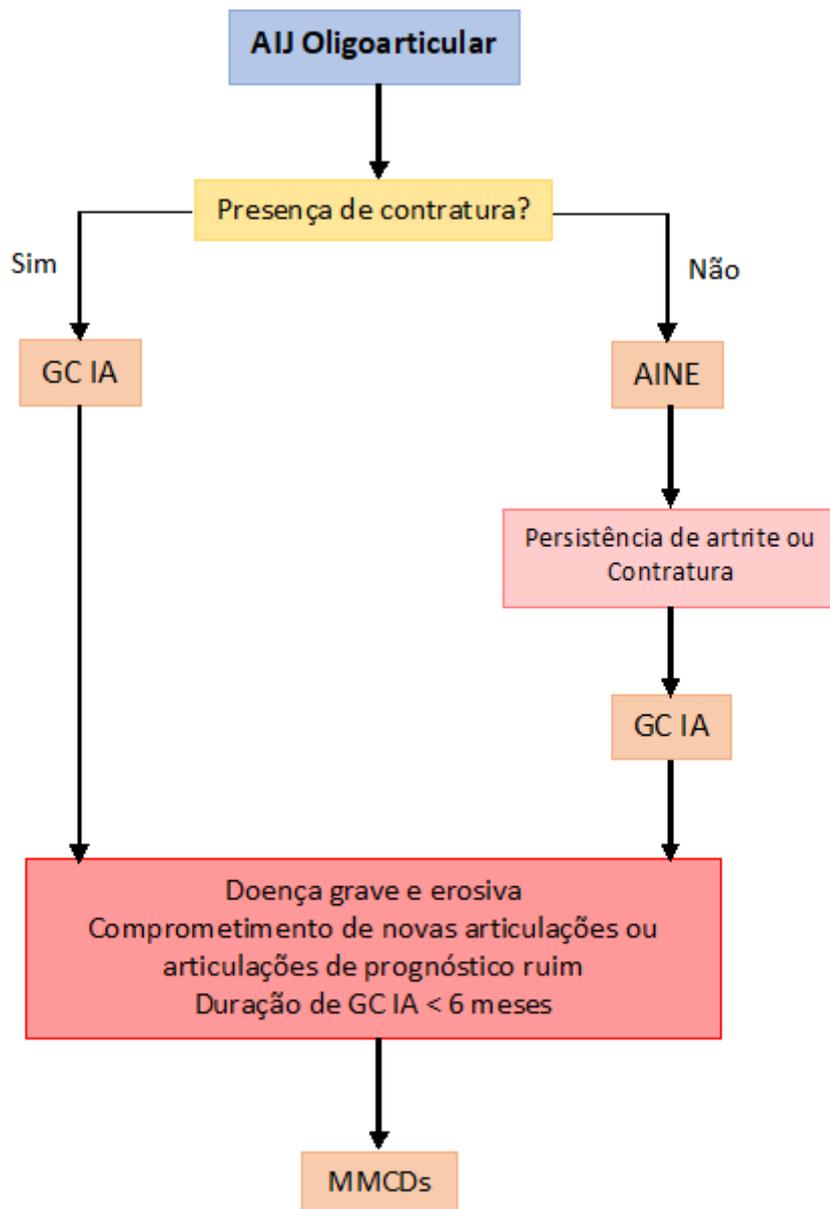


Figura 2A - Fluxograma para pacientes com AIJ oligoarticular

[AINE: anti-inflamatório não esteroideal, GC IA: glicocorticoide intra-articular, MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético.]

AIJ poliarticular

O tratamento com AINE ou glicocorticoide intra-articular pode ser iniciado com a suspeita de AIJ poliarticular. Entretanto, uma vez confirmado o diagnóstico, o metotrexato (MTX) deve ser iniciado. O MTX deve ser introduzido na dose de 15 mg/m², associado ao uso de ácido fólico (ou folínico). O AINE pode ser empregado para alívio dos sintomas, mas nunca deverá ser usado como monoterapia e nem por tempo prolongado.

Corticosteroide em baixas doses pode ajudar a controlar a inflamação no período inicial do tratamento, enquanto os MMCDs não tiverem atingido a sua eficácia, devendo ser considerada, principalmente, nos casos de AIJ poliarticular grave com prejuízo funcional, por curtos períodos de tempo para alívio dos sintomas. O uso de glicocorticoide intra-articular (GC-IA) pode ser empregado ocasionalmente em articulações que não responderam completamente a MMCDs. Em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou ausência de resposta ao MTX, o uso da leflunomida pode ser considerado.

Se a resposta terapêutica a MMCDs for insuficiente após 3 meses de tratamento, preconiza-se associar um MMCDb, preferencialmente, um anti-TNF- α (etanercepte ou adalimumabe ou infliximabe) ou o CTLA4-Ig (abatacepte). Em casos de falha com o primeiro anti-TNF- α , este poderá ser substituído por um segundo anti-TNF- α ou por abatacepte. O anti-IL6 (tocilizumabe) é outra opção de biológico que pode ser considerada (**Figura 2B**).

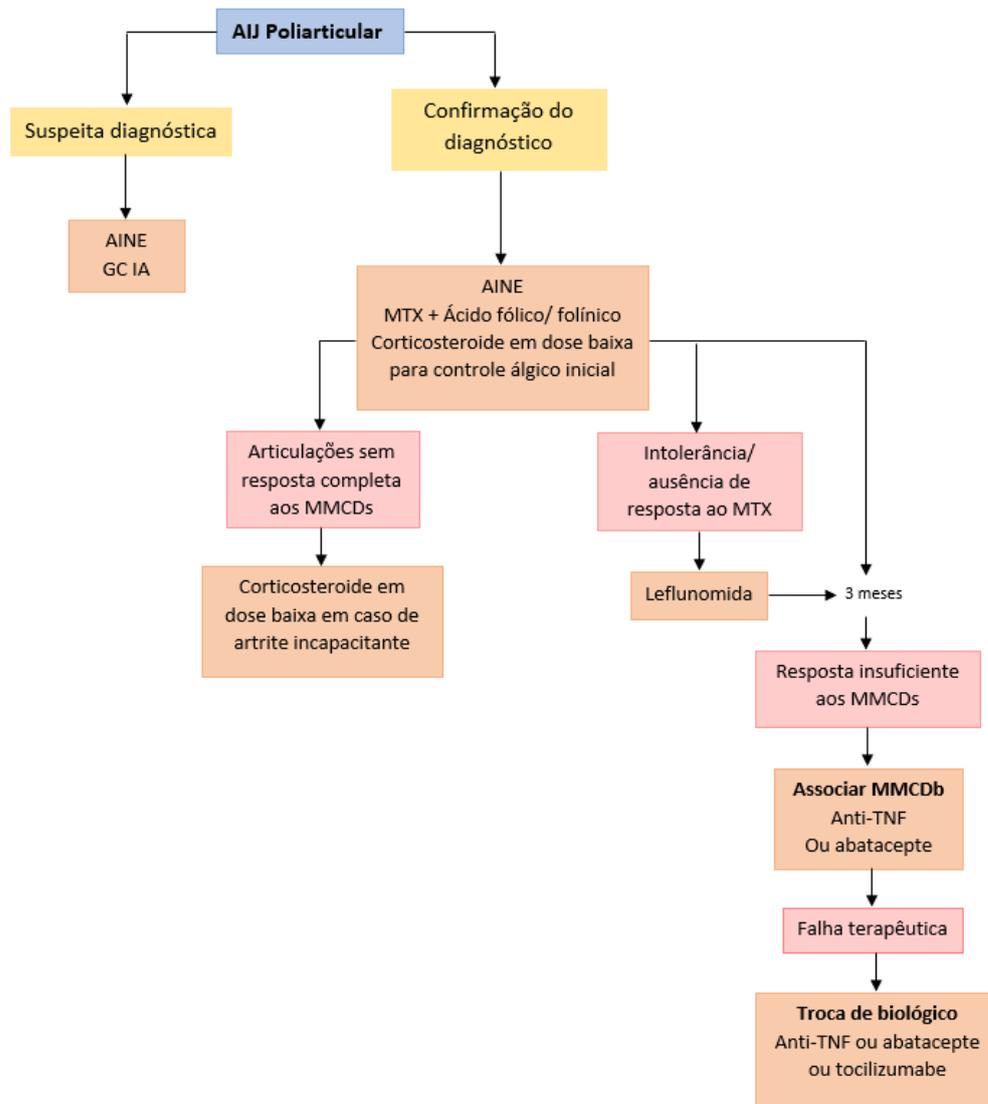


Figura 1B - Fluxograma para pacientes com AIJ do subtipo poliartrite

[AINE: anti-inflamatório não esteroidal, GC IA: glicocorticoide intra-articular, MTX: metotrexato, LEF: leflunomida]

Artrite Relacionada a Entesite

Para este tipo de AIJ, preconiza-se, inicialmente, o uso de AINE e GC-IA. Nos casos de falha terapêutica em que haja artrite periférica, a sulfassalazina e o MTX podem ser indicados. A presença de entesite não responsiva, mesmo na ausência de artrite, pode ser indicativa da necessidade de anti-TNF- α . Se o paciente apresentar sacroilíte também deverá ser tratado com anti-TNF- α e, se o primeiro falhar, um outro anti-TNF- α deverá ser prescrito (21) (**Figura 2C**).

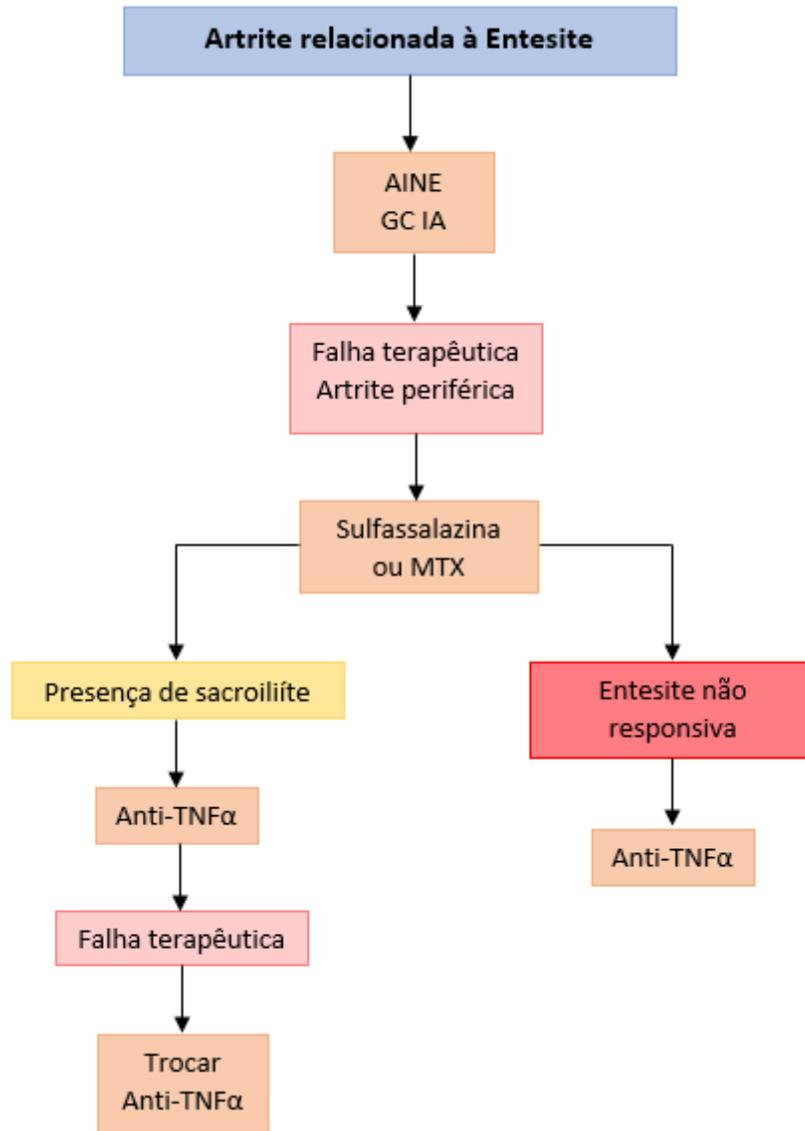


Figura 2C - Fluxograma para pacientes com AIJ do subtipo artrite relacionada a entesite

[AINE: anti-inflamatório não esteroidal, GC IA: glicocorticoide intra-articular, MTX: metotrexato]

* Observação: Duas exceções são a AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas e a artrite relacionada a entesite com sacroiliíte, nas quais os biológicos poderão ser prescritos antes dos sintéticos, respeitando as faixas etárias indicadas na informação técnica do medicamento.

Artrite Psoriática

Dependendo da apresentação clínica da artrite e da gravidade da psoríase, as normas de tratamento devem seguir o que foi estabelecido para os subtipos já discutidos anteriormente. Os biológicos mais recentes e dirigidos para a artrite psoriática em adultos ainda não foram estudados em crianças e, portanto, ainda não são indicados (15,22,23).

Artrite sistêmica

Nos casos de AIJ sistêmica provável (pacientes que apresentam manifestações sistêmicas típicas, mas sem artrite) devem ter o tratamento iniciado com a prescrição de glicocorticoide em doses altas com ou sem a adição de anti-IL6, nesse caso, o tocilizumabe (11) (Figura 2D).

Na AIJ sistêmica, preconiza-se a administração de pulsos intravenosos de metilprednisolona, seguido do uso de prednisona por via oral. Se ao final de sete dias a febre estiver controlada e a proteína C reativa reduzida em 50%, poderá ser iniciada a redução da dose do corticoide. Caso não haja resposta satisfatória, um novo pulso endovenoso deve ser programado na semana seguinte. Se após duas semanas a febre persistir ou se continuar necessitando de doses altas de glicocorticoide, um MMCDb deve ser iniciado (11). Preconiza-se, preferencialmente, o uso de um anti-IL6 (tocilizumabe), que age tanto em manifestações sistêmicas quanto nas articulares.

O uso de corticoide intra-articular e o AINE também podem ser considerados como terapia adjuvante (11) (**Figura 2D**).

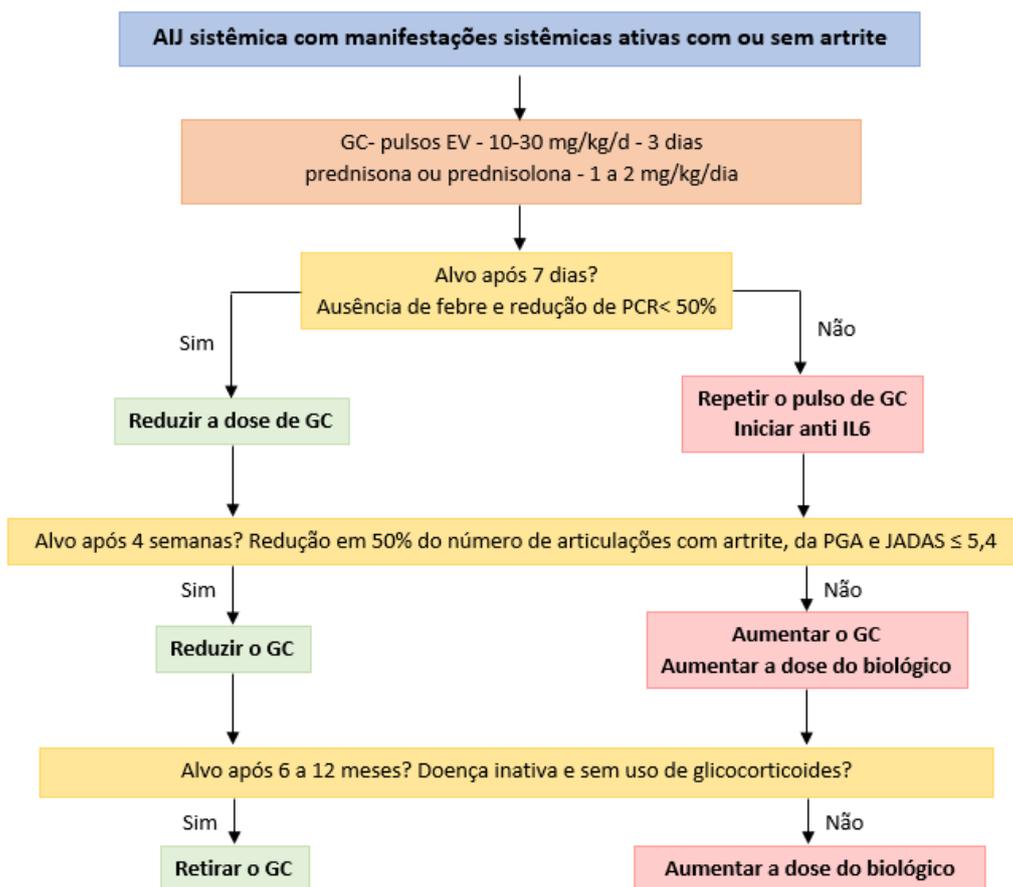
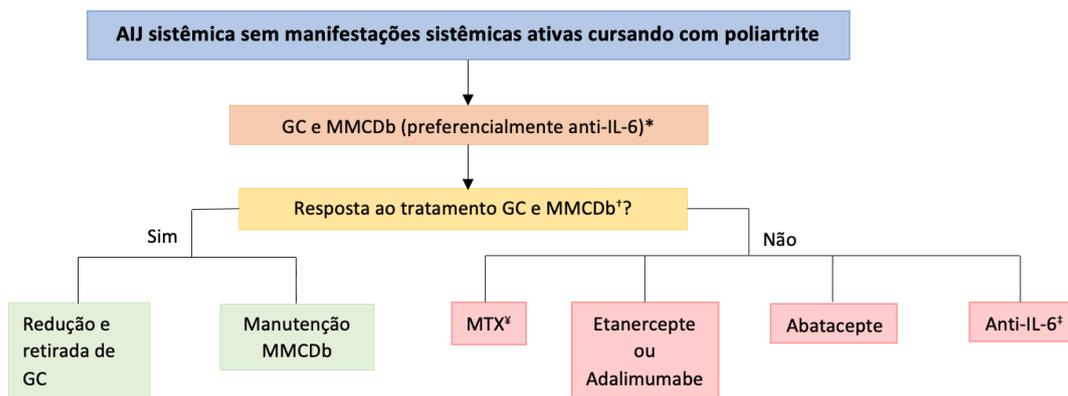


Figura 2D - Fluxograma para pacientes com AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas (com ou sem artrite)

[AINE: anti-inflamatório não esteroidal, GC: glicocorticoide.]

Na AIJ sistêmica com predomínio de poliartrite e sem manifestações sistêmicas ativas a conduta é diferente. O paciente poderá continuar a retirada do glicocorticoide e iniciar ou manter o anti-IL6 que oferece boa resposta para a artrite. Se já estava sendo tratado com anti-IL6 (tocilizumabe) sem resposta satisfatória, o tratamento poderá ser conduzido como na AIJ poliarticular, com MTX e anti-TNF- α ou abatacepte (11). Há casos refratários e de mau prognóstico, nos quais serão necessárias prescrições excepcionais como a de imunossupressores (24, 25) (**Figura 2E**).



*O tratamento também pode ser iniciado com anti-TNF- α ou abatacepte

†Caso o tratamento tenha se iniciado com anti-TNF- α ou abatacepte, considerar a resposta a estes medicamentos.

* MTX Pode ser usado como terapia adjuvante.

†Considerar anti-IL-6 caso não tenha sido utilizado anteriormente.

Figura 2E - Fluxograma para pacientes com AIJ sistêmica sem manifestações sistêmicas cursando com poliartrite

[GC: glicocorticoide, MTX: metotrexato; MMCDb: Medicamento Modificador do Curso da Doença biológico]

Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

Recomenda-se que o tratamento da SAM inicie com pulsos endovenosos de metilprednisolona. Se a resposta não for evidente, deve-se acrescentar ciclosporina por via oral ou intravenosa - doses altas se justificam em casos excepcionalmente graves, que podem ser fatais.

Uveíte associada à AIJ

O tratamento da uveíte relacionada à AIJ envolve o uso de agentes tópicos e sistêmicos. A introdução de imunossupressor sistêmico deve ser feita precocemente com o objetivo de reduzir o corticoide tópico e sistêmico (26).

Preconiza-se o uso de adalimumabe ou infliximabe naqueles pacientes que não responderam adequadamente ao MTX (26, 27). Sugere-se a utilização de tocilizumabe (28-33) ou abatacepte (34-36), como alternativa, em crianças que não tiveram resposta satisfatória ao anti-TNF- α inicial. O etanercepte não está indicado por aumentar o risco de recorrência de uveíte em pacientes com AIJ (26).

O alvo de eficácia do tratamento da uveíte é *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN) (37) grau 0 (zero) de células nos dois olhos. O tratamento deve ser iniciado sempre que houver (26,27):

- 1- Grau de celularidade da câmara anterior maior que 0,5+;
- 2- presença de fibrina na câmara anterior;
- 3- presença de precipitados ceráticos com edema de córnea; ou
- 4- perda de acuidade visual.

O tratamento sistêmico com imunossupressor deve ser intensificado em caso de (26, 27):

- 1- Falha na melhora da inflamação; ou
- 2- presença de fatores prognósticos (baixa visão inicial, catarata, glaucoma, hipotonia ocular, opacidade vítrea densa e edema macular).

O tratamento com anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais não é indicado nos casos de ceratopatia em faixa, sinéquias, catarata e glaucoma apresentados de forma isolada e na ausência de uveíte ativa (26,27).

O tratamento de primeira linha para a uveíte anterior aguda e crônica é o corticoide tópico. Se a doença não for controlada em 3 meses de tratamento (com dose superior a 3 gotas em cada olho por dia), está indicado o tratamento sistêmico com MMCDs. O MTX é o primeiro tratamento de segunda linha, após o corticoide (26,27).

Os MMCDb com dose ajustada para tratamento do acometimento ocular devem ser adicionados se se observar toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) do MTX, em caso de piora da doença ou se não houver controle na inflamação ocular, com presença de células da câmara anterior grau zero, após 3 a 4 meses de uso do MTX. Em caso de uveíte anterior grave e com complicações ameaçadoras de visão, pode-se iniciar com MTX + anti-TNF- α imediatamente. O MMCDb de primeira escolha é o adalimumabe ou infliximabe; se não for observada resposta ou em caso de recidiva com o primeiro anti-TNF- α em dose padrão, deve-se ajustar dose e intervalo antes de tentar o segundo anti-TNF- α . Se não for observada resposta ou em caso de recidiva, preconiza-se tocilizumabe ou abatacepte como MMCDb ou ciclosporina como alternativa de MMCDs.

O uso de leflunomida no tratamento da uveíte não é indicado. O etanercepte, bem como AINE tópicos e sistêmicos, não são indicados para pacientes com uveíte relacionada a AIJ (26,27) (**Figura 2F**).

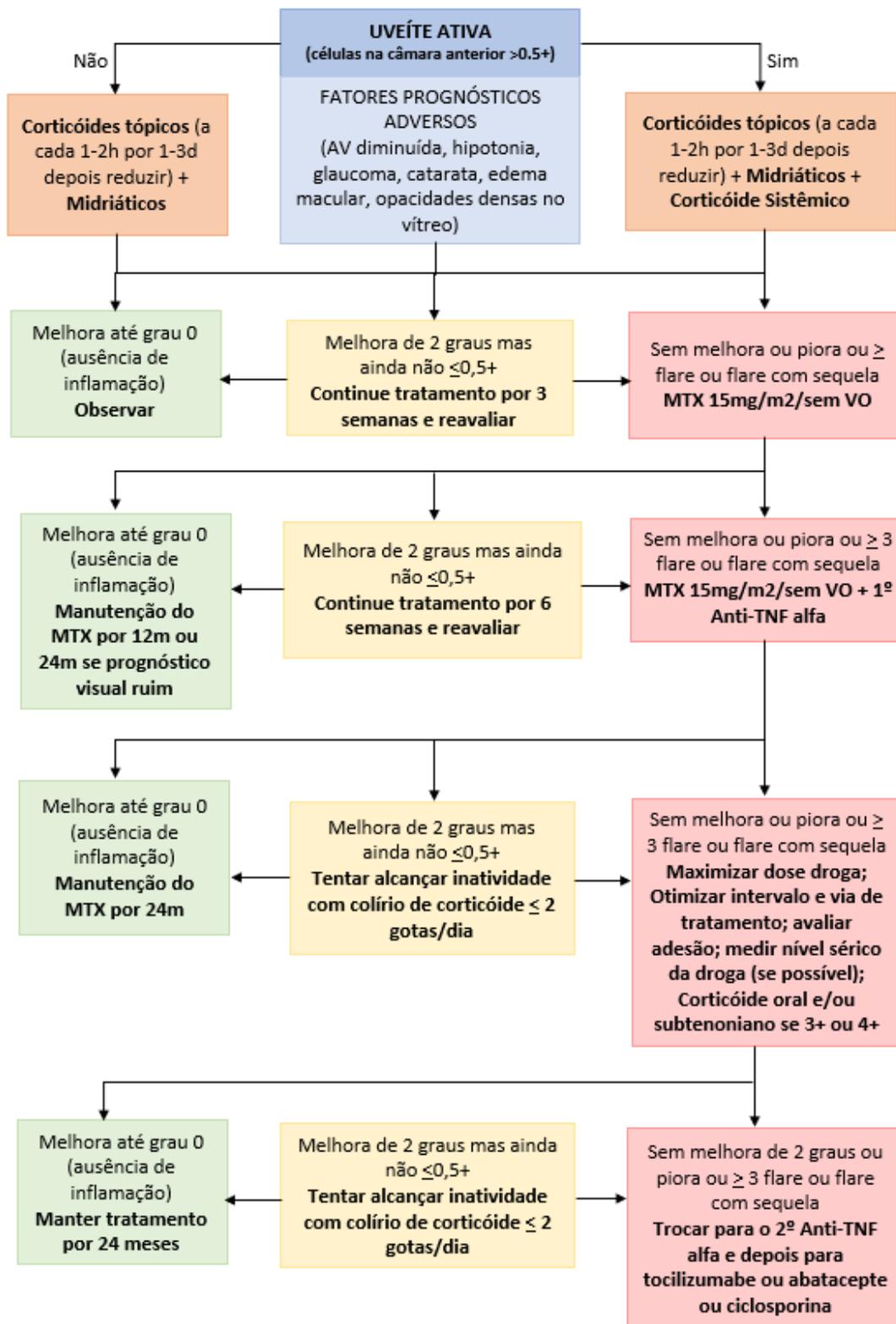


Figura 2F - Algoritmo para o tratamento da uveíte associada a AIJ (38,39)

[H: horas; D: dias; Sem: semanas; M: meses; Tx: tratamento; VO: via oral; MTX: Metotrexato]

*OBS: Sem melhora ou piora ou ≥ 3 flare ou flare com sequela MTX/15mg/m²/semana VO

6.2.3. Esquemas de administração

Os esquemas de tratamento, por medicamento e conforme citados anteriormente, podem ser vistos no **Quadro 2F**.

Quadro 2F - Medicamentos disponíveis no SUS e suas respectivas posologias para tratamento da AIJ

Medicamento	Apresentações disponíveis no SUS	Posologia	Observações
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)			
Naproxeno	Comprimido de 250 mg e 500 mg	10 a 20 mg/kg/dia divididos em 2 doses por dia	
Ibuprofeno	Comprimido de 200 mg, 300 mg e 600 mg Suspensão oral de 50 mg/ml	10 a 30 mg/kg/dia em 3 a 4 doses por dia	Não exceder 3200 mg/dia em adultos, 800 mg/dia em crianças
Glicocorticoides sistêmicos			
Metilprednisolona	Pó para solução injetável 500 mg	20-30 mg/kg/dia por 1 a 3 dias consecutivos, seguidos por doses de 2mg/kg/dia de 2 a 4 vezes por dia. Dose máxima de 60 mg	
Prednisona oral	Comprimido de 5 mg e 20 mg	Manutenção pós pulsoterapia: 1 a 2 mg/kg/dia até o máximo de 60 mg Dose pediátrica: De 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg/m ² por dia Dose para adultos: De 5 a 60 mg por dia	
Fosfato sódico de Prednisolona	Solução oral de 1 mg/ml e 3 mg/ml	Dose pediátrica: 0,2-0,5 mg/kg por dia Dose para adultos: De 5 a 60 mg por dia	
Glicocorticoide para uso tópico ocular			
Dexametasona	1 mg/ml (0,1%) suspensão oftálmica ou pomada oftálmica	Uma gota no olho afetado a cada 2 a 4 horas, de acordo com a gravidade da inflamação ocular	
Glicocorticoide para uso intra-articular			
Metilprednisolona	Pó para solução injetável 500 mg	Em adultos, 1 g/dia, IV, por 1 a 4 dias ou 1 g/mês, por via intravenosa (IV), por 6 meses. Administrar como pulsoterapia IV por pelo menos 30 minutos. A dose pediátrica não deve ser inferior a 0,5 mg/kg a cada 24 horas.	
Medicamentos modificadores do curso de doença - MMCD sintéticos			
Metotrexato (MTX)	Comprimido de 2,5 mg ou Solução injetável de 25 mg/ml (frasco com 2 ml)	10 a 15 mg/m ² por semana (40)	Em casos graves de uveíte: 20 mg/m ² Associar ácido fólico (1mg/ dia por 6 dias) ou ácido folínico (1/3 da dose do MTX) pelo menos 24 horas após a administração de MTX (41)
Sulfassalazina	Comprimido de 500 mg	Artrite relacionada a entesite com comprometimento periférico, sem resposta a AINE: 40 a 50 mg/kg, com máximo de 2 a 3 g por dia	
Leflunomida	Comprimido de 20 mg	Para pacientes com mais de 40 kg: 20 mg	Uso apenas para pacientes maiores de 18 anos e com toxicidade (intolerância,

Medicamento	Apresentações disponíveis no SUS	Posologia	Observações
			hipersensibilidade ou outro evento adverso do MTX (42, 43)
Ciclosporina	Cápsula mole de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg Solução oral de 100 mg/ml (frasco com 50 ml) Solução injetável de 50 mg/ml	Na AIJS com SAM: 2 a 5 mg/kg por dia	
Medicamentos modificadores do curso de doença - MMCD biológicos			
Etanercepte (anti-TNF- α)	Solução injetável de 25 mg e 50 mg	Dose semanal de 0,8 mg/kg de peso (máximo de 50 mg por dose)	Uso a partir de 2 anos (44, 45)
Adalimumabe (anti-TNF- α)	Solução injetável de 40 mg	Para pacientes com menos de 30 kg: 20 mg a cada 14 dias Para pacientes com mais de 30 kg: 40 mg ou 24 mg/m ² a cada 14 dias Para pacientes com uveíte: 24 mg/m ² , com dose máxima de 40 mg a cada 2 semanas.	Uso a partir de 2 anos (44, 45)
Infliximabe (anti-TNF- α)	Pó para solução injetável de 100 mg (frasco com 10 ml)	Iniciar com 3 mg/kg/dose, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada 2 meses. Para pacientes com uveíte: 5 mg/kg	Uso a partir dos 6 anos (18).
Abatacepte (CTLA4-Ig)	Pó para solução injetável de 250 mg	Para pacientes com menos de 75 kg: 10 mg/kg de peso, administrado inicialmente nos dias 0, 15, 30 e, a seguir, a cada 30 dias. Para pacientes com 60-100 kg: 750 mg administrada inicialmente nos dias 0, 15, 30 e, a seguir, a cada 30 dias. Para pacientes com mais de 100 kg: A dose máxima de 1.000 mg, administrada inicialmente nos dias 0, 15, 30 e, a seguir, a cada 30 dias.	Uso a partir dos 6 anos (18).
Tocilizumabe (anti-IL6)	Solução injetável de 20 mg/ml (frasco com 4 ml)	Para pacientes com menos de 30 kg: <u>AIJ poliarticular:</u> 10 mg/kg a cada 4 semanas <u>AIJ sistêmica:</u> 12 mg/kg na AIJ sistêmica a cada 2 semanas Para pacientes com mais de 30 kg: <u>AIJ poliarticular:</u> 8 mg/kg a cada 4 semanas <u>AIJ sistêmica:</u> 8 mg/kg a cada 2 semanas	Uso a partir de 2 anos (44, 45)

6.3. BENEFÍCIOS ESPERADOS

O alvo final desejável será a remissão completa e sustentada da doença, prevenindo sequelas e melhorando a qualidade de vida, embora em alguns casos, seja aceitável a baixa atividade da doença. Na AIJ sistêmica espera-se que, além da remissão clínica e laboratorial, definidas conforme avaliação pelo cJADAS e Critérios de Wallace (ver em 8 Monitorização), o paciente não esteja mais usando glicocorticoides.

7. CASOS ESPECIAIS

Existem algumas situações em que o tratamento da AIJ requer cuidados específicos antes ou durante o tratamento.

Tuberculose latente

Antes do início do tratamento com MMCDb, deve-se proceder à avaliação para tuberculose latente, por meio do PPD (teste tuberculínico ou reação de Mantoux), radiografia de tórax e inquérito epidemiológico para contato com tuberculose recente. Em caso

de PPD \geq 5 mm ou radiografia de tórax com achados condizentes com tuberculose latente ou dado epidemiológico de tuberculose presente, deve ser feito o tratamento de tuberculose latente conforme as diretrizes vigentes do Ministério da Saúde, iniciando MMCD biológico após um mês do tratamento profilático (23).

Gestação

Na gestação, o MTX, leflunomida e tocilizumabe são contraindicados. Os AINE podem ser utilizados no primeiro e segundo trimestre de gestação, e a sulfassalazina também deve ser suspensa no último trimestre. O adalimumabe e o infliximabe podem ser utilizados até a 20ª semana e o etanercepte até a 32ª semana, podendo ser usados durante toda a gestação em casos individualizados (46).

Infecções ativas

O início de MMCD é contraindicado em casos com diagnóstico ou suspeita de infecção ativa. Nos casos de pacientes de hepatite C que estejam recebendo ou que receberam terapia antiviral específica, pode-se proceder ao tratamento com as mesmas recomendações daqueles sem esta condição. Nos casos de hepatite B, deve-se avaliar a condição do vírus com os exames sorológicos específicos. Em casos de hepatite B crônica ativa ou inativa ou contato prévio com o vírus tratado, o paciente deve ser avaliado quanto à necessidade de tratamento específico ou terapia profilática de reativação viral antes do início do tratamento, principalmente quando houver necessidade de corticosteroide em doses elevadas ou o uso de terapia anti-TNF- α (47).

Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV

Nos casos de insuficiência cardíaca diagnosticada em classe funcional III ou IV, são contraindicados os medicamentos anti-TNF- α . Em caso de paciente com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional II ou III que evolui com piora da doença cardíaca, também se deve dar preferência para MMCD sintético ou biológico (exceto os anti-TNF- α) (47).

AIJ sistêmica sem artrite

Devido à falta de artrite em alguns pacientes na fase inicial da AIJ sistêmica, recentemente foi feita uma nova proposta de reclassificação destes pacientes (2). Nesta situação, um critério obrigatório na AIJ sistêmica passou a ser a febre típica, enquanto a artrite e o exantema evanescente entrariam como critérios maiores. Para o diagnóstico definitivo, seriam necessários, além da febre, mais dois critérios maiores, ou febre mais um critério maior e dois critérios menores (serosite, hepato, esplenomegalia, leucocitose, artralgia por mais de duas semanas e mais de 15.000 leucócitos/mm³). Estes pacientes receberiam o mesmo tipo de tratamento daqueles com AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas e artrite.

8. MONITORIZAÇÃO

O tratamento da AIJ envolve não apenas o uso de medicamentos anti-inflamatórios e MMCD. O monitoramento do uso dos medicamentos é essencial a fim de minimizar o risco de eventos adversos, toxicidade e possíveis danos. Os pacientes devem ser avaliados em intervalos de 4 ou 12 semanas ou conforme a necessidade (48).

Os fluxogramas para o tratamento AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular consideram reavaliações a cada 3 e 6 meses, quando a doença está controlada. Incluem também definições de fatores de mau prognóstico que devem influenciar a escolha do medicamento. Entre eles estão: artrite de quadril, coluna cervical, punhos, tornozelos; alterações radiológicas como redução do espaço articular e erosões; fator reumatoide ou anti-CCP positivo; persistência de provas de atividade inflamatória elevadas (PCR e VHS) e de manifestações sistêmicas assim como necessidade de glicocorticoide por via sistêmica, após seis meses de tratamento.

O JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) é o índice composto mais utilizado para quantificar a atividade da AIJ (49-51). Inicialmente foi concebido e validado com quatro variáveis (número de articulações ativas, avaliação global pelo paciente (escala analógica visual de 0 a 10 cm), avaliação global pelo médico (escala analógica visual de 0 a 10 cm) e uma prova de atividade inflamatória como a VHS ou a PCR. Existe o JADAS 71 que avalia 71 articulações, outro que analisa 27 (JADAS 27) e o JADAS 10 que seleciona apenas 10.

O número de articulações ativas consideradas no JADAS (71, 27 ou 10) somado ao valor de cada uma das outras três variáveis que valem 10 pontos cada, oferece o valor de JADAS que poderá atingir pontuações de 101, 57 ou 40. Para que a velocidade de

hemossedimentação (VHS) ou da proteína C reativa (PCR) sejam pontuadas de 0 a 10, haverá necessidade de se normalizar os dados destes exames.

Mais recentemente, foi verificado que a exclusão do critério laboratorial (VHS ou PCR) caracterizaria o JADAS clínico (ou cJADAS), também permitindo uma boa avaliação da doença. Neste caso, a pontuação máxima alcançaria 91, 47 e 30 pontos, dependendo do número de articulações analisadas. O cJADAS é mais simples, pois pode ser realizado no dia da consulta sem a necessidade de aguardar o resultado dos exames laboratoriais (49).

O critério de doença inativa utilizando qualquer um dos JADAS deve mostrar um escore de 0 a 1. Um novo conceito, diferente de doença inativa seria a baixa atividade de doença, aceitável em alguns pacientes. Neste caso, os valores do JADAS e JADAS clínico poderiam ser um pouco maiores do que 1 (**Quadro 2G**) (50).

Quadro 2G - JADAS na avaliação de doença inativa

	Doença Inativa	Baixa Atividade de Doença
JADAS	AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular JADAS $27 \leq 1$	Oligoarticular – JADAS $27 \leq 2$ Poliarticular – JADAS $27 \leq 3,8$
JADAS clínico	AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular cJADAS $10 \leq 1$	Oligoarticular – cJADAS $10 \leq 1,5$ Poliarticular – cJADAS $10 \leq 2,5$

O cJADAS pode ser usado como um guia para indicar o MMCDb a cada avaliação trimestral: 3, 6 e 12 meses. Desta forma, sugere-se que cJADAS > 5 na AIJ oligoarticular e, cJADAS > 7 na AIJ poliarticular, após três meses, assim como cJADAS > 3 na AIJ oligoarticular e cJADAS > 4 na AIJ poliarticular, após 6 meses, podem receber a adição de biológico no tratamento, desde que o paciente tenha cumprido corretamente o tratamento inicial com glicocorticoide por via intra-articular e usado o MTX em doses de 15 mg/m² por via subcutânea (**Quadro 2H**). A introdução de valores de VHS no cJADAS não altera a decisão de introduzir ou não com biológicos (49).

Quadro 2H - Indicação de início de MMCD biológico no tratamento da aij de acordo com o JADAS clínico (cJADAS) em pacientes com AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular

	AIJ oligoarticular	AIJ poliarticular
cJADAS após 3 meses	>5	>7
cJADAS após 6 meses	>3	>4

Conceitos e definições de doença inativa, remissão, baixa atividade da doença, falha terapêutica foram desenvolvidos e atualmente são amplamente utilizados no tratamento da AIJ (52).

Os critérios de doença inativa e remissão, atualmente conhecidos como critérios Wallace (53, 54), consideram doença inativa se houver ausência de artrite, de manifestações sistêmicas (febre, exantema, serosite, esplenomegalia, e linfadenopatia generalizada), uveíte, VHS e PCR normais, rigidez matinal por menos 15 minutos e avaliação global do médico igual a zero (**Quadro 2I**). Se o paciente mantiver a doença inativa pelos próximos seis meses, será classificado como Remissão com Medicamento (RCM). Após a retirada de todos os medicamentos, e se permanecer 12 meses sem recidivas, será classificado como Remissão sem Medicamento (RSM).

Quadro 2I - Critérios de Wallace

Nenhuma articulação com artrite
Ausência de: febre, exantema, serosite, esplenomegalia, linfonomegalia generalizada atribuída a AIJ
Sem uveíte ativa
VHS e PCR com valores dentro dos limites normais e, se elevado, não ser atribuído a AIJ
Avaliação global do médico com o melhor escore possível
Duração de rigidez matinal por menos de 15 minutos

Além dos critérios Wallace e JADAS, os alvos na AIJ sistêmica devem incluir avaliações específicas e em diferentes intervalos de tempo. A curto prazo (7 dias), um alvo possível é a resolução da febre e melhora de 50% do valor da proteína C reativa; a médio prazo (4 semanas), a melhora de 50% do número de articulações ativas e da avaliação global do médico e o escore máximo do JADAS 10 igual ou inferior a 5,4; e a longo prazo (6 a 12 meses), doença clinicamente inativa e sem glicocorticoide (11).

Deve-se levar em consideração a condição epidemiológica do paciente e risco de tuberculose e preconizam-se testes sorológicos para hepatites B e C e HIV no momento do diagnóstico.

Conforme descrito nos itens anteriores deste PCDT, as VHS e a PCR são utilizadas para avaliação de atividade de doença e são úteis para avaliação de resposta terapêutica. Devem ser solicitadas antes do início do tratamento e após 4 a 12 semanas, conforme a necessidade (48).

Para o monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos, o hemograma e as dosagens de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) e creatinina devem ser procedidos no início do tratamento. Posteriormente, esses exames poderão ser realizados a cada 4 a 12 semanas conforme especificado no **Quadro 2J**, em que se pode ver que outros exames são preconizados conforme o medicamento. Antes do uso dos medicamentos, deve-se proceder à pesquisa de infecções ativas.

Quadro 2J - Monitoramento dos medicamentos usados no tratamento da AIJ

Medicamento	Avaliação	Conduta frente a alterações
AINE	Hemograma, creatinina, AST/TGO, ALT/TGP e análise de urina a cada 6 meses (48).	- <u>Hipersensibilidade</u> : suspensão do medicamento. - <u>Sangramento do trato gastrointestinal</u> : suspensão do medicamento. - <u>Doença hepática e doença renal aguda ou crônica</u> : suspensão do medicamento. - <u>Terceiro trimestre da gestação</u> : suspensão do medicamento.
MTX e Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP 4 ou 12 semanas quando há aumento de dose e para pacientes em dose estável a cada 8 ou 12 semanas (48).	- <u>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP acima de duas vezes o limite superior da normalidade</u> : redução da dose ou suspensão temporária. - <u>Aumentos de AST/TGO e ALT/TGP mantidos acima de 3 vezes do limite superior da normalidade, a despeito da diminuição da dose do medicamento</u> : suspensão do medicamento.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO, ALT/TGP, creatinina no início e a cada 1 a 2 semanas, durante incremento de dose e trimestral em manutenção. Imunoglobulinas a cada 6 meses	- Reações de hipersensibilidade tais como exantema, úlceras orais e síndrome de Stevens- Johnson: suspensão do tratamento - Aleitamento materno de recém-nascido: suspender o tratamento
Ciclosporina	Hemograma, creatinina, AST/TGO, ALT/TGP no início e a cada 4 a 12 semanas.	- Se aumento de creatinina em 30% reduzir dose de 25%-50% - Se aumento de creatinina 50% considerar redução adicional da dose ou suspensão - Hipertensão arterial e aumento de creatinina sérica > 30% do nível basal: reduzir a dose - Não usar durante gravidez
Anti-TNF- α	Hemograma, AST/TGO, ALT/TGP e creatinina no início e a cada 3 a 6 meses (48).	- <u>Infecções ativas</u> : suspensão do medicamento. - <u>Doenças desmielinizantes</u> : suspensão do medicamento. - <u>Insuficiência cardíaca classe funcional III e IV</u> : suspensão do medicamento.
Tocilizumabe (TCZ)	Hemograma (cada 4 a 8 semanas nos primeiros 6 meses e posteriormente a cada 12 semanas), AST/TGO e ALT/TGP (cada 8 semanas nos primeiros 6 meses e posteriormente a cada 12 semanas), colesterol total e frações e triglicérides (cada 8 semanas no início e posteriormente a cada 6 meses)	- <u>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP 1 a 3 vezes</u> : 1) Modificar dose de tocilizumabe se necessário 2) Diminuir dose 4mg/kg ou interromper infusão até que volte ao normal 3) Reiniciar 4mg/kg ou 8mg/kg quando normal 4) SC: passar semanas alternadas até normal e voltar semanal se necessário/adequado - <u>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP 3 a 5 vezes</u> : 1) Interromper a dose até < 3 x normal 2) Quando atingir < 3 x normal, recomeçar 4mg/kg ou 8mg/kg 3) Aumento persistente > 3 x normal, suspender TCZ

Medicamento	Avaliação	Conduta frente a alterações
		<p>- Aumento de AST/TGO e ALT/TGP > 5 vezes: Suspende TCZ</p> <p>- Neutrófilo > 1000/mm³ Manter dose</p> <p>- Neutrófilo 500-1000/mm³ 1) Interromper TCZ 2) Quando > 1000, recomeçar 4mg/kg (se SC 162 mg a cada duas semanas) e aumentar para 8mg/kg (se SC 162 mg semanal) quando apropriado</p> <p>- Neutrófilo < 500/mm³ Suspende TCZ</p> <p>- Plaquetas < 50.000 mm³ Suspende TCZ</p>

Após seis meses de tratamento, é desejável que o alvo tenha sido alcançado e, ao final de um ano, o doente mantenha-se com doença inativa. Na AIJ sistêmica, os alvos para controle das manifestações sistêmicas devem ser atingidos mais precocemente do que as manifestações articulares (10). Para os pacientes que conseguem alcançar o estado de doença inativa, é desejável suspender os medicamentos que podem trazer efeitos adversos. Contudo, não existem regras estabelecidas e há um alto grau de recidiva quando o tratamento é suspenso. Em geral, as decisões de suspensão se baseiam no tempo de doença inativa, sendo preferível aguardar um período de 12 meses nesta condição. Além disso, outros critérios considerados na suspensão são o subtipo de AIJ, evidência de atividade em exame de imagem, toxicidade do medicamento, preferência da família, duração da doença e presença de sequelas (20).

Uveíte relacionada à AIJ

A avaliação oftalmológica de pacientes de alto risco é essencial, objetivando-se o diagnóstico e tratamento precoces, para minimizar a inflamação intraocular e evitar as complicações que levam a perda definitiva da visão (26).

Avaliação oftalmológica (Adaptada de “*British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology/Royal College of Ophthalmology Guidelines for uveitis screening in JIA*) (55):

Pacientes devem ser encaminhados logo no diagnóstico ou suspeita de AIJ; sendo que aqueles com sintomas oculares devem ser avaliados na mesma semana.

Reavaliação oftalmológica deve ser realizada a cada duas semanas, desde o início da artrite, por um período de 6 meses; depois a cada 3 a 4 meses, até completarem 11 anos de idade.

Após a interrupção do tratamento com imunossupressores, tais como MTX, o paciente deve ser submetido a uma avaliação a cada dois meses por um período de seis meses.

Após alta da triagem, os pacientes devem receber orientação de automonitorização da visão, de cada olho separadamente, uma vez por semana, ou manter o screening, se não tiver condições de avaliar independentemente sua visão. Devem também manter controle oftalmológico anual.

Ressalta-se que as frequências de monitoramento sugeridas anteriormente podem ser modificadas de acordo com o estado clínico do paciente e a avaliação médica.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Doentes de artrite idiopática juvenil devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Preferentemente, que o tratamento seja orientado por reumatologista ou pediatra com experiência em reumatologia.

A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

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

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Merino R dIJ, García-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatol.* 2005;32(3):559-61.
2. Martini A RA, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulfraat NM, Pistorio A, Ruperto N, Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2).
3. Petty RE LR, Lindsley CB, Wedderburn LR. . Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier ae, editor2016.
4. Giancane G CA, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):187-207.
5. Combe B LR, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, Bakkers M, Brodin N, Burmester GR, Codreanu C, Conway R, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Fonseca J, Raza K, Silva-Hernández L, Smolen JS, Skingle D, Szekanecz Z, Kvien TK, van der Helm-van Mil A, van Vollenhoven R. Annals of the Rheumatic Diseases 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Reum Dis.* 2017;76(6):948-59.
6. Yasin S SG. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):514-20.
7. Ravelli A MF, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA8 Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell D, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulfraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;68(3):566-76.
8. Bracaglia C dGK, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, Caiello I, Davi S, Schuler G, Ravelli A, Grom AA, de Min C, De Benedetti F. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheumat Dis.* 2017;76(1):166.
9. Consolaro A NG, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2012;30(4 Suppl 73):S157-62.
10. Ravelli A CA, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulfraat NM, Akikusa JD, Al-MAYouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhey S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert Sj, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Reum Dis.* 2018;77(6):819-28.
11. Hinze CH HD, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, Rieber N, Hufnagel M, Jansson AF, Hedrich C, Winowski H, Berger T, Foeldvari I, Ganser G, Hospach A, Huppertz HI, Mönkemöller K, Neudorf U, Weißbarth-Riedel E, Wittkowski H, Horneff G, Foell D; PRO-KIND SJIA project collaborators. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatric rheumatology online journal.* 2018;16(1).
12. Stoll ML CR. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric rheumatology online journal.* 2014;12:13.
13. DeWitt EM KY, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahald S, Schneider R, Stoll ML, Angeles-Han S, Milojevic D, Schikler KN, Vehe RK, Weiss JE, Weiss P, Ilowite NT, Wallace CA; . Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. *Arthritis care & research.* 2012;64(7):1001-10.
14. Ilowite NT1 SC FB, Grom A, Schanberg LE, Giannini EH, Wallace CA, Schneider R, Kenney K, Gottlieb B, Hashkes PJ, Imundo L, Kimura Y, Lang B, Miller M, Milojevic D, O'Neil KM, Punaro M, Ruth N, Singer NG, Vehe RK, Verbsky J, Woodward A. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis using consensus methodology. *Pediatr Rheumatol.* 2012;10(1):31.
15. Wallace CA GE, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2012;64(6):2012-21.

16. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_br_asil.pdf
17. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao>.
18. Joost Swart GG GH, Bo Magnusson, Michael Hofer, Ekaterina Alexeeva, Violeta Panaviene, Brigitte Bader-Meunier, Jordi Anton, Susan Nielsen, Fabrizio De Benedetti, Sylvia Kamphuis, Valda Staņēviča, Maria Tracahana, Laura Marinela Ailioaie, Elena Tsitsami, Ariane Klein, Kirsten Minden, Ivan Foeldvari, Johannes Peter Haas, Jens Klotsche, Anna Carin Horne, Alessandro Consolaro, Francesca Bovis, Francesca Bagnasco, Angela Pistorio, Alberto Martini, Nico Wulffraat, Nicolino Ruperto, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). BiKeR and the board of the Swedish Registry Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis research & therapy*. 2018;20:285.
19. Papadopoulou C KM, Gonzalez-Fernandez MI, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Pistorio A, Lanni S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1112-20.
20. Giancane G AA, Rosina S, Tibaldi J, Consolaro A, Ravelli A. Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):476-87.
21. Aggarwal A MD. Enthesitis-related arthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(11):1839-46.
22. Horneff G B-VR, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, Dehoorne J, Panaviene V, Susic G, Stanevica V, Kobusinska K, Zuber Z, Mouy R, Rumba-Rozenfelde I, Breda L, Dolezalova P, Job-Deslandre C, Wulffraat N, Alvarez D, Zang C, Wajdula J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1114-22.
23. Singh JA FD, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):625-39.
24. Silva JMF, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Advances*. 2018;2(7):777-86.
25. Brinkman DM dKI, ten Cate R, van Rossum MA, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJ, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(7):2410-21.
26. Sen ES DA, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(6):338-48.
27. Heiligenhaus A MK, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, Foeldvari I, Föll D, Frosch M, Ganser G2, Gaubitz M6, Gunther A2, Heinz C3, Horneff G2, Huemer C2, Kopp I7, Lommatzsch C3, Lutz T2, Michels H2, Neß T3, Neudorf U2, Pleyer U3, Schneider M6, Schulze-Koops H6, Thureau S3, Zierhut M3, Lehmann HW2. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):43-55.
28. A phase II trial of tocilizumab in anti TNF refractory patients with JIA associated uveitis (APTITUDE study) [Internet]: Biomed Central; 2015 [Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN95363507>].
29. Tappeiner C MM, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, Mackensen F, Kotaniemi K, de Boer JH, Bou R, de Vicuña CG, Heiligenhaus A. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(12).
30. Tsang AC RJ, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):155-7.
31. Calvo-Río V S-GM, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Maíz O, Atanes A, Bravo B, Modesto C, Díaz-Cordovés G, Palmou-Fontana N, Loricera J, González-Vela MC, Demetrio-Pablo R, Hernández JL, González-Gay MA, Blanco R. Anti-interleukin- 6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(3):668-75.
32. Burmester GR R-RA, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P, Rowell L, Bao M, Mysler EF. A randomised, double-blind, parallelgroup study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):69-74.

33. ClinicalTrials.Gov. Long-term extension study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with polyarticular-course and systemic juvenile idiopathic arthritis Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165345>].
34. Brunner HI TN, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, Ávila-Zapata F, Cuttica R, Horneff G, Foeldvari I, Keltsev V, Kingsbury DJ, Viola DO, Joos R, Lauwerys B, Paz Gastañaga ME, Rama ME, Wouters C, Bohnsack J, Breedt J, Fischbach M, Lutz T, Minden K, Miraval T, Ally MMTM, Rubio-Pérez N, Solau Gervais E, van Zyl R, Li X, Nys M, Wong R, Banerjee S, Lovell DJ, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2018;70(7):1144-54.
35. Maggi L CR, Capone M, Santarlasci V, Rossi MC, Mazzoni A, Montaini G, Pagnini I, Giani T, Simonini G, Scaletti C, Liotta F, Maggi E, Annunziato F, Cosmi L. Immunosuppressive Activity of Abatacept on Circulating T Helper Lymphocytes from Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(1):45-53.
36. Birolo C ZM, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, Deslandre CJ, Falcini F, Alessio M, La Torre F, Denisova E, Martini G, Nikishina I, Zulian F. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol*. 2016;43(11):2068-73.
37. Jabs DA NR, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
38. Angeles-Han ST RS, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H10, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 Jun;71(6):703-16.
39. Bou R AA, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, Díaz J, Escudero J, Fonollosa A, de Vicuña CG, Hernández V, Merino R, Peralta J, Rúa MJ, Tejada P, Antón J. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatology international*. 2015;35(5):777-85.
40. Ruperto N MK, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2004;50(7):2191-201.
41. Ravelli A MD, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(5):625-7.
42. Silverman E MR, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1655-66.
43. Silverman E SL, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):554-62.
44. Brunner HI RN, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1110-7.
45. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2385-95.
46. Skorpén CG HM, Tincani A. . The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. . *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75:795-810.
47. Singh JA SK, Bridges SL et al. . 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. . *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016;68:1-26.
48. Beukelman T PN, Saag KG et al. . 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. . *Arthritis care & research*. 2011;63:465-82
49. Swart JF PvDE, Wulfraat NM, de Rook S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *BMJ*. 2018;77(3):336-42.

50. Consolaro A RA. Defining criteria for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2016;55(4):595-6.
51. Consolaro A RN, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumat*. 2009;61(5):658-66.
52. Shoop-Worrall SJW VS, Baildam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, Ioannou Y, McErlane F, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8).
53. Wallace CA GE, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*. 2011;63(7):929-36.
54. Wallace CA RN, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290-4.
55. BSPAR R. Guidelines for screening for uveitis in juvenile idiopathic arthritis: The Royal College of Ophthalmologists; 2006 [Available from: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2017/08/2006_PROF_046_JuvenileArthritis-updated-cr

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ABATACEPTE, ADALIMUMABE, CICLOSPORINA, ETANERCEPTE, INFLIXIMABE,
LEFLUNOMIDA, METILPREDNISOLONA, METOTREXATO, NAPROXENO, SULFASSALAZINA, E TOCILIZUMABE.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, ciclosporina, leflunomida, metilprednisolona, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe, indicados para o tratamento da artrite idiopática juvenil.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

- prevenção das complicações da doença;
- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- os riscos na gestação e na amamentação já são conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): infliximabe, etanercepte, adalimumabe e sulfassalazina (no primeiro trimestre);
- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): ciclosporina, metilprednisolona, abatacepte e tocilizumabe;
- medicamento classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos) sulfassalazina (no terceiro trimestre);
- medicamentos classificados na gestação como categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente mostraram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais benefícios, sendo contraindicados na gestação): leflunomida e metotrexato;
- efeitos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaqueca, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;
- efeitos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, aumento da sensibilidade aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas;
- efeitos adversos da ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicéridios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;
- efeitos adversos da metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito;
- efeitos adversos do metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- efeitos adversos da leflunomida: pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infecções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gases, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato geniturinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipopotassemia, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções e alteração da voz;

- efeitos adversos de adalimumabe, etanercepte, infliximabe: reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- efeitos adversos de abatacepte: reações no local da aplicação da injeção ou reações alérgicas durante ou após a infusão, dor de cabeça, nasofaringite, enjoo e risco aumentado a uma variedade de infecções, como herpes-zóster, infecção urinária, gripe, pneumonia, bronquite e infecção localizada. A tuberculose pode ser reativada ou iniciada com o uso do medicamento e aumento de risco para alguns tipos de câncer (abatacepte);

- efeitos adversos do tocilizumabe: reações no local da aplicação da injeção e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, falta de ar, feridas na boca, aftas, dor abdominal e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e herpes-zóster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicéridios);

- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;

- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir da usar o(s) medicamento(s).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() abatacepte	() metilprednisolona
() adalimumabe	() metotrexato
() ciclosporina	() naproxeno
() etanercepte	() sulfasalazina
() infliximabe	() tocilizumabe
() leflunomida	

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Nota 1: A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

Nota 2: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 3: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 4: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE 1

CLASSIFICAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA, AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS.

Quadro 1A - Classificação da atividade da doença

Índices compostos da atividade de doença (ICAD)	Descrição
DAS-28: <i>Disease Activity Score, 28 joints</i> (0,49 a 9,07).	O DAS-28 é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas: interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação (VHS) ou velocidade de sedimentação globular VSG em mm/h e (4) Escala visual analógica de saúde global segundo o paciente (EVAp: 0 a 100 mm). A fórmula do DAS-28 é: $0,56 \times \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas}28) + 0,28 \times \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas}28) + 0,70 \times \ln(\text{VHS}) + 0,014 \times \text{EVAp}$.
SDAI: <i>Simplified Disease Activity Score</i> (0,1 a 86)	O SDAI é um ICAD calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (PCR de 0,1 a 10 mg/dl), (4) Escala visual analógica de atividade de doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (5) Escala visual analógica de atividade de doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm). A fórmula do SDAI é: $\text{dolorosas}28 + \text{edemaciadas}28 + \text{PCR} + \text{EVAp} + \text{EVAm}$.
CDAI: <i>Clinical Disease Activity Score</i> (0 a 76)	O CDAI é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) Escala visual analógica de atividade de doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (4) Escala Visual Analógica de atividade de doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm). A fórmula do CDAI é: $\text{dolorosas}28 + \text{edemaciadas}28 + \text{EVAp} + \text{EVAm}$.

Fonte: Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 15/SAS e SCTIE, de 11 de dezembro de 2017 (revogada). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.

Quadro 1B - Avaliação da capacidade funcional

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Nº	Atividade	Sem dificuldade (0 ponto)	Com alguma dificuldade (1 ponto)	Com muita dificuldade (2 pontos)	Incapaz de fazer (3 pontos)
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar a cabeça e os cabelos?				
03	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04	Deitar-se e levantar-se da cama?				
05	Cortar um pedaço de carne?				
06	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
07	Abrir um saco de leite comum?				
08	Caminhar em lugares planos?				
09	Subir cinco degraus?				
10	Lavar o corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar as roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Quadro 1C - Avaliação dos escores do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ):
média aritmética dos maiores escores de cada componente

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se)	Perguntas 1 e 2.	
Componente 2 (levantar-se)	Perguntas 3 e 4.	
Componente 3 (alimentar-se)	Perguntas 5, 6 e 7.	
Componente 4 (caminhar)	Perguntas 8 e 9.	
Componente 5 (higiene pessoal)	Perguntas 10, 11 e 12.	
Componente 6 (alcançar objetos)	Perguntas 13 e 14.	
Componente 7 (apreender objetos)	Perguntas 15, 16 e 17.	
Componente 8 (outras atividades)	Perguntas 18, 19 e 20.	

Fonte: Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 15/SAS e SCTIE, de 11 de dezembro de 2017 (revogada). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.

Quadro 1D - Monitoramento de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide

MEDICAMENTO	AValiação	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)		
Ibuprofeno e naproxeno.	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Prednisona, succinato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona.	Hemograma, creatinina, glicemia: a cada 1 a 3 meses. Controle da pressão arterial	<ul style="list-style-type: none"> – Avaliar a redução da dose ou interromper o tratamento frente a taxas alteradas. – Monitorar efeitos colaterais do uso de corticosteroides.
MMCDs		
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> –Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. – Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50 ml/minuto: administrar 50% da dose. – Depuração de creatinina endógena abaixo de 10 ml/minuto: evitar uso.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

MEDICAMENTO	AValiaÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
		<ul style="list-style-type: none"> – Depuração de creatinina endógena abaixo de 50 ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	<p>Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente usadas acima da dose máxima, que não devem ser usadas). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
MMCDsac		
Baricitinibe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p> <p>Avaliar os parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas após o início da terapia com baricitinibe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Os pacientes com dislipidemia devem ser tratados de acordo com o PCDT de Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.
Tofacitinibe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p> <p>A avaliação dos parâmetros lipídicos devem ser realizada aproximadamente 4 a 8 semanas após o início da terapia com baricitinibe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Os pacientes com dislipidemia devem ser tratados de acordo com o PCDT de Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.
MMCDbio		
Anti-TNF	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. –Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Abatacepte	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

MEDICAMENTO	AValiaÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
Rituximabe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. – Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. – Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento
Tocilizumabe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses. Colesterol total, HDL, LDL, triglicérides: a cada 6 a 12 meses.</p> <p>Em pacientes tratados com tocilizumabe, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. – Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm³: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm³ e reiniciar com 4 mg/kg. – Neutrófilos abaixo de 500/mm³: interromper o uso do medicamento. – Plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm³ e reiniciar com 4 mg/kg. – Plaquetas abaixo de 50.000/mm³: interromper o uso do medicamento. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 4 mg/kg. – Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. – Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicérides: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde. – Os pacientes com dislipidemia devem ser tratados de acordo com o PCDT de Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.

ALT/TGP, alaninoaminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica (AST/TGO), aspartatoaminotransferase/transaminase glutâmicooxalacética (ALT/TGP); HDL, lipoproteína de densidade alta; LDL, lipoproteína de densidade baixa; LSN, limite superior da normalidade; MMCD, medicamentos modificadores do curso de doença.

Fonte: Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 15/SAS e SCTIE, de 11 de dezembro de 2017 (revogada). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.

APÊNDICE 2

ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ARTRITE REUMATOIDE APÓS INCORPORAÇÃO DO UPADACITINIBE NO SUS - versão 2021

O objetivo da atualização do PCDT foi a disponibilização de novo tratamento no SUS, upadacitinibe (Rinvoq®), o qual não constava no momento de elaboração da versão anterior do PCDT de AR (PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 31 DE AGOSTO DE 2020), Relatório de Recomendação nº 551 - PCDT - Artrite Reumatoide – Agosto de 2020, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A decisão da Conitec conforme Relatório nº 592 – Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave (PORTARIA SCTIE/MS Nº 4, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2021), relacionada à avaliação do upadacitinibe, foi: “recomendar o upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD)”.

Processo de atualização do PCDT:

Não houve atualização das questões números 1 a 17, e 22 a 25 do documento de trabalho publicado no Relatório nº 460 - PCDT da Artrite Reumatoide.

Houve atualizações nas questões do documento acima citado, das questões números 18, 19, 20 e 21, que se referia ao uso do medicamento tofacitinibe:

- Nesse caso, foi substituída, nas questões 18 a 21, a intervenção “Tofacitinibe” por MMCDsae (medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específico), que compreende o tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe.
- A premissa considerada foi que o upadacitinibe consiste em alternativa ao tofacitinibe e bacinibe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide, assim como estabelecido no Relatório de Recomendação nº 592.
- Foi utilizada a síntese de evidência realizada para upadacitinibe de acordo com o apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 592 - Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave.
- Não foi atualizada busca complementar para tofacitinibe, haja vista que há desconhecimento de evidências recentes que possam modificar força ou direção da recomendação frente ao apresentado na versão anterior do Relatório nº 551 - PCDT - Artrite Reumatoide – Agosto de 2020.
- Não houve painel de diretrizes, sendo realizada a atualização pela Coordenação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do PCDT de AR, conforme decisão da Plenária frente ao uso do upadacitinibe, sendo revisadas as recomendações internamente pelo comitê gestor.

Questões:

Questão	Recomendação
QUESTÃO 18: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae + MTX AO INVÉS DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDO DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?	Recomendação 18: Utilizar MMCDsae + MTX ao invés de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).
QUESTÃO 19: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae AO INVÉS DE OUTRO MMCDbioantiTNF EM PACIENTES COM	Recomendação 19: Utilizar MMCDsae em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da

ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?	doença, que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).
QUESTÃO 20: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae + MTX AO INVÉS DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF E MMCDbio não anti-TNF?	Recomendação 20: Utilizar MMCDsae + MTX ao invés de MMCDbioantiTNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).
QUESTÃO 21: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae AO INVÉS DE OUTRO MMCDbioantiTNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?	Recomendação 21: Utilizar MMCDsae em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo da evidência adicional identificada (comum às questões 18 a 21 para o uso de baricitinibe): a evidência clínica de eficácia e segurança do upadacitinibe para pacientes com AR ativa moderada a grave é baseada em um ensaio clínico randomizado duplo cego, com acompanhamento por até 48 semanas e de oito revisões sistemáticas com meta-análise, conforme apresentado no Anexo 2 do Relatório de Recomendação da Conitec nº 592 - Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave.

No estudo clínico, tanto em comparação ao placebo + MMCDs como comparado ao adalimumabe +MMCDs, upadacitinibe trouxe melhoras significativas na incapacidade física mensurada pelo HAQ-DI, na dor, na fadiga, na rigidez matinal e na qualidade de vida mensurada pelo SF-36. Observou-se também que o upadacitinibe inibe a progressão radiográfica de forma significativa em relação ao placebo e de forma semelhante ao efeito de adalimumabe vs. placebo, apontando que é igualmente capaz de limitar o dano estrutural decorrente da progressão da AR. Nas revisões sistemáticas com meta-análise, foi possível observar tendências semelhantes relacionada à remissão clínica, tendo o upadacitinibe maior taxa de remissão, mesmo que não seja significativa em relação ao tofacitinibe e baricitinibe (2 e 4mg), comparações entre o adalimumabe e os inibidores da JAK apresentaram resultados favoráveis para o upadacitinibe em relação a ACR20, ACR50, ACR70, em especial a ACR 50 e 70 e valores de SUCRA, quando comparado a baricitinibe. Com relação a eventos adversos, as revisões sistemáticas com meta-análise não demonstram superioridade significativa quando comparados aos outros inibidores da JAK.

Considerações terapêuticas adicionais: O upadacitinibe demonstrou eficácia no tratamento de AR e, assim como baricitinibe e tofacitinibe, possui tratamento de menor custo comparado aos MMCDbio disponíveis no PCDT para Artrite Reumatoide. Portanto, no upadacitinibe é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Artrite Reumatoide foi apresentada à 89ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em maio de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec à sua 98ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

APÊNDICE 3

ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ARTRITE REUMATOIDE APÓS INCORPORAÇÃO DO BARACITINIBE NO SUS - versão 2020

O objetivo da atualização do PCDT foi a disponibilização de novo tratamento no SUS, baricitinibe (Olumiant®), o qual não constava no momento de elaboração da versão anterior do PCDT de AR (PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019), Relatório de Recomendação nº 460 - PCDT - Artrite Reumatoide – Junho de 2019, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A decisão da Conitec conforme relatório de Relatório nº 510 - Baricitinibe para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave (PORTARIA Nº 8, DE 10 DE MARÇO DE 2020), relacionada à avaliação do baricitinibe, foi: “recomendar a incorporação no SUS do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento

adverso) de um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, condicionada a reavaliação do conjunto de medicamentos disponíveis nas mesmas etapas de tratamento com base em avaliação econômica”.

Processo de atualização do PCDT:

Não houve atualização das questões números 1 a 17, e 22 a 25 do documento de trabalho publicado no Relatório nº 460 - PCDT - Artrite Reumatoide.

Houve atualizações nas questões do documento acima citado, das questões números 18, 19, 20 e 21, que se referia ao uso do medicamento tofacitinibe:

- Nesse caso, foi substituída, nas questões 18 a 21, a intervenção “Tofacitinibe” por MMCDsae (medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específico), que compreende tanto o tofacitinibe quanto o baricitinibe.
- A premissa considerada foi que o baricitinibe consiste em alternativa ao tofacitinibe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide, assim como estabelecido no relatório de recomendação nº 510.
- Foi utilizada a síntese de evidência realizada para baricitinibe de acordo com o apresentado no relatório de recomendação da Conitec nº 510 - Baricitinibe para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave.
- Não foi atualizada busca complementar para tofacitinibe, haja vista que há desconhecimento de evidências recentes que possam modificar força ou direção da recomendação frente ao apresentado na versão anterior do Relatório nº 460 - PCDT - Artrite Reumatoide – Junho de 2019.
- Não houve painel de diretrizes, sendo realizada a atualização pela Coordenação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do PCDT de AR, conforme decisão da Plenária frente ao uso do baricitinibe, sendo revisadas as recomendações internamente pelo comitê gestor e com a colaboração de alguns participantes do Grupo Elaborador. Houve mudança no nível de evidência, mas não na direção ou força da recomendação.

Questões:

Questão	Recomendação
QUESTÃO 18: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae + MTX AO INVÉS DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?	Recomendação 18: Utilizar MMCDsae + MTX ao invés de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).
QUESTÃO 19: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae AO INVÉS DE OUTRO MMCDbioantiTNF EM PACIENTES COM	Recomendação 19: Utilizar MMCDsae em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da

<p>ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?</p>	<p>doença, que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).</p>
<p>QUESTÃO 20: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae + MTX AO INVÉS DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF E MMCDbio não anti-TNF?</p>	<p>Recomendação 20: Utilizar MMCDsae + MTX ao invés de MMCDbioantiTNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).</p>
<p>QUESTÃO 21: DEVEMOS UTILIZAR MMCDsae AO INVÉS DE OUTRO MMCDbioantiTNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?</p>	<p>Recomendação 21: Utilizar MMCDsae em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).</p>

Resumo da evidência adicional identificada (comum às questões 18 a 21 para o uso de baricitinibe): um ensaio clínico randomizado avaliando 817 pacientes comparou baricitinibe ao adalimumabe em pacientes com AR estabelecida ou grave, com falha a metotrexato, obtendo melhora não estatisticamente significativa em relação à resposta ao ACR50 (48,9% vs. 42,1%; RR 1,16; IC95% 0,99 a 1,35), e melhora estatisticamente significativa em dor (-5,1; IC 95% -1,33 a -8,87; VAS de 0 a 100) e avaliação global para o paciente (-4,6; IC 95% -1,09 a -8,11; VAS de 0 a 100), mas de magnitude pequena e significância clínica incerta. A incidência de eventos adversos graves foi maior com a baricitinibe (7,8% vs. 3,9%; RR 2,49; IC95% 1,35 a 4,59). Em meta-análise de comparação indireta, o baricitinibe performou de forma semelhante ao tofacitinibe em relação à resposta no ACR20 (OR 1,21; ICr 95% 0,75 - 2,02) e em relação à incidência de eventos adversos (OR 0,71; ICr 95% 0,30 - 1,84).

Considerações terapêuticas adicionais: o baricitinibe parece ser uma alternativa válida ao tofacitinibe em pacientes com AR moderada a grave, com falha a MMCDbio. Mostrou benefício semelhante a MMCDbio em segunda linha terapêutica, contudo devido a considerações relacionadas a maior incidência de eventos adversos e maiores incertezas em relação ao efeito em longo prazo, assim como o tofacitinibe, deve ser considerado preferencialmente como terceira linha terapêutica, após falha a MMCDbio. Contudo, como consiste em medicamentos orais, podem ser considerados como segunda linha terapêutica naqueles pacientes que houver necessidade dessa forma de administração (por exemplo, dificuldades na administração ou armazenamento de MMCDbio).

APÊNDICE 4
METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA - versão 2019
ARTRITE REUMATOIDE

1. APRESENTAÇÃO

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide (AR), contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão).

O presente documento de trabalho teve como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

A elaboração deste PCDT deu-se sob a coordenação da Subcomissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Conitec, ligada ao Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), com a colaboração do Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre/RS, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) foi conduzida por essa Subcomissão, com a presença de seus membros e do Grupo Elaborador. Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Este PCDT contou com a participação de especialistas de diversas universidades, hospitais e da Sociedade Brasileira de Reumatologia e técnicos do do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégico do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS), além de metodologistas do Hospital Moinhos de Vento.

O grupo elaborador deste PCDT foi composto por um painel de especialistas sob a coordenação do DGITIS/SCTIE/MS. O painel incluiu médicos especialistas em AR e representantes do Ministério da Saúde e dos pacientes. O grupo coordenador foi composto por metodologistas e contou com consultores da *American University of Beirut* que participaram da elaboração das diretrizes do *American College of Rheumatology* (ACR).

3. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO

O PCDT tem como público-alvo os profissionais da saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos com AR, em especial, médicos reumatologistas, médicos internistas e médicos de família e de comunidade que atuem na atenção primária e no atendimento especializado ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SUS). Os doentes de AR, seja em forma de início recente ou estabelecida, independentemente da atividade da doença, são a população-alvo destas recomendações. Não foram feitas considerações específicas para subgrupos de interesse (por exemplo, populações especiais como pacientes com insuficiência cardíaca, hepatite B e C, neoplasias e infecções graves), contudo as considerações aqui contidas são aplicáveis em linhas gerais a esses subgrupos. O presente documento não avalia intervenções não medicamentosas e vacinação.

4. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DO PCDT DA ARTRITE REUMATOIDE

A elaboração deste PCDT seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². O PCDT foi desenvolvido com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMaster *Guideline Development Checklist*)³.

Foi usada a metodologia GRADE-ADOLPMENT⁴ para adaptar as diretrizes para tratamento de AR elaborada pelo ACR⁵. Foram abordadas questões relacionadas ao tratamento medicamentoso de artrite reumatoide de início recente e estabelecida.

Foram discutidas 24 questões clínicas. Os desfechos de interesse foram: atividade e progressão da doença, qualidade de vida, incapacidade funcional, efeitos adversos gastrointestinais, efeitos adversos graves, infecções graves e hepatotoxicidade. Os componentes das questões clínicas estão sumarizados no **Quadro 4A**.

Quadro 4A - População, intervenções, comparadores e desfechos de interesse (PICO)

<p>Participantes/população</p> <ul style="list-style-type: none">• Adultos (> 18 anos) atendendo aos critérios de classificação da AR da ACR.• Pacientes com AR de início recente (sintomas <6 meses) e AR estabelecida (sintomas ≥ 6 meses). <p>Intervenção(ões), exposição(ões)</p> <ul style="list-style-type: none">• Uso dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">– Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs): metotrexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida– MMCD biológicos anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, Infleximabe.– MMCD biológicos não anti-TNF: rituximabe (anti-CD20), tocilizumabe (anti-IL6), abatacepte (anti-CTL4Ig).– MMCD sintético alvo-específico: tofacitinibe– Glicocorticoides: prednisona, prednisolona <p>Comparador(es), controle(s)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tratamento com os medicamentos acima. <p>Desfecho(s)</p> <ul style="list-style-type: none">• Escore da atividade de doença (DAS);• Melhora da resposta aos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) 20, 50 e 70;• Questionário de avaliação de saúde (HAQ);• Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI);• Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (escore de Sharp);• Suspensão por efeitos adversos;• Efeitos adversos graves;• Infecções;• Eventos adversos gastrointestinais;• Hepatotoxicidade;• Hipertensão;• Infecções e infestações;• Colesterol.
--

Obtenção de evidências

Para elaborar este PCDT, as evidências para as questões 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 14, 15, 16, 17, 22 e 23 (**Quadro 4B**) foram obtidas a partir da atualização das diretrizes do ACR 2015⁵. A atualização envolveu uma busca realizada nas bases de dados Medline, Cochrane, Embase e Epistemonikos, acrescida de filtros para desenhos de estudo primário e revisões sistemáticas (fevereiro de 2016). A atualização foi realizada em colaboração com o grupo elaborador das diretrizes de AR da região do Leste Mediterrâneo. A estratégia pode ser acessada pelo artigo de Darzi et al., 2017⁶.

Para as questões 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21 e 24 (**Quadro 4B**), foi realizada uma atualização das diretrizes do ACR 2015. A atualização envolveu uma busca realizada nas bases de dados Medline, Cochrane, Embase e Epistemonikos, acrescida de filtros para desenhos de estudo primário e revisões sistemáticas (novembro de 2017). A atualização foi realizada em colaboração com o grupo desenvolvedor das diretrizes de AR da região do Leste Mediterrâneo.

Quadro 4B - Questões do PCDT

<p>Questões</p> <ol style="list-style-type: none">1. Devemos usar terapia combinada dupla com MMCDsem vez da monoterapia MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDs?2. Devemos usar terapia combinada tripla com MMCDsem vez da monoterapia com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDs?3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos aosMMCDsem vez de sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?4. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + metotrexato (MTX) em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?5. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez dos MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?6. Devemos usar MMCDbio não anti-TNFem vez dos MMCDbioanti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?7. Devemos usar tofacitinibe oral + MTX em vez dos MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?8. Devemos usar tofacitinibe oral em vez dos MMCDbioanti-TNF para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?9. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de terapia tripla com MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?10. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?11. Devemos usar MMCDbioanti-TNF em vez de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?12. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?
--

13. Devemos usar MMCD bioanti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?
14. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF?
15. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF?
16. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?
17. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?
18. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?
19. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?
20. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?
21. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?
22. Devemos adicionar glicocorticoides em altas doses por curto prazo aos MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença em surto agudo da doença?
23. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?
24. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?

Em 29 de janeiro de 2019, realizamos uma busca em sumários clínicos estruturados, baseados em evidência, com a finalidade de identificar referências novas e relevantes publicadas após a realização da busca ou informações que pudessem modificar as recomendações. Realizaram-se buscas no Uptodate, BMJ Best Practice e Dynamed. Os seguintes tópicos foram revisados, com revisão do texto e da lista das referências bibliográficas:

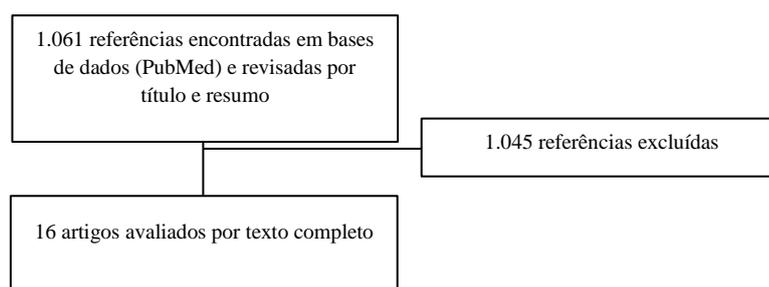
- Uptodate – “*Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults*” (tópico com a busca atualizada em dezembro de 2018)
- Uptodate – “*General principles of management of rheumatoid arthritis in adults*” (tópico com a busca atualizada em dezembro de 2018)
- Dynamed– “*Rheumatoid arthritis*” (RA) (tópico com a busca atualizada em novembro de 2018)
- BMJ Best Practice– “*Rheumatoid arthritis*” (tópico com a busca atualizada dezembro de 2018)

Os tópicos avaliados eram relativamente recentes, datando de novembro a dezembro de 2018. Apesar de não poder assegurar que tenha sido feita uma busca sistemática pelas informações, o uso de três sumários eletrônicos distintos de alta qualidade nos sugere que as informações relevantes provavelmente teriam sido captadas por ao menos um deles. Não foram identificadas informações ou referências relevantes que pudessem vir a modificar a informação e as conclusões contidas neste PCDT.

Além da busca por sumários clínicos estruturados descrita acima, foi realizada uma busca sistemática na base de dados PubMed usando termos como “*Arthritis, Rheumatoid*” e “*randomized controlled trial*”. A estratégia de busca completa é apresentada na **Tabela 4A**. Os critérios de inclusão que envolvem nossa questão PICO foram os mesmos apresentados no **Quadro 4A**. A data da busca foi limitada a janeiro de 2017 até março de 2019. Os estudos que não atenderam aos critérios de acordo com os títulos ou resumos foram excluídos.

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiramente, os resultados da busca foram avaliados por meio de títulos e resumos, e os artigos potencialmente elegíveis foram então lidos na íntegra. A extração dos dados foi feita de maneira narrativa, e os resultados serão descritos abaixo. A seleção dos estudos e a extração dos dados foi realizada por um pesquisador (CS).

A **Figura 4A** apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Das 1.061 referências encontradas, 16 foram selecionadas para avaliação dos textos completo, e 5 artigos foram incluídos na revisão.



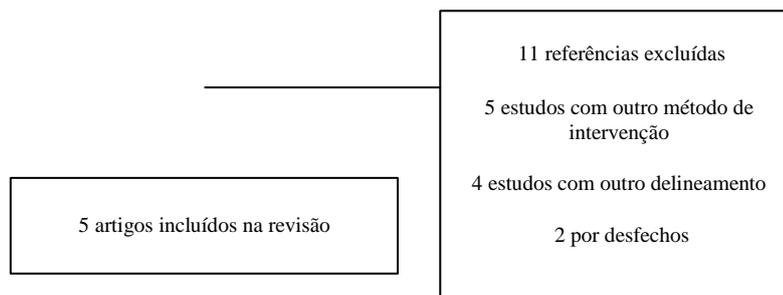


Figura 4A - Fluxograma de seleção dos estudos

Tabela 4A - Estratégia de busca

Identificador	Estratégia
	PubMed
#1 AR	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid" OR (rheumatoid AND arthrit*)
#2 Tofacitinibe	"tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib" OR "tasocitinib" OR "cp690550" OR "cp 690550"
#3 CertolizumabePegol	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870"
#4 Etanercepte	"Etanercept"[Mesh] OR "Etanercept" OR "TNFR-Fc Fusion Protein" OR OR "Fusion Protein, TNFR-Fc" OR "TNFR Fc Fusion Protein" OR "TNR 001" OR "TNT Receptor Fusion Protein" OR "TNTR-Fc" OR "TNR-001" OR "TNR001" OR "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" OR "Erelzi" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" OR "Enbrel"
#5 Golimumabe	"golimumab" [Supplementary Concept] OR "golimumab" OR "Simponi"
#6 Infliximabe	"Infliximab"[Mesh] OR "Infliximab" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Mab cA2" OR "Infliximab-abda" OR "Renflexis" OR "Infliximab-dyyb" OR "Inflextra" OR "Remicade"
#7 Abatacepte	"Abatacept"[Mesh] OR "Abatacept" OR "LEA29Y" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "BMS 224818" OR "Belatacept" OR "Orencia" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS188667" OR "CTLA-4-Ig" OR "Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 Immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig" OR "CTLA4-Ig Immunoconjugate" OR "CTLA4 Ig Immunoconjugate" OR "Immunoconjugate, CTLA4-Ig" OR "CTLA4-Fc" OR "Nulojix"
#8 Rituximabe	"Rituximab"[Mesh] OR "Rituximab" OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Mabthera" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "GP2013" OR "Rituxan"
#9 Tocilizumabe	"tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" OR "atlizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "Actemra"
#10 Hydroxychloroquine	"Hydroxychloroquine" [mesh] OR "Hydroxychloroquine" OR "Oxychlorochin" OR "Oxychloroquine" OR "Hydroxychlorochin" OR "Plaquenil" OR "Hydroxychloroquine Sulfate" OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt"
#11 Methotrexate	"Methotrexate" [mesh] OR "Methotrexate" OR "Amethopterin" OR "Methotrexate, (D)-Isomer" OR "Methotrexate, (DL)-Isomer" OR "Mexate" OR "Methotrexate Sodium" OR "Sodium, Methotrexate" OR "Methotrexate, Sodium Salt" OR "Methotrexate, Disodium Salt" OR "Methotrexate Hydrate" OR "Hydrate, Methotrexate" OR "Methotrexate, Dicesium Salt" OR "Dicesium Salt Methotrexate"
#12 Sulfasalazine	"Sulfasalazine" [mesh] OR "Sulfasalazine" OR "Salicylazosulfapyridine" OR "Sulphasalazine" OR "Salazosulfapyridine" OR "Pyralin EN" OR "Azulfadine" OR "Azulfidine EM" OR "Azulfidine" OR "Asulfidine" OR "Colo-Pleon" OR "Colo Pleon" OR "Pleon" OR "Ulcot" OR "Sulfasalazinmedac" OR "Sulfasalazin-Heyl" OR "SulfasalazinHeyl" OR "Sulfasalazine FNA" OR "Ucine" OR "Salazopyrin" OR "ratio-Sulfasalazine" OR "ratio Sulfasalazine"
#13 Leflunomide	"Leflunomide" [mesh] OR "Leflunomide" OR "N-(4-Trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide" OR "HWA 486" OR "HWA-486" OR "HWA486" OR "SU101" OR "Arava"
#14 Adalimumabe	"Adalimumab" [mesh] OR "Adalimumab" OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7"
#15 Chloroquine	"Chloroquine" [mesh] OR "Chloroquine" OR "Chlorochin" OR "Chingamin" OR "Khingamin" OR "Nivaquine" OR "Chloroquine Sulfate" OR "Sulfate, Chloroquine" OR "Chloroquine Sulphate" OR "Sulphate, Chloroquine" OR "Aralen" OR "Arequin" OR "Arechine"
#16 Intervenções	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17 ECR	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos [mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design [mh: noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh])

Identificador	Estratégia
	OR crossover studies [mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])
#18	#1 AND #16 AND #17
#19	#19, Filtro para data de publicação a partir de 01/01/2017

A seguir, a descrição dos estudos incluídos na busca sistemática.

Atsumi, 2017: Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do uso da certolizumabepegol associado a MTX em pacientes com AR de início recente sem tratamento prévio com MTX. Os desfechos avaliados foram escore de Sharp modificado, SDAI, DAS-28, remissão booliana e eventos adversos em 104 semanas de tratamento.

Foram incluídos 316 pacientes adultos (> 18 anos), de ambos os sexos, com AR de início recente, sendo que 159 pacientes receberam certolizumabepegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada 2 semanas) associado a MTX (8 mg por semana) e 157 pacientes placebo e MTX por 52 semanas. Após esse período, os pacientes receberam apenas MTX por mais 52 semanas. Dos 316 pacientes que foram randomizados, 179 entraram no período pós-tratamento (tratamento apenas com MTX), e 131 pacientes completaram o estudo. As características dos pacientes eram similares entre os grupos.

O escore de Sharp modificado até a 52 semana em relação ao basal foi menor no grupo certolizumabe em comparação ao grupo placebo ($0,36 \pm 2,70$ vs. $1,58 \pm 4,86$, $p < 0,001$). Durante o período pós-tratamento até a semana 104, as alterações da linha de base (média \pm DP) para o escore de Sharp modificado se mantiveram menor no grupo certolizumabe ($0,66 \pm 5,38$ vs. $3,01 \pm 9,66$ ($p = 0,001$)). As taxas de remissão, no final da semana 52, foram significativamente maiores no grupo certolizumabe em comparação ao grupo placebo. A **Figura 4B** apresenta as taxas de remissão nas semanas 52 e 104.

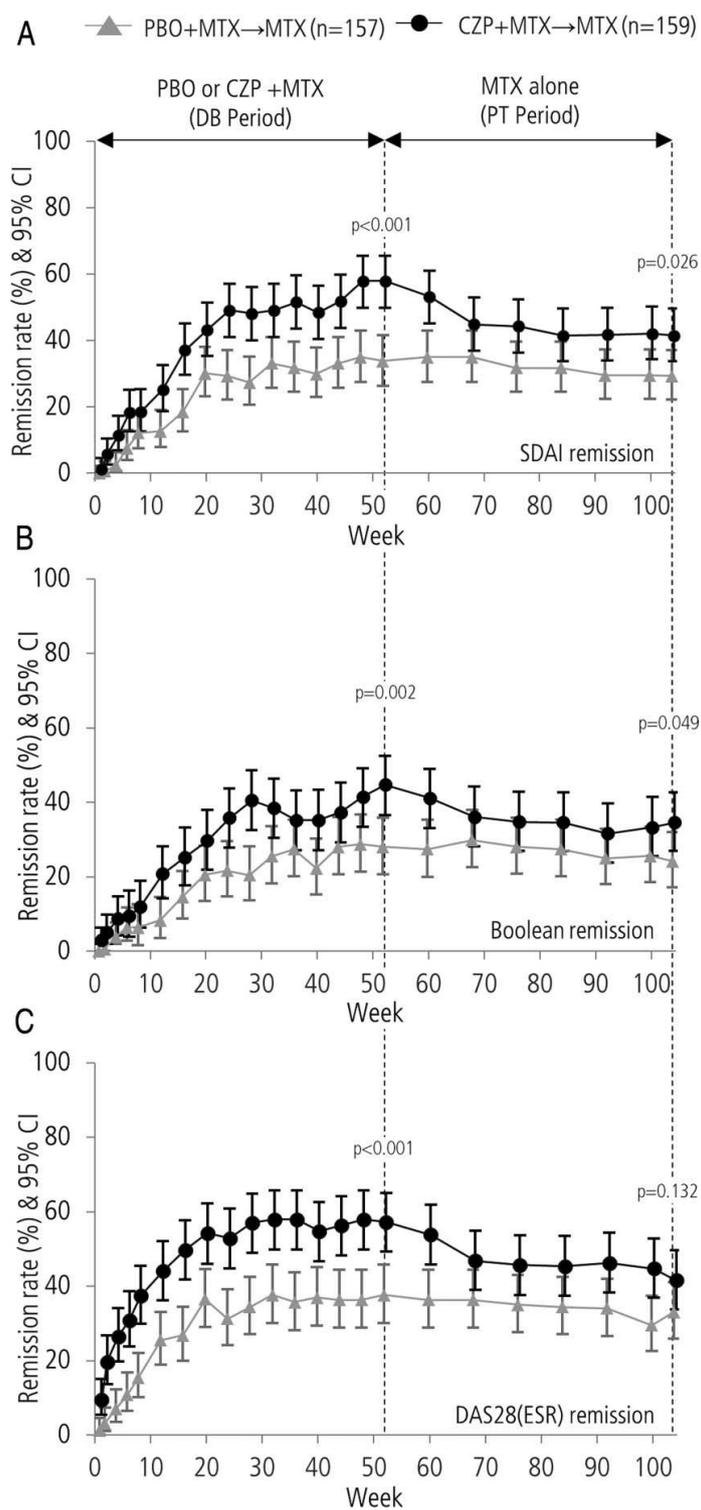


Figura 4B - Principais desfechos de eficácia do estudo de Atsumi (2017). Adaptado de Atsumi, 2017.

A incidência de eventos adversos gerais foi similar entre grupos. A **Tabela 4B** apresenta um sumário dos eventos adversos entre os grupos nas semanas 52 e 104.

Tabela 4B - Sumários dos eventos adversos nos grupos intervenção e controle. (Adaptado de Atsumi, 2017.)

Table 2 Summary of treatment-emergent adverse events (TEAE)

	CZP+MTX→MTX			PBO+MTX→MTX		
	Week 0–52 CZP+MTX n=159	Week 52–104 MTX n=108	Week 0–104 CZP+MTX→MTX n=159	Week 0–52 PBO+MTX n=157	Week 52–104 MTX n=71	Week 0–104 PBO+MTX→MTX n=157
Patient years	136.2	87.7	223.6	116.0	63.4	179.4
AE summary†	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AEs	153 (96.2)	85 (78.7)	154 (96.9)	148 (94.3)	57 (80.3)	150 (95.5)
Event rate*	542.0	286.1	442.4	548.2	250.7	444.3
Serious AEs	13 (8.2)	4 (3.7)	17 (10.7)	14 (8.9)	4 (5.6)	18 (11.5)
Event rate*	11.0	6.8	9.4	12.9	6.3	10.6
Deaths	0	0	0	0	0	0
AEs of interest‡	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infections and infestations	97 (61.0)	45 (41.7)	114 (71.7)	87 (55.4)	30 (42.3)	93 (59.2)
Serious infections	5 (3.1)	0	5 (3.1)	7 (4.5)	1 (1.4)	8 (5.1)
Pneumonia	7 (4.4)	1 (0.9)	8 (5.0)	8 (5.1)	2 (2.8)	10 (6.4)
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	5 (3.1)	2 (1.9)	7 (4.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Malignancies	1 (0.6)‡	1 (0.9)‡	2 (1.3)‡	0	0	0
Hepatic disorders§	68 (42.8)	12 (11.1)	73 (45.9)	69 (43.9)	9 (12.7)	73 (46.5)

*Number of events per 100 patient-years.

†n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

‡Cervix carcinoma.

§Including following preferred terms: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, γ -glutamyltransferase increased, hepatic function abnormal, hepatic enzyme increased, hepatic steatosis, hyperbilirubinaemia, liver disorder, liver function test abnormal; MedDRA V.14.1.

AE, adverse events; CZP, certolizumab pegol; MTX, methotrexate; PBO, placebo.

Conclusão

Os resultados do primeiro ano do estudo demonstraram o benefício clínico da adição de certolizumabe pegol associado ao MTX em relação às taxas de remissão, e esse efeito permaneceu após a interrupção da terapia com certolizumabe pegol, quando a dose de MTX permaneceu otimizada.

Bi, 2019: Efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in methotrexate-inadequate responder Chinese patients with active rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do uso da certolizumabepogol associado a MTX em pacientes com AR ativa com resposta inadequada ao MTX. O desfecho primário foi a resposta do ACR 20 no final da semana 24.

Os pacientes incluídos foram randomizados (3:1) para certolizumabe pegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas) e MTX ou placebo e MTX.

Foram incluídos 430 pacientes, 316 no grupo certolizumabe e 114 no grupo placebo; 186 pacientes (58,9%) no grupo certolizumabe e 38 (33,3%) pacientes no grupo placebo completaram as 24 semanas de seguimento. As características dos pacientes eram similares entre os grupos.

Ao fim do estudo, 54,8% dos pacientes do grupo certolizumabe e 23,9% do grupo placebo atingiram remissão com o escore ACR 20. Os pacientes com o grupo certolizumabe também obtiveram melhora nas respostas dos desfechos HAQ-DI, ACR 50/70 e DAS-28 (**Figura 4C**). Efeitos adversos graves foram relatados por 6,3% dos pacientes do grupo certolizumabe e por 2,7% dos pacientes do grupo placebo.

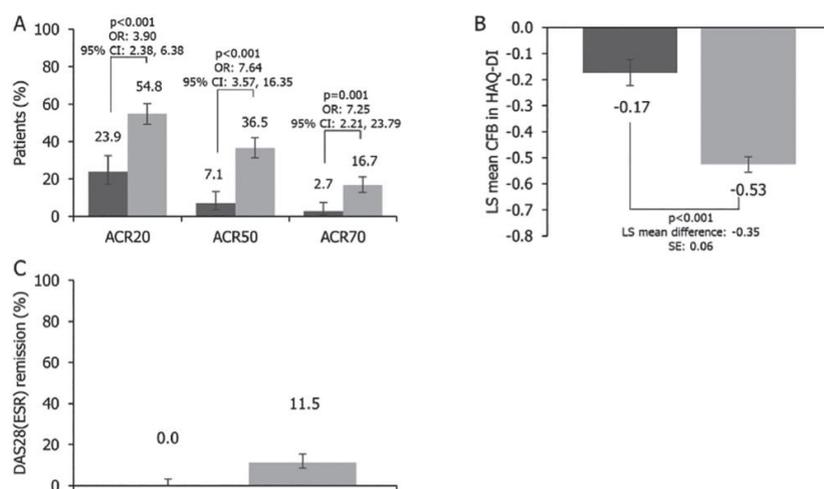


Figura 4C - Principais desfechos de eficácia do estudo de Bi 2019 (Adaptado de Bi, 2019.)

Conclusão

O tratamento com certolizumabe pegol em combinação ao MTX mostrou um perfil de segurança aceitável e redução dos sinais e sintomas dos pacientes com AR ativa com resposta inadequada ao MTX.

Brown, 2018: Alternative tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) or abatacept or rituximab following failure of initial TNFi in rheumatoid arthritis: the SWITCH RCT

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de não inferioridade, que avaliou a eficácia e segurança do uso do MMCDbioanti-TNF alternativo (etanercepte) ou abatacepte em pacientes com AR que tiveram resposta inadequada ao tratamento inicial com MMCDbio associado ao MTX quando comparado ao rituximabe. O desfecho primário foi a resposta do DAS-28 no final da semana 24.

Os pacientes incluídos foram randomizados (1:1:1) para MMCDbioanti-TNF alternativo e MTX, abatacepte e MTX ou rituximabe e MTX.

Foram incluídos 149 pacientes, dos quais 122 foram randomizados para tratamento (MMCDbioanti-TNF alternativo, n = 41; abatacepte, n = 41; rituximabe, n = 40). As características dos pacientes eram similares entre os grupos.

Comparando MMCDbioanti-TNF alternativo com rituximabe, a diferença na redução média no DAS-28 em 24 semanas após a randomização foi de 0,3 (IC95% -0,45 a 1,05). Os resultados correspondentes para a comparação de abatacepte e rituximabe foram de 0,04 (IC95% -0,72 a 0,79). Para o desfecho HAQ-DI, não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Em relação aos efeitos adversos graves, dez eventos foram relatados em nove pacientes, dos quais três eventos em três pacientes foram considerados relacionados aos medicamentos em estudo. Houve duas mortes, ambas após o desenvolvimento de eventos adversos com os medicamentos rituximabe e abatacepte. Dez pacientes apresentaram toxicidade, resultando uma cessação permanente do tratamento (quatro pacientes usando MMCDbioanti-TNF, dois usando abatacepte e quatro usando rituximabe).

Conclusão

O uso do MMCDbioanti-TNF alternativo (etanercepte) ou abatacepte em pacientes com AR que tiveram resposta inadequada ao tratamento inicial com MMCDbio associado ao MTX quando comparado ao tratamento com rituximabe não mostrou diferença. A questão clínica de se o MMCDbioanti-TNF alternativo (etanercepte) ou abatacepte e rituximabe é ou não comparável em relação à eficácia e à segurança permanece não definida.

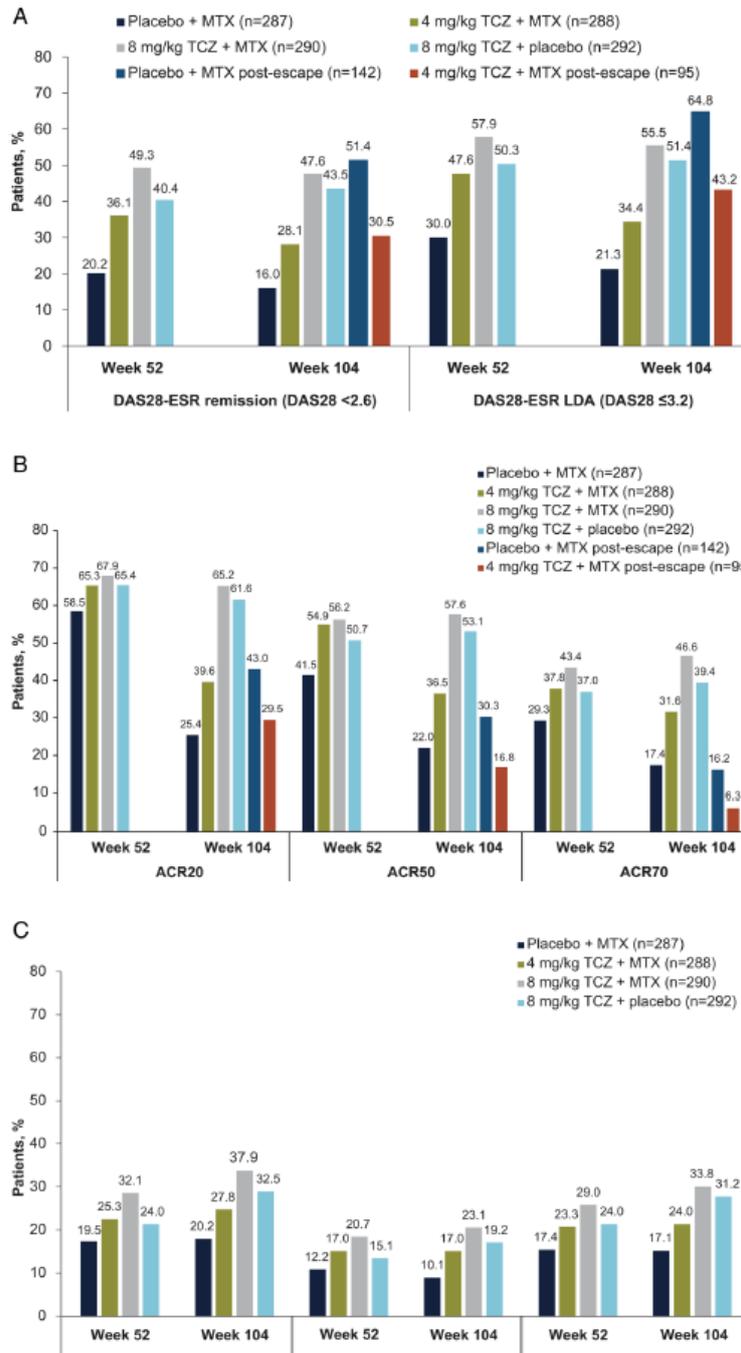
Burmester, 2017: Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do uso do tocilizumabe em pacientes com AR de início recente. Os desfechos avaliados foram DAS-28, ACR 20/50/70, escore de Sharp modificado, CDAI, remissão booliana e eventos adversos em 52 semanas de tratamento.

Os pacientes incluídos foram randomizados (1:1:1:1) para tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX, tocilizumabe (4 mg/kg) e MTX, tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo e MTX e placebo. Foram incluídos 1.162 pacientes, 291 no grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX, 290 no grupo tocilizumabe (4 mg/kg) e MTX, 292 no grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo e, 289 no grupo MTX e placebo. As características clínicas e demográficas estavam equilibradas entre os grupos na linha de base.

Na semana 52, 49,3% (143/290) dos pacientes do grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX atingiram a remissão por meio do escore DAS-28-ESR e 57,9% (168/290) por meio do escore DAS-28-ESR LDA. As respostas para os desfechos ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram semelhantes para os grupos tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX e tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo. Proporções similares de pacientes designados para os tratamentos iniciais alcançaram remissão de acordo com os critérios CDAI e remissão booliana na semana 52 (**Figura 4D**). A inibição da progressão radiográfica foi mantida por ambos grupos tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX e tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo.

Oitenta e três eventos adversos graves foram relatados no grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX em comparação a 67, 58 e 31 para os grupos tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo, tocilizumabe (4 mg/kg) e MTX e placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram infecções. Ocorreram 14 mortes durante o estudo.



Fonte: adaptado de Burmester, 2017.

Figura 4D - Principais desfechos de eficácia do estudo de Burmester 2017.

Conclusão

Em ambos os grupos tocilizumabe (8 mg/kg), houve melhora nos desfechos remissão do DAS-28-ESR e LDA, respostas ACR 20/50/70 e progressão radiográfica. As melhores respostas foram consistentemente observadas no grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX, particularmente para os parâmetros radiográficos.

Emery 2016: Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico. Foram incluídos pacientes com artrite reumatoide ativa diagnosticada há menos de um ano e virgens de tratamento com MMCDs ou MMCDbio. Os desfechos avaliados foram DAS-28, ACR 50, HAQ-DI e escore de Sharp modificado (van der Heijde) em 52 semanas de tratamento.

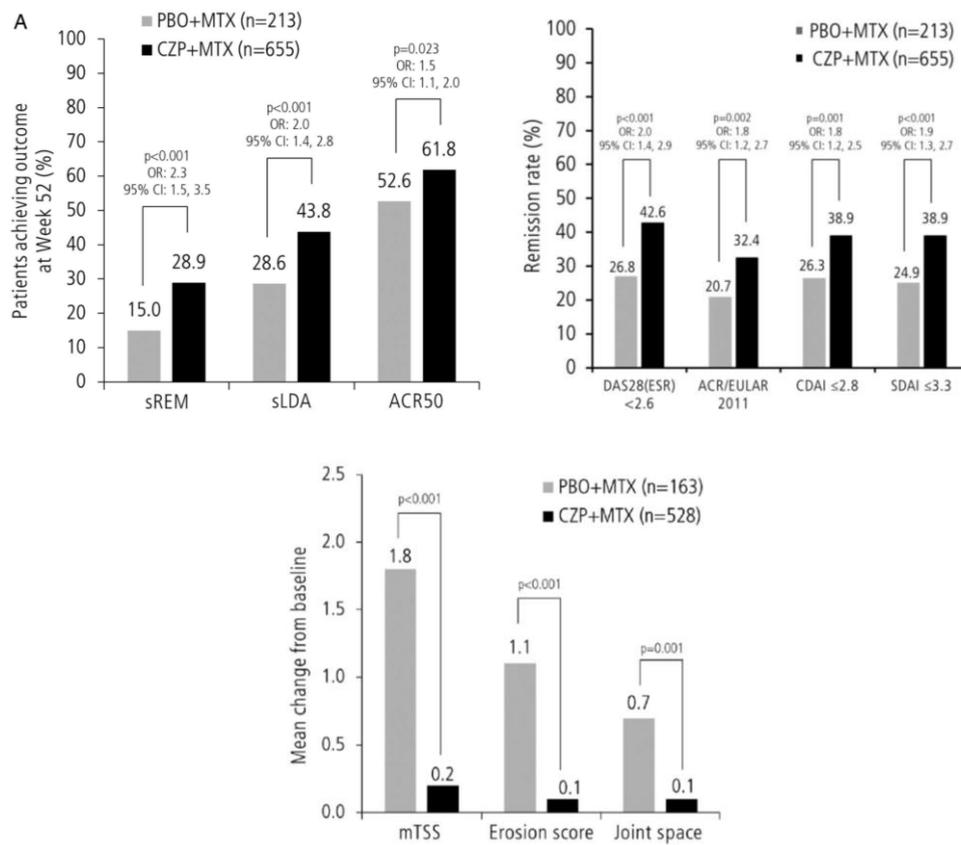
Os pacientes incluídos foram randomizados (3:1) para certolizumabe pegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 e, após, 200 mg a cada 2 semanas) e metotrexato (de 15 a 25 mg por semana) ou placebo e MTX.

Foram incluídos 879 pacientes, 660 no grupo certolizumabe e 219 no grupo placebo; 500 pacientes (75,8%) no grupo certolizumabe e 143 (65,3%) pacientes no grupo placebo completaram as 52 semanas de seguimento. As características clínicas e demográficas estavam equilibradas entre os grupos na linha de base. A média de idade dos pacientes incluídos foi de 50,4 (13,6) no grupo certolizumabe e de 51,2 (13) no grupo placebo; 75,9% dos pacientes no grupo certolizumabe e 79,8% dos pacientes no grupo placebo eram do sexo feminino; o tempo médio de diagnóstico de AR era de 2,9 (4,6) no grupo certolizumabe e 2,9 (2,9) no grupo placebo.

Ao fim do estudo, 28,9% dos pacientes no grupo certolizumabe e 15% no grupo placebo atingiram remissão (sREM– escore DAS-28 < 2,6 nas semanas 40 e 52); e 28,6% dos pacientes no grupo certolizumabe e 43,8% no grupo placebo atingiram baixa atividade da doença (sLDA– escore DAS-28 ≤ 32 nas semanas 40 e 52). Quando a remissão foi avaliada de acordo com outros critérios, também foi observada diferença significativa entre os grupos, com mais pacientes no grupo certolizumabe atingindo o desfecho. O desfecho ACR 50 foi atingido por 61,8% dos pacientes no grupo certolizumabe e por 52,6% no grupo placebo. A inibição da progressão radiográfica foi significativamente maior no grupo certolizumabe: em relação ao escore de Sharpe modificado, houve um aumento de 0,2 no grupo certolizumabe e de 1,8 no grupo placebo ($p < 0,001$); maior percentual de pacientes sem progressão, de acordo com o escore de Sharpe modificado (49,7% no grupo certolizumabe e 70,3% no grupo placebo, $p < 0,001$). Houve uma melhora da capacidade funcional, avaliada pelo HAQ-DI (certolizumabe: -1,0; placebo: -0,82; $p < 0,002$), com mais pacientes atingindo o que é considerado como normal no grupo certolizumabe (48,1%) do que no grupo placebo (37,5%). Os principais desfechos de efetividade são apresentados na **Figura 4E**.

A incidência geral de eventos adversos e os efeitos adversos graves foram semelhantes entre os grupos (para efeitos adversos graves, 10,6% no grupo certolizumabe e 9,2% no grupo placebo). Os principais eventos adversos reportados por pacientes do grupo certolizumabe foram náusea, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, nasofaringite, cefaleia e aumento dos níveis de alanina transferase. No grupo certolizumabe, 8,6% dos pacientes suspenderam o tratamento, em comparação a 9,2% no grupo placebo.

Em relação às infecções, a taxa foi maior no grupo certolizumabe (71,8/100 pacientes-ano) em comparação ao grupo placebo (52,7/100 pacientes-ano). Entretanto, para infecções graves, não houve diferenças entre os grupos (certolizumabe: 3,3/100 pacientes-ano; placebo: 3,7/100 pacientes-ano). No grupo certolizumabe, a taxa de infecções oportunistas foi de 0,2/100 pacientes-ano; no grupo placebo, nenhum caso foi reportado.



Fonte: adaptado de Emery, 2016.

Figura 4E - Principais desfechos de eficácia do estudo de Emery 2016

Foram reportados três óbitos durante o estudo, dois em pacientes do grupo certolizumabe e um no grupo placebo. Entre os dois pacientes do grupo certolizumabe, um deles veio a óbito devido a acidente vascular cerebral, considerado não relacionado ao tratamento; o outro óbito foi associado a infecção disseminada por *Mycobacterium*, considerada relacionada ao tratamento. O óbito no grupo placebo foi causado por falência respiratória e foi considerado não relacionado ao estudo.

Conclusão

O grupo tratado com certolizumabe pegol teve resultados melhores nos desfechos avaliados em comparação ao grupo placebo.

OBTENÇÃO DE EVIDÊNCIA PARA VALORES E PREFERÊNCIAS DOS PACIENTES

A busca por valores e preferências dos pacientes com AR se baseou nas diretrizes do ACR⁵ e em sua adaptação para a região do Leste Mediterrâneo, publicada em 2017⁶. Os desfechos considerados se basearam nas medidas de qualidade de vida e de utilidade. Adicionalmente, realizou-se uma busca não estruturada nas bases de dados Google e Medline por valores e preferências referentes à realidade brasileira, usando termos como “*rheumatoid arthritis*” AND “*quality of life*”, além de contato com os especialistas do painel.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi usado o sistema GRADE⁷. Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro⁸ para cada questão PICO, sendo considerados os domínios da avaliação risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferentes dos da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos), efeito relativo e absoluto de cada questão (**Quadro 4C**).

Quadro 4C - Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

DESENVOLVIMENTO DE RECOMENDAÇÕES

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou fraca, de acordo com o sistema GRADE (**Quadro 4D**).

Quadro 4D - Implicação da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário haver um debate substancial e o envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada, e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, um número considerável não aceitaria essa recomendação.

Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.
------------------------	---	--

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para a elaboração das recomendações, foram levados em consideração os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências para os mesmos, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta e pode ser considerada forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco).

Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre elas estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião presencial de elaboração das recomendações. O grupo elaborador do PCDT recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO. Após a apresentação das evidências (riscos e benefícios da intervenção proposta, custos e valores e preferências dos pacientes), iniciaram-se as discussões. Os domínios foram debatidos separadamente, de modo estruturado, seguindo a metodologia preconizada pelo GRADE. Buscou-se um consenso em relação às recomendações e, na impossibilidade de obtê-lo, realizou-se votação (**Quadro 4E**).

Quadro 4E -Consenso do grupo elaborador para as recomendações do PCDT

Questões	Considerações sobre a decisão/justificativa
1. Devemos usar terapia combinada dupla com MMCDs em vez da monoterapia MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
2. Devemos usar terapia combinada tripla com MMCDs em vez da monoterapia com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos a MMCDs em vez de MMCDs sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.
4. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + Metotrexato (MTX) em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
5. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez dos MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
6. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez dos MMCDbioanti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
7. Devemos usar tofacitinibe oral + MTX em vez dos MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
8. Devemos usar tofacitinibe oral em vez dos MMCDbioanti-TNF para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
9. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de terapia tripla com MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
10. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
11. Devemos usar MMCDbioanti-TNF em vez de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
12. Devemos usar MMCDbioanti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
13. Devemos usar MMCDbioanti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
14. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
15. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.

16. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
17. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
18. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
19. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
20. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
21. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
22. Devemos adicionar glicocorticoides em altas doses por curto prazo aos MMCDcs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença em surto agudo da doença?	Houve consenso entre o grupo.
23. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDcs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.
24. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.

DECLARAÇÃO E CONDUTA EM CASO DE CONFLITOS DE INTERESSE

A declaração de conflitos de interesse foi baseada nos princípios do G-I-N e *The Institute of Medicine* (IOM). Todos os membros do grupo declararam os seus potenciais conflitos de interesse usando o questionário “Declaração de conflito de interesses - diretrizes clínico-assistenciais” (Tabela 4C). Participantes que declarassem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da discussão das questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votações, caso não seja obtido consenso. Os principais interesses declarados pelos participantes do PCDT se referem à Questão 1 (vínculo empregatício com instituições que apresentam interesse no escopo), Questão 2 (honorários pagos nos últimos 3 anos) e Questão 3 (benefícios não monetários obtidos de entidades com interesse no escopo) do formulário usado.

Tabela 4C - Questionário sobre Conflito de Interesse - Diretrizes Clínico-assistenciais

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você* tiveram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo deste PCDT?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
2. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você* tiveram alguma relação com alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo deste PCDT (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
3. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste PCDT benefícios financeiros não monetários (como pagamento de inscrições em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos, tais como shows, jantares, etc.), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição ao qual você está ligado possuem propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste PCDT, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
5. Nos últimos 3 anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição ao qual você está ligado receberam algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste PCDT (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo do PCDT poderia comprometer a sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre um determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)? SIM NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou com alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste PCDT? SIM NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste PCDT? SIM NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste PCDT podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, a pessoas próximas a você* ou à instituição a qual você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)? SIM NÃO
- 10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste PCDT? SIM NÃO
- 10.2. Caso sim para a Questão 10.1, você concorda em declarar ao grupo organizador do PCDT? SIM NÃO
- 10.3. Caso sim para a Questão 10.2, você concorda que essa informação seja tornada pública? SIM NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua capacidade imparcial de julgamento neste PCDT? SIM NÃO
-

PRINCÍPIOS GERAIS PARA O PCDT, DEFINIÇÕES DOS PRINCIPAIS TERMOS USADOS E CATEGORIAS DOS FÁRMACOS

Assim como nas diretrizes originais do ACR 2015, este PCDT enfocou os seguintes princípios:

1. As recomendações são direcionadas às situações clínicas comuns ao paciente com AR de início recente e estabelecida, e não a casos especiais.
2. Os custos para a aquisição de medicamentos foram levados em consideração na elaboração deste PCDT, porém não foi realizada uma análise de custo-efetividade.
3. A avaliação da atividade da doença usando instrumentos validados e internacionalmente empregados, como DAS-28, SDAI e CDAI, deve ser realizada preferencialmente em todas as consultas com pacientes com artrite reumatoide.
4. A avaliação da capacidade funcional do paciente usando um questionário padronizado e validado, como *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e *Health Assessment Questionnaire II*, deve ser realizada rotineiramente para pacientes com AR, pelo menos uma vez por ano, e com maior frequência se a doença estiver ativa.
5. Em pacientes com AR de baixa atividade ou remissão clínica, a substituição de uma terapia por outra deve ser considerada a critério do médico assistente em consulta com o paciente.
6. Em recomendações fracas/condicionais, a indicação preferencial de um medicamento sobre outro prioriza a escolha. No entanto, a opção secundária não é contraindicada para uso naquela situação, podendo ser empregada em situações específicas, definidas neste PCDT.

A definição dos principais termos usados, a descrição dos fármacos tratados e a descrição das categorias dos fármacos usados no processo de elaboração deste PCDT são mostrados nas **tabelas 4D, 4E e 4F**.

Tabela 4D - Principais termos usados

Termo	Definições
Paciente adulto com AR	Adultos (> 18 anos), atendendo aos critérios de classificação da AR da ACR ^{9,10} .
Benefícios e danos à saúde	Eficácia e segurança dos tratamentos, incluindo desfechos desejáveis e não desejáveis.
AR de início recente	AR com duração da doença/sintomas < 6 meses, em que a “duração” denota o período de tempo em que o paciente apresentou sintomas, não o tempo desde o diagnóstico da AR.
AR estabelecida	AR com duração da doença/sintomas > 6 meses.
Atividade da doença	Classificada como baixa, moderada ou alta, de acordo com escalas validadas (DAS-28, SDAI e CDAI). As atividades da doença moderada e alta foram combinadas com base nas opiniões dos panelistas, assim como foi feito nas diretrizes sobre a AR da ACR de 2012.
Remissão da AR	Uma comissão conjunta da ACR e EULAR definiu a remissão da AR como número de articulações <i>dolorosas</i> , número de articulações edemaciadas, níveis da proteína C reativa (mg/dl) e avaliação global do paciente ≤ 1 cada; ou DAS Simplificado (SDAI (<i>Simplified Disease Activity Index</i>) ≤ 3,3, uma de seis medidas de atividade da doença aprovadas pela ACR*.
Dose ideal	1) Dose necessária para atingir um alvo terapêutico definido entre o médico e o paciente a partir das prioridades do paciente; 2) administrada por pelo menos 3 meses antes do aumento da dose ou troca da terapia.
Falha terapêutica a MMCDs	Falha terapêutica a MMCDs devido a efeitos colaterais ou à falta de eficácia.
Falha terapêutica a MMCDbio	Falha terapêutica a MMCDbio devido a efeitos colaterais ou à falta de eficácia.

AR, artrite reumatoide; ACR, Colégio Americano de Reumatologia; EULAR, Liga Europeia Contra o Reumatismo; DAS, Escore (ou pontuação) da atividade de doença; MMCDbio, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; MMCDs, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas.

* Qualquer das medidas de atividade de doença recomendadas pela ACR pode ser escolhida.

Tabela 4E - Descrição dos medicamentos

Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDs)	Metotrexato (MTX)	VO ou IM	7,5–25 mg, 1x/semana
	Hidroxicloroquina	VO	400 mg, 1x/dia
	Sulfassalazina	VO	500 mg, 1–3 g/dia
Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos anti-TNF (MMCDbioanti-TNF)	Leflunomida	VO	20 mg, 1x/dia
	Adalimumabe	SC	40 mg a cada 2 semanas
	Certolizumabepogol	SC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Depois de manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas.
	Etanercepte	SC	50 mg, 1x/semana
Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	Golimumabe	SC	50 mg, 1x/ a cada 4 semanas
	Infliximabe	IV	3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6. Depois de manter a mesma dose a cada 8 semanas.
	Rituximabe	IV	1.000 mg nos dias 0 e 14. Após, a cada 6 ou mais meses†
	Tocilizumabe	IV	IV: 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg) 1x/a cada 4 semanas.

	Abatacepte	IV ou SC	IV: 500 mg (pacientes com menos de 60 kg); 750 mg (entre 60 e 100 kg) e 1.000 mg (acima de 100 kg) nas semanas 0, 2 e 4. Depois demanter a mesma dose 1x/a cada 4 semanas. SC: 125 mg 1x/semana 5 mg, 2x/dia
Medicamentos modificadores do curso da doença sintético alvo-específico Imunossuppressores	Tofacitinibe	VO	
	Azatioprina	VO	Iniciar com 1 mg/kg/dia, 1 a 2x/dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia (dose máxima). 600 mg/m ² em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses
	Ciclofosfamida	IV	
Glicocorticoides	Ciclosporina	VO	Iniciar com 2,5 mg/kg/dia em duas administrações e aumentar a 0,5–0,75 mg/kg/dia a cada 2 ou 3 meses. Em caso de falha terapêutica, aumentar até 4 mg/kg/dia
	Prednisona	VO	Alta dose: > 10 mg/dia Baixa dose: ≤ 10 mg/dia
AINEs	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x/dia (usar a menor dose pelo menor tempo possível)
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3x/dia.

*Ou fármacos equivalentes.

†Conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

Tabela 4F - Descrição das categorias dos medicamentos

Categoria de medicamentos	Descrições
MMCDs	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais, incluindo HCQ, LEF, MTX ou SSZ (excluindo azatioprina, ciclosporina, minociclina e sais de ouro); não inclui tofacitinibe, que será considerado separadamente.
Monoterapia MMCDs	Frequentemente definido com o uso de monoterapia MTX, mas também pode ser SSZ, HCQ ou LEF.
Terapia combinada dupla MMCDs	MTX + HCQ, MTX + SSZ, SSZ + HCQ ou combinações com LEF (LEF + MTX, LEF + HCQ, LEF + SSZ).
Terapia combinada tripla MMCDs	MTX + SSZ + HCQ.
Terapia combinada com MMCDs	Terapia dupla ou tripla com MMCDs convencionais.
Tofacitinibe (MMCDsae)	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específicos.
MMCDbio	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos incluindo anti-TNF ou biológicos não anti-TNF (excluindo anakinra).
Biológicos anti-TNF	Adalimumabe, certolizumabepegol, etanercepte, golimumabe ou infliximabe.
Biológicos não anti-TNF	Abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe (excluindo anakinra).
Glicocorticoides em doses baixas	≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente).
Glicocorticoides em doses altas	> 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia de prednisona (ou equivalente) com redução rápida da dose.
Glicocorticoides em curto prazo	< 3 meses de tratamento

HCQ, hidroxicloroquina; LEF, leflunomida; MMCDs, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais; MTX, metotrexato; SSZ, sulfassalazina; TNF, fator de necrose tumoral.

ASPECTOS ECONÔMICOS

Os aspectos econômicos foram considerados na elaboração deste PCDT, sendo usada a obtenção do custo direto das intervenções com o tratamento medicamentoso de acordo com os valores praticados pelo Ministério da Saúde (**Tabela 4G**) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Tabela 4G - Relação de preços referentes à AR

Medicamento	Preço unitário
Metotrexato 25 mg/ml (solução injetável)*	R\$ 7,73
Metotrexato 2,5 mg (comprimido)*	R\$ 0,29
Sulfassalazina 500 mg*	R\$ 0,26
Sulfato de hidroxicloroquina 400 mg*	R\$ 1,29
Leflunomida 20 mg*	R\$ 4,07
Adalimumabe 40 mg	R\$ 659,68
Etanercepte 25 mg	R\$ 165,43
Etanercepte 50 mg	R\$ 330,85
Golimumabe 50 mg	R\$ 1.276,98
Tocilizumabe 80 mg	R\$ 175,40
Abatacepte 250 mg	R\$ 390,30
Abatacepte 125 mg	R\$ 352,68
Infliximabe 100 mg	R\$ 901,95
Certolizumabe 200 mg	R\$ 459,10
Rituximabe 500 mg	R\$ 1798,15
Tofacitinibe 5 mg (†)	R\$ 52,24

(*) Medicamentos não adquiridos centralizadamente pelo Ministério da Saúde no momento do levantamento de preços (<http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>).

(†) Até o momento do levantamento de preços, o medicamento tofacitinibe ainda não tinha compra contratada pelo Ministério da Saúde.

Para os medicamentos adquiridos pelo Ministério da Saúde, foram considerados os preços dos contratos vigentes em 2018, conforme publicado no Diário Oficial da União.

5 RECOMENDAÇÕES

1. USO DE ESTRATÉGIA COM META TERAPÊUTICA (*TREAT-TO-TARGET*)

Durante a fase de escopo, considerou-se que há poucas dúvidas sobre o uso dessa estratégia sobre o tratamento sem meta terapêutica. Assim, essa recomendação foi adotada conforme apresentada nas diretrizes do ACR 2015, e o painel considerou que tecer comentários sobre estratégia com metaterapêutica era importante para a implementação das demais recomendações.

A recomendação das diretrizes do ACR 2015 consiste em:

Recomendamos usar estratégia com meta terapêutica, independentemente do nível de atividade da doença (qualidade da evidência baixa, recomendação forte, ACR 2015, Questão A.1).

Considerações terapêuticas: O objetivo do tratamento deve ser sempre a remissão da atividade da doença, sendo aceitável baixa atividade. A atividade da AR pode ser medida por meio de índices combinados de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

2. ARTRITE REUMATOIDE DE INÍCIO RECENTE

As recomendações para o tratamento medicamentoso da AR de início recente (duração < 6 meses) estão descritas abaixo.

2.1. BAIXA ATIVIDADE DA DOENÇA

As diretrizes originais do ACR incluíam duas questões sobre o tratamento de AR recente com baixa atividade da doença. Essas recomendações foram adotadas conforme apresentadas nas diretrizes do ACR 2015, e o painel considerou importante para implementação das demais recomendações tecer comentários sobre o tratamento da AR recente com baixa atividade da doença.

As recomendações das diretrizes originais consistem em:

Recomendamos usar monoterapia com MMCDs em vez de terapia combinada dupla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de baixa atividade da doença sem tratamento prévio com MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação forte, ACR 2015, Questão A.2).

Recomendamos usar monoterapia com MMCDs em vez de terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR recente de baixa atividade da doença sem tratamento prévio com MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação forte, ACR 2015, Questão A.3).

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR recente, com baixa atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs, a monoterapia com MMCDs é mais aceitável que a terapia combinada (dupla ou tripla) devido à facilidade de administração e possível melhor tolerância. O metotrexato (MTX) deve ser o MMCDs preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral ou empregar metotrexato injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente leflunomida ou sulfassalazina.

2.2. MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA

QUESTÃO 1. DEVEMOS USAR TERAPIA COMBINADA DUPLA COM MMCDs EM VEZ DE MONOTERAPIA COM MMCDs EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE COM MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM MMCDs?

Recomendação 1: Usar monoterapia com MMCDs em vez de terapia combinada dupla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença sem tratamento prévio com MMCDs (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos dois estudos para analisar o desfecho Escore da atividade de doença (DAS), dois estudos para o desfecho melhora da resposta aos critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70, três estudos para o desfecho questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo para o desfecho progressão radiográfica detectável (Escore Sharp), e três estudos foram incluídos para analisar o desfecho suspensão do tratamento por efeitos colaterais. A combinação de terapia combinada dupla com MMCDs aumentou o número de pacientes aos critérios ACR 20 e ACR 70 em 126% (aumento de 229 para cada 1.000 pacientes, qualidade de evidência moderada) e 271% (aumento de 58 para cada 1.000 pacientes, qualidade de evidência baixa), respectivamente. A combinação não melhorou a resposta aos critérios ACR 50 [Risco Relativo (RR) 2,80, IC95% 0,97 a 8,07, qualidade de evidência baixa], não modificou a média da DAS [diferença de médias (DM) -0,05, IC95% -0,38 a 0,28, qualidade de evidência moderada], a média do HAQ (DM -0,08, IC95% -0,46 a 0,3, qualidade de evidência moderada), escore Sharp (RR 0,55, IC95% 0,22 a 1,41, qualidade de evidência moderada) e a suspensão por efeitos colaterais (RR 1,67, IC95% 0,96 a 2,92, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR recente, com moderada ou alta atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs, a monoterapia com MMCDs é mais aceitável que a terapia dupla pela facilidade de administração e possível melhor tolerância. O MTX deve ser o MMCDs preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral ou empregar metotrexato injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente leflunomida ou sulfasalazina.

1. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheumatic Dis.* 2007;66(2):235-41.
2. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals Rheumatic Dis.* 1999;58(4):220-5.
3. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *British J Rheumatology.* 1997;36(10):1082-8.

QUESTÃO 2. DEVEMOS USAR TERAPIA COMBINADA TRIPLA COM MMCDs EM VEZ DA MONOTERAPIA COM MMCDs EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM MMCDs?

Recomendação 2: Usar monoterapia com MMCDs em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença sem tratamento prévio com MMCDs (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos três estudos para analisar o desfecho Escore da atividade de doença(DAS-28), dois estudos para o desfecho melhora da resposta aos critérios do ACR 50, um estudo para o desfecho questionário de avaliação de saúde (HAQ), quatro estudos para o desfecho efeitos colaterais graves, três estudos para o desfecho infecção, quatro estudos para o desfecho efeitos colaterais gastrointestinais e três estudos para o desfecho hepatotoxicidade. A terapia combinada tripla com MMCDs aumentou o número de pacientes com ACR 50 em 41% (aumento de 109 para cada 1.000 pacientes, qualidade de evidência alta), porém, não modificou a média do DAS-28 (DM -0,27, IC95% -0,62 a 0,08, qualidade de evidência baixa), a média do HAQ (DM -0,12, IC95% -0,29 a 0,05, qualidade de evidência baixa), não apresentou riscos para efeitos colaterais graves (RR 1,04, IC95% 0,69 a 1,57, qualidade de evidência moderada), os riscos para infecções (RR 1,03, IC95% 0,78 a 1,36, qualidade de evidência moderada), os sintomas gastrointestinais (RR 1,48, IC95% 0,82 a 2,67, qualidade de evidência moderada) e o risco de hepatotoxicidade (RR 0,68, IC95% 0,45 a 1,03, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR recente, com moderada ou alta atividade da doença, e sem tratamento prévio com MMCDs, a monoterapia com MMCDs é mais aceitável que a terapia tripla pela facilidade de administração e possível melhor tolerância. O metotrexato (MTX) deve ser o MMCDs preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral ou empregar metotrexato injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente leflunomida ou sulfasalazina.

1. tREACHtrial:
 - a. DE JONG, P. H. et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Annals of the rheumatic diseases*, v.72, n. 1, p. 72-78, 2013. (Follow-up time 3 months)
 - b. DE JONG, P. H. et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 7, p. 1331-1339, 2014. (Follow-up time 12 months)
2. MORELAND L. W. et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *ArthritisRheum*, v. 64, n. 9, p. 2824-2835, 2012.
3. SAUNDERS S. A. et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum*, v. 58, n. 5, p. 1310-1317, 2008.
4. MOTTONEN T. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet*, v.353, n. 9164, p. 1568-1573, 1999.

QUESTÃO 3. DEVEMOS ADICIONAR GLICOCORTICOIDES EM DOSES BAIXAS E POR LONGOS PERÍODOS AOS MMCDs, EM VEZ DO USO DE MMCDs SEM GLICOCORTICOIDES EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA?

Recomendação 3: Não adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos aos MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos sete estudos que avaliaram o desfecho Escore da atividade de doença(DAS-28), seis estudos avaliaram o Escore de remissão da atividade de doença (DAS-28), sete estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), quatro estudos avaliaram a progressão radiográfica detectável (Escore de Sharp), cinco estudos avaliaram efeitos colaterais graves, três estudos avaliaram infecções graves e três estudos avaliaram hipertensão arterial sistêmica. A adição de glicocorticoides em doses baixas por longos períodos a MMCDs reduziu a média da progressão radiográfica detectável em -4,36 (IC95% -7,75 a -0,98, qualidade de evidência moderada), não modificou a média do DAS-28 (DM -0,34, IC95% -0,82 a 0,14, qualidade de evidência baixa), não modificou o risco do Escore de Remissão DAS-28 (RR 1,29, IC95% 0,98 a 1,68, qualidade de evidência baixa), não modificou a média do HAQ (DM -0,04, IC95% -0,02 a 0,12, qualidade de evidência moderada), não apresentou diferença no risco de efeitos colaterais graves (RR 0,94, IC95% 0,68 a 1,30, qualidade de evidência baixa), risco de infecções graves (RR 0,52, IC95% 0,18 a 1,50, qualidade de evidência muito baixa), risco de hipertensão arterial sistêmica (RR 2,04, IC95% 0,40 a 10,40, qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Durante o tratamento, anti-inflamatórios não esteroides e glicocorticoides em baixas doses (≤ 10 mg/dia) por curtos períodos de tempo (< 3 meses) como “ponte” para início do efeito da MMCDs podem ser empregados.

1. VERSCHUEREN, P.; DE COCK, D.; CORLUE, L. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*, v. 17, n. 1, p. 97, 2015. (Follow-up time: after 16 weeks)
2. MENON, N. et al. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, v. 62, n. 8, p. 673-676, 2014.
3. De Cock, D. et al. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step-down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice. *Clinical rheumatology*, v. 33, n. 1, p. 125-130, 2014.
4. BAKKER M. F. et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, v. 156, n. 5, p. 329-339, 2012.
5. MONTECUCCO C. et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis research & therapy*, v. 14, n. 3, p. R112, 2012.
6. TODOERTI M. et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1193, p. 139-145, 2010.
7. CHOY E. H. et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, v. 67, n. 5, p. 656-663, 2008.
8. SVENSSON B. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*, v. 52, n. 11, p. 3360-3370, 2005.
9. WASSENBERG S. et al. Verylow-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, v. 52, n. 11, p. 3371-3380, 2005.
10. CAPELL H. A. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann RheumDis*, v. 63, n. 7, p. 797-803., 2004.
11. Fedorenko E, Lukina GV, Sigidin YA. Remission as the main goal of treatment in early rheumatoid arthritis patients: comparative efficacy of four treatment regimens. *Ann RheumDis* 2011;70 (Suppl 3):598
12. Machold KP, Landewé R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann RheumDis* 2010; 69:495–502.

QUESTÃO 4. DEVEMOS USAR MMCDbio ANTI-TNF + METOTREXATO EM VEZ DA TERAPIA COMBINADA TRIPLA COM MMCDs EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 4: Usar terapia combinada tripla com MMCD em vez da terapia com MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído um estudo que avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, ACR 50 e ACR 70, um estudo avaliou a progressão radiográfica detectável (Escore Sharp), um estudo avaliou os efeitos colaterais graves, dois estudos avaliaram infecções e infestações e um estudo avaliou hepatotoxicidade. A combinação dos MMCDbioanti-TNF + MTX modificou o escore Sharp (DM -3,23, IC95% -6,03 a -0,43, qualidade de evidência baixa), não melhorou a resposta aos critérios ACR 20 (RR 1,20, IC95% 0,87 a 1,76, qualidade de evidência baixa), ACR 50 (RR 1,38, IC95% 0,90 a 2,10, qualidade de evidência baixa) e ACR 70 (RR 1,18, IC95% 0,66 a 2,12, qualidade de evidência baixa); também não apresentou risco para efeitos colaterais graves (RR 2,03, IC95% 0,19 a 22,12, qualidade de evidência muito baixa), para infecções e infestações (RR 1,54, IC95% 0,99 a 2,41, qualidade de evidência baixa), hepatotoxicidade (RR 3,55, IC95% 0,75 a 16,79, qualidade de evidência muito baixa). Além das evidências acima, levamos em consideração para tomada de decisão uma meta-análise em rede¹¹ que objetivou comparar MTX e combinações dos MMCDbio + MTX em pacientes com AR sem tratamento prévio com MMCDs ou que falharam ao MTX. Foram encontradas evidências de moderada a alta qualidade que a terapia combinada tripla ou MTX + MMCDbio ou tofacitinibe foram igualmente eficazes no controle da atividade da doença e, geralmente, são bem toleradas em pacientes sem tratamento prévio com MMCDs ou que falharam ao MTX. A terapia combinada tripla foi superior ao MTX na prevenção do dano articular em pacientes sem tratamento prévio, mas a magnitude desses efeitos foi pequena ao longo de um ano. Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: A terapia tripla deve ser tentada antes dos MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade que falharam aos MMCDs. No caso de terapia tripla, ela geralmente consiste em MTX + sulfassalazina + hidroxiquina, com a leflunomida podendo ser substituída em casos de intolerância, em especial MTX^{12,13}. Considerar falha dos MMCDs: **a)** após emprego de sua dose terapêutica ideal e com aderência e persistência adequadas no tratamento por um período mínimo de 3 meses, **b)** interrupção do tratamento por efeitos adversos⁵.

1. LEVITSKY, A. et al. Serum survivin predicts responses to treatment in active rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the SWEFOT trial. *BMC medicine*, v. 13, n. 1, p. 1, 2015.
2. HEIMANS, L. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 7, p. 1356-61, 2014.
3. VAN VOLLENHOVEN R. F. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1712-1720, 2012.

QUESTÃO 5. DEVEMOS USAR MMCDbio NÃO ANTI-TNF + MTX EM VEZ DOS MMCDbio ANTI-TNF + MTX EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 5: Usar os MMCDbio não anti-TNF + MTX OU MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), 1 estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR50, 1 estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo avaliou a progressão radiográfica detectável (escore de Sharp), um estudo avaliou efeitos adversos graves, um estudo avaliou infecções graves e um estudo avaliou as reações no local da injeção. Os MMCDbioanti-TNF + MTX não modificaram a média do DAS-28 (DM -0,03, IC95% -0,25 a 0,19, qualidade de evidência baixa), o número de pacientes com ACR 50 (RR 1,00, IC95% 0,85 a 1,19, qualidade de evidência baixa), a média do HAQ (DM 0, IC95% -0,08 a 0,08, qualidade de evidência baixa), a média da progressão radiográfica detectável em 0,02 (IC95% -0,49 a 0,89, qualidade de evidência baixa), não alterou risco para os efeitos adversos graves (RR 1,10, IC95% 0,69 a 1,77, qualidade de evidência muito baixa) e as infecções graves (RR 0,78, IC95% 0,29 a 2,06, qualidade de evidência baixa). O risco para reações no local da injeção diminuiu em 59% (diminuição de 54 reações para cada 1.000 pacientes, de 71 a menos para 19 a menos, qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade que apresentaram falha a todas as opções de MMCDs, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX (ou ambos em monoterapia). Quando os MMCDbio são associados ao MTX, não há diferença de escolha entre MMCDbio não anti-TNF ou MMCDbio anti-TNF. A eficácia e a segurança foram semelhantes entre as intervenções. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe.

1. WEINBLATT M. E. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *ArthritisRheum*, v. 65, n. 1, p. 28-38, 2013.

QUESTÃO 6. DEVEMOS USAR MMCDbio NÃO ANTI-TNF EM MONOTERAPIA EM VEZ DOS MMCDbio ANTI-TNF EM MONOTERAPIA EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 6: Usar MMCDbio não anti-TNF ou MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 50, um estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo avaliou efeitos colaterais graves, um estudo avaliou infecções graves, um estudo avaliou neoplasias, um estudo avaliou hepatotoxicidade e um estudo avaliou o nível de colesterol. Os MMCDbio anti-TNF modificou a média da DAS-28 (DM -1,5, IC95% -1,8 a -1,1, qualidade de evidência moderada), reduziu o número de pacientes com ACR 50 em 41% (diminui de 114 para cada 1.000 pacientes, qualidade de evidência moderada), não modificou a média do HAQ (DM -0,02, IC95% -0,3 a 0, qualidade de evidência moderada); também não apresentou risco para efeitos adversos graves (RR 0,91, IC95% 0,53 a 1,58, qualidade de evidência baixa), para infecções graves (RR 1,17, IC95% 0,40 a 3,40, qualidade de evidência baixa), neoplasias (RR 1,00, IC95% 0,06 a 15,85, qualidade de evidência baixa), hepatotoxicidade (RR 0,45, IC95% 0,16 a 1,28, qualidade de evidência baixa) e colesterol (RR 1,00, IC95% 0,14 a 7,01, qualidade de evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: No emprego de MMCDbio geralmente se associa o MTX. Na impossibilidade de usar MTX, a monoterapia com MMCDbio pode ser empregada, havendo limitada evidência de que o tocilizumabe é mais eficaz por apresentar melhora da dor e atividade da doença autorrelatada comparado aos MMCDbio anti-TNF, não sendo suficiente para categorizá-lo obrigatoriamente como primeira escolha terapêutica. Na impossibilidade de usar MMCDbio não anti-TNF (tocilizumabe), sugere-se usar outro MMCDbio, não havendo predileção por nenhuma classe ou medicamento específico para o tratamento em monoterapia. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe.

1. GABAY C. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, v. 381, p. 1541-50, 2013.

QUESTÃO 7. DEVEMOS USAR TOFACITINIBE ORAL + MTX EM VEZ DOS MMCDbio ANTI-TNF + MTX EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 7: Usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, um estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), um estudo avaliou efeitos colaterais graves, um estudo avaliou infecções graves e um estudo avaliou a hepatotoxicidade. A terapia combinada tofacitinibe + MTX modificou a média do HAQ-DI (DM -0,06, IC95% -0,07 a -0,05, qualidade de evidência moderada), não modificou o risco do DAS-28 (RR 0,92, IC95% 0,42 a 2,03, qualidade de evidência baixa), não modificou o número de pacientes com ACR 20 (RR 1,09, IC95% 0,89 a 1,33, qualidade de evidência baixa), não alterou risco para os efeitos adversos graves (RR 1,43, IC95% 0,55 a 3,68, qualidade de evidência baixa), infecções graves (RR 2,00, IC95% 0,18 a 21,88, qualidade de evidência moderada) e hepatotoxicidade (RR 1,67, IC95% 0,49 a 5,67, qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade que apresentaram falha a todas as opções de MMCDs, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX. O tofacitinibe possui menor experiência de uso, havendo a necessidade de monitoramento de seus efeitos adversos e eficácia, pois o perfil de segurança em longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

1. VAN VOLLENHOVEN R. F. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1712-1720, 2012.

QUESTÃO 8: DEVEMOS USAR TOFACITINIBE ORAL EM VEZ DOS MMCDbio ANTI-TNF PARA PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 8: Usar MMCDbio anti-TNF em vez de tofacitinibe oral para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo que avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, ACR 50 e ACR 70, um estudo que avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), um estudo que avaliou efeitos colaterais graves, um estudo que avaliou infecções graves e um estudo que avaliou a hepatotoxicidade. A terapia com tofacitinibe aumentou o número de pacientes com ACR 20 em 65% (aumento de 233 para cada 1.000 pacientes, qualidade de evidência baixa), não modificou o risco do DAS-28 (RR 1,62, IC95% 0,28 a 9,30, qualidade de evidência baixa), o número de pacientes com ACR 50 (RR 1,95, IC95% 1,00 a 3,80, qualidade de evidência baixa) e ACR 70 (RR 3,24, IC95% 0,69 a 15,33, qualidade de evidência baixa), a média do HAQ-DI (DM -0,19, IC95% -0,49 a 0,11, qualidade de evidência baixa) não alterou risco para os efeitos colaterais graves (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade de evidência baixa), infecções graves (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade de evidência baixa) e hepatotoxicidade (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade de evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Na segunda linha de tratamento, o MTX geralmente deve ser associado. Na impossibilidade de usar o MTX (por efeitos adversos), a monoterapia com MMCDbio é preferencial, podendo o tofacitinibe ser uma opção terapêutica. O tofacitinibe possui menor experiência de uso, havendo a necessidade de monitoramento de seus efeitos adversos e eficácia, pois o perfil de segurança em longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

1. FLEISCHMANN R. et al. Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab Monotherapy Versus Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, v.64, p. 617-629, 2012.

3. ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA

As recomendações para o tratamento medicamentoso da AR estabelecida (duração > 6 meses) estão descritas abaixo.

QUESTÃO 9: DEVEMOS USAR MMCDbio anti-TNF + MTX EM VEZ DE TERAPIA TRIPLA COM MMCDs EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM AOS MMCDs?

Recomendação 1: Usar terapia tripla com MMCDs em vez de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50, um estudo avaliou a progressão radiográfica de Sharp (modificação de Van der Heijde), dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves e dois estudos avaliaram infecções graves. Em comparação à terapia tripla com MMCDs, os MMCDbio anti-TNF + MTX não modificaram a média de DAS-28 (DM -0,11, IC95% -0,29 a 0,06, qualidade da evidência baixa), não melhoraram a resposta aos critérios ACR 50 (RR 1,20, IC95% 0,91 a 1,59, qualidade da evidência muito baixa), não modificaram o escore de Sharp (modificação de Van der Heijde) (DM -0,25, IC95% -0,86 a 0,36, qualidade da evidência baixa), aumentaram o risco de efeitos adversos graves em 52% (RR 1,52, IC95% 1,03 a 2,23, qualidade da evidência muito baixa) e aumentaram o risco de infecções graves em 90% (RR 1,90, IC95% 1,35 a 2,68, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: A terapia tripla deve ser tentada antes dos MMCDbio anti-TNF+ MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade que falharam a monoterapia com MMCDs. No caso de terapia tripla, ela geralmente consiste em MTX + sulfasalazina + hidroxiquina, com a leflunomida podendo ser substituída em casos de intolerância, em especial ao MTX^{12,13}. Considerar falha dos MMCDs: **a)** após emprego de sua dose terapêutica ideal e com aderência e persistência adequadas no tratamento por um período mínimo de 3 meses, **b)** a interrupção do tratamento por efeitos adversos⁵.

Em casos selecionados (pior prognóstico, retornos prolongados), a terapia combinada (dupla ou tripla) pode ser empregada como estratégia inicial. Casos de pior prognóstico incluem fator reumatoide > 200 u/l ou anti-CCP em títulos ≥ 3x o limite superior da normalidade, alta atividade da doença, presença inicial de erosões, limitação funcional e manifestações extra-articulares.

1. O'DELL J.R. et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*, v. 369, p. 307-18, 2013.
2. SCOTT D.L. et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensivetreatment with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*, v. 350: h1046.

QUESTÃO 10: DEVEMOS USAR MMCDbio anti-TNF + MTX EM VEZ DE MMCDbio não anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDs?

Recomendação 10: Usar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), dois estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR 50, um estudo avaliou a progressão radiográfica de Sharp, dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram infecções graves, dois estudos avaliaram neoplasias, um estudo avaliou os efeitos adversos gastrointestinais e dois estudos avaliaram as reações de infusão/no local da injeção. Em comparação com MMCDbio não anti-TNF + MTX, MMCDbio anti-TNF + MTX não modificou a média de DAS-28 (DM 0,32, IC95% -0,10 a 0,74, qualidade da evidência alta), não melhorou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 0,93, IC95% 0,72 a 1,21, qualidade da evidência moderada), não modificou o escore de Sharp (DM -0,36, IC95% -6,41 a 5,69, qualidade da evidência baixa), ocorreu um aumento dos efeitos adversos e de infecções graves porém sem significância estatística (RR 1,42, IC95% 0,91 a 2,20, qualidade da evidência alta e RR 2,30, IC95% 0,83 a 6,35, qualidade da evidência alta), não aumentou o risco de neoplasias (RR 1,08, IC95% 0,42 a 2,79, qualidade da evidência baixa), não aumentou o risco de efeitos adversos gastrointestinais (RR 0,97, IC95% 0,06 a 15,43, qualidade da evidência baixa) e aumentou o risco de reações infusionais/no local da injeção em 194% (RR 2,94, IC95% 1,87 a 4,62, qualidade da evidência alta). Destaca-se aqui que os estudos avaliaram a comparação de medicamentos com vias de administração diferentes, sendo um a comparação de uso do abatacepte intravenoso versus infliximabe intravenoso e o outro abatacepte subcutâneo versus adalimumabe subcutâneo. Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade que apresentaram falha a todas as opções de MMCDs, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX. Quando os MMCDbio são associados ao MTX, não há diferença de escolha entre MMCDbio não anti-TNF ou MMCDbio anti-TNF. A eficácia e a segurança foram semelhantes entre as intervenções. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe.

1. SCHIFF M. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*, v. 73, p. 86–94, 2014.
2. SCHIFF M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*, v. 67, p. 1096–103, 2008.

QUESTÃO 11: DEVEMOS USAR MMCDbio anti-TNF EM VEZ DE MMCDbio não anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDO DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDs?

Recomendação 11: Usar MMCDbio anti-TNF ou MMCDbio não anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Um estudo avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), o questionário de avaliação de saúde (HAQ), a melhora das respostas aos critérios do ACR 50, os efeitos adversos graves, as infecções graves, câncer e toxicidade cardiovascular. Em comparação com MMCDbio não anti-TNF, MMCDbio anti-TNF aumentou a média de DAS-28 (DM 1,4, IC95% 1,2 a 1,6, qualidade da evidência moderada), aumentou a média do HAQ (DM 0,2, IC95% 0,07 a 0,33, qualidade da evidência moderada), diminuiu a resposta aos critérios ACR 50 em 41% (RR 0,59, IC95% 0,44 a 0,79, qualidade da evidência moderada), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,91, IC95% 0,53 a 1,58, qualidade da evidência baixa), houve um aumento de risco na medida pontual de risco de infecções graves, porém sem significância estatística (RR 1,17, IC95% 0,40 a 3,40, qualidade da evidência baixa), não aumentou o risco de câncer (RR 1,00, IC95% 0,06 a 15,85, qualidade da evidência baixa) e não aumentou o risco de toxicidade cardiovascular (RR 1,00, IC95% 0,14 a 7,01, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: No emprego de MMCDbio, geralmente se associa o MTX. Na impossibilidade de usar MTX, a monoterapia com MMCDbio pode ser empregada, havendo limitada evidência de que o tocilizumabeé mais eficaz por apresentar melhora da dor e atividade da doença autorrelatada em comparação aos MMCDbio anti-TNF, não sendo suficiente para categorizá-lo obrigatoriamente como primeira escolha terapêutica. Na impossibilidade de usar MMCDbio não anti-TNF (tocilizumabe), sugere-se usar outro MMCDbio, não havendo predileção por nenhuma classe ou medicamento específico para o tratamento em monoterapia. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe.

1. GABAY C. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, v. 381, p. 1541–50, 2013.

QUESTÃO 12: DEVEMOS USAR MMCDbio anti-TNF + MTX EM VEZ DE TOFACITINIBE + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDO DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDs?

Recomendação 12: Usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28) em 6 meses e um em 12 meses, dois estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR 20 em 6 meses e um em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50 em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 70 em 12 meses, dois estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram infecções graves, dois estudos avaliaram hepatotoxicidade e um estudo avaliou neoplasias. Em comparação com tofacitinibe + MTX, MMCDbio anti-TNF + MTX não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 2,6 em 6 meses (RR 1,05, IC95% 0,74 a 1,48, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 1,17, IC95% 0,84 a 1,62, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 20 em 6 meses (RR 0,96, IC95% 0,89 a 1,04, qualidade da evidência baixa) ou em 12 meses (RR 0,96, IC95% 0,88 a 1,06, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 0,96, IC95% 0,83 a 1,12, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 0,89, IC95% 0,71 a 1,13, qualidade da evidência baixa), não alterou a média do HAQ-DI (DM 0,04, IC95% -0,04 a 0,11, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,82, IC95% 0,52 a 1,31, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de infecções graves

(RR 0,57, IC95% 0,23 a 1,44, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,86, IC95% 0,54 a 1,36, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de neoplasias (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade que apresentaram falha a todas as opções de MMCDs, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.

1. VAN VOLLENHOVEN R. F. et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1712-1720, 2012.
2. FLEISCHMANN R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*, v. 17, p. 457-468, 2017.

QUESTÃO 13: DEVEMOS USAR MMCDbio anti-TNF EM VEZ DE TOFACITINIBE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA COM MMCDs?

Recomendação 13: Usar MMCDbio anti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Um estudo avaliou a resposta aos critérios do ACR 20, resposta aos critérios do ACR 50, resposta aos critérios do ACR 70, o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), efeitos adversos graves, infecções sérias e hepatotoxicidade. Em comparação com tofacitinibe, MMCDbio anti-TNF diminuiu a resposta aos critérios ACR 20 (RR 0,61, IC95% 0,39 a 0,93, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 0,51, IC95% 0,26 a 1,00, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 0,31, IC95% 0,07 a 1,46, qualidade da evidência baixa), aumentou a média do HAQ-DI (DM 0,19, IC95% 0,15 a 0,23, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 2,78, IC95% 0,12 a 66,62, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de infecções graves (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência baixa) e não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,31, IC95% 0,01 a 7,40, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Na segunda linha de tratamento, o MTX geralmente deve ser associado. Na impossibilidade de usar o MTX (por efeitos adversos), a monoterapia com MMCDbio é preferencial, podendo o tofacitinibe ser uma opção terapêutica. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.

1. FLEISCHMANN R. et al. Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab Monotherapy Versus Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis With an Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, v. 64, p. 617-629, 2012

QUESTÃO 14: DEVEMOS USAR MMCDbio não anti-TNF + MTX EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 14: Usar MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Quatro estudos observacionais e um ensaio clínico randomizado (ECR) avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo observacional e um ECR avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo observacional e um ECR avaliaram efeitos adversos graves, dois estudos observacionais avaliaram reações no local da injeção e um estudo observacional e um ECR avaliaram infecções graves. Em comparação com MMCDbio anti-TNF + MTX, MMCDbio não anti-TNF + MTX diminuiu a média de DAS-28 (estudos observacionais: DM -0,37, IC95% -0,52 a -0,21, qualidade da evidência muito baixa; ECR: DM -0,38, IC95% -0,69 a -0,08, qualidade da evidência baixa), aumentou a média do HAQ em estudos observacionais (DM 0,36, IC95% 0,08 a 0,64, qualidade da evidência muito baixa), porém, não alterou no ECR (DM -0,02, IC95% -0,13 a 0,09, qualidade da evidência baixa), não alterou de forma significativa o risco de efeitos adversos graves (estudo observacional: RR 1,23, IC95% 0,89 a 1,69, qualidade da evidência muito baixa; ECR: RR 2,00, IC95% 0,88 a 4,53, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de reações de infusão/no local da injeção (RR 0,75, IC95% 0,04 a 13,86, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de infecções graves (observacional: RR 2,15, IC95% 1,00 a 4,59, qualidade da evidência muito baixa; ECR: RR 1,03, IC95% 0,22 a 4,78, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes que falharam a um MMCDbio anti-TNF, é aceitável a sua substituição por um outro MMCDbio anti-TNF ou então por um MMCDbio não anti-TNF, dada a eficácia e segurança semelhantes destas classes. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível.

1. KEKOW J, MUELLER-LADNER U, SCHULZE-KOOPS H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. *Biologics*, v. 6, p. 191-9, 2012.
2. WAKABAYASHI H. et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol*. v. 22, p. 116-21, 2012.
3. FINCKH A. et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*, v. 56, p. 1417-23, 2007.

- EMERY P. et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v. 371, p.1781–92, 2014.
- Gottenberg J. et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 316, p. 1172-1180, 2016.

QUESTÃO 15: DEVEMOS USAR MMCDbio não anti-TNF EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 15: Usar MMCDbio anti-TNF ou MMCDbio não anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e não toleram MMCDs (efeitos adversos ou toxicidade) (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Três estudos observacionais e um ensaio clínico randomizado (ECR) avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), três estudos observacionais avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ) e um estudo observacional avaliou efeitos adversos graves e mortalidade. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF não alterou a média de DAS-28 (estudos observacionais: DM 0,02, IC95% -0,16 a 0,2, qualidade da evidência muito baixa; ECR: DM 0,09, IC95% -0,3 a 0,49, qualidade da evidência baixa), não alterou a média do HAQ (DMP 0,3, IC95% -0,02 a 0,63, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de efeitos adversos graves e mortalidade (sem evento em ambos os grupos, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes que falharam a um MMCDbio anti-TNF, é aceitável a sua substituição por um outro MMCDbio anti-TNF ou então por um MMCDbio não anti-TNF, dada a eficácia e segurança semelhantes destas classes. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

- KEKOW J, MUELLER-LADNER U, SCHULZE-KOOPS H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. *Biologics*, v. 6, p. 191–9, 2012.
- CHATZIDIONYSIOU K, VAN VOLLENHOVEN RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol*, v. 42, p. 190–5, 2013.
- SOLIMAN M. M. et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, v. 64, p. 1108–15, 2012.
- MANDERS H.M.M. et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *ArthritisResearch&Therapy*, v. 17, p.134, 2015.

QUESTÃO 16: DEVEMOS USAR MMCDbio não anti-TNF + MTX EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 16: Usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Um estudo observacional avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28) e dois estudos observacionais avaliaram infecções graves. Em comparação com MMCDbio anti-TNF + MTX, MMCDbio não anti-TNF + MTX não alterou a média de DAS-28 (DM 0,35, IC95% -0,1 a 0,8, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de infecções graves (RR 0,94, IC95% 0,76 a 1,15, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos pacientes com múltiplas falhas (pelo menos duas) a MMCDbio anti-TNF + MTX, pode-se substituir o MMCDbio anti-TNF por um medicamento com mecanismo de ação diferente (por exemplo: MMCDbio não anti-TNF + MTX). O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento, conforme discutido na recomendação 18.

- FINCKH A. et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*, v. 69, p. 387–393, 2010.
- JOHNSTON S.S. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum*, v. 43, p. 39–47, 2013.
- HARROLD L.R. et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *ArthritisResearch&Therapy*, v. 17, p. 256-266, 2015

QUESTÃO 17. DEVEMOS USAR MMCDbio não anti-TNF EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 17: Usar MMCDbio não anti-TNF em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos observacionais avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a boa resposta ao EULAR e um estudo avaliou o risco de infecções graves. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF diminuiu a média de DAS-28 (DM -0,3, IC95% -0,56 a -0,03, qualidade da evidência muito baixa), alterou o número de pacientes com boa resposta ao EULAR em 60% (RR 1,60, IC95% 1,23 a 2,10, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de

infecções graves (RR 0,95, IC95% 0,77 a 1,17, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos pacientes com múltiplas falhas (pelo menos duas) a MMCDbio anti-TNF monoterapia, pode-se substituir o MMCDbio anti-TNF por um medicamento com mecanismo de ação diferente (por exemplo: MMCDbio não anti-TNF). O tofacitinibe é outra alternativa terapêutica nesses casos, conforme discutido na Recomendação 19. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

1. JOHNSTON S.S. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *SeminArthritisRheum*, v. 43, p. 39–47, 2013.
2. GOMEZ-REINO J.J. et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann RheumDis*; v. 71, p. 1861–4, 2012.

QUESTÃO 18: DEVEMOS USAR TOFACITINIBE + MTX EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 18: Usar tofacitinibe + MTX em vez de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas de um estudo que incluiu pacientes que falharam ao uso de MMCD sintéticos, e não falha a terapia com MMCDbio anti-TNF. Esse estudo avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), a resposta aos critérios do ACR 20, o questionário de avaliação de saúde (HAQ), os efeitos adversos graves, as infecções graves e a hepatotoxicidade. Em comparação com MMCDbio anti-TNF + MTX, tofacitinibe + MTX não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 2,6 (RR 0,92, IC95% 0,42 a 2,03, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 20 (RR 1,09, IC95% 0,89 a 1,33, qualidade da evidência baixa), diminuiu a média do HAQ (DM -0,06, IC95% -0,07 a -0,05, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 1,43, IC95% 0,55 a 3,68, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de infecções graves (RR 2,00, IC95% 0,18 a 21, 88, qualidade da evidência baixa) e não alterou o risco de hepatotoxicidade medido por TGO > 3x o limite superior da normalidade (RR 3,01, IC95% 0,12 a 73,57, qualidade da evidência baixa) ou por TGP > 3x o limite superior da normalidade (RR 5,02, IC95% 0,24 a 104,01, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos pacientes com múltiplas falhas (pelo menos duas) a MMCDbio anti-TNF + MTX, pode-se substituir o MMCDbio por um medicamento com mecanismo de ação diferente. Nesses casos, o tofacitinibe e os MMCDbio não anti-TNF (recomendação 16) podem ser usados. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente em pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

1. VAN VOLLENHOVEN R. F. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1712-1720, 2012.

QUESTÃO 19: DEVEMOS USAR TOFACITINIBE EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbio anti-TNF?

Recomendação 19: Usar tofacitinibe em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas de um estudo que incluiu pacientes que falharam ao uso de MMCD sintéticos e não falha a terapia com MMCDbio anti-TNF. Esse estudo avaliou a resposta aos critérios do ACR 20, a resposta aos critérios do ACR 50, a resposta aos critérios do ACR 70, o questionário de avaliação de saúde (HAQ), efeitos adversos graves, infecções graves e hepatotoxicidade. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, tofacitinibe aumentou a resposta aos critérios ACR 20 (RR 1,65, IC95% 1,08 a 2,53, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 1,95, IC95% 1,00 a 3,80, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 3,24, IC95% 0,69 a 15,33, qualidade da evidência baixa), não alterou a média do HAQ (DM -0,19, IC95% -0,49 a 0,11, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de infecções graves (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos pacientes com múltiplas falhas (pelo menos duas) a MMCDbio anti-TNF, pode-se substituí-lo por um medicamento com mecanismo de ação diferente. Nesses casos, o tofacitinibe e os MMCDbio não anti-TNF (recomendação 17) podem ser usados. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente em pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

1. FLEISCHMANN R. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v.367, p .495–507, 2012.

QUESTÃO 20: DEVEMOS USAR TOFACITINIBE + MTX EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbio anti-TNF E MMCDbio não anti-TNF?

Recomendação 20: Usar tofacitinibe + MTX em vez de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas. Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28) em 6 meses e um em 12 meses, dois estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR 20 em 6 meses e um em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50 em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 70 em 12 meses, dois estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram infecções graves, dois estudos avaliaram hepatotoxicidade e um estudo avaliou neoplasias. Em comparação com tofacitinibe + MTX, MMCDbio anti-TNF + MTX não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 2,6 em 6 meses (RR 1,05, IC95% 0,74 a 1,48, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 1,17, IC95% 0,84 a 1,62, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 20 em 6 meses (RR 0,96, IC95% 0,89 a 1,04, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 0,96, IC95% 0,88 a 1,06, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 0,96, IC95% 0,83 a 1,12, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 0,89, IC95% 0,71 a 1,13, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a média do HAQ-DI (DM 0,04, IC95% -0,04 a 0,11, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,82, IC95% 0,52 a 1,31, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de infecções graves (RR 0,57, IC95% 0,23 a 1,44, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,86, IC95% 0,54 a 1,36, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de neoplasias (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos pacientes com falhas tanto a MMCDbio anti-TNF + MTX quanto a MMCDbio não TNF + MTX, o MMCDbio pode ser substituído pelo tofacitinibe + MTX, uma vez que apresenta mecanismo de ação diferente. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente em pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

1. VAN VOLLENHOVEN R. F. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1712-1720, 2012.
2. FLEISCHMANN R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*, v.17, p. 31618-5, 2017.

QUESTÃO 21: DEVEMOS USAR TOFACITINIBE EM VEZ DE OUTRO MMCDbio anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?

Recomendação 21: Usar tofacitinibe em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbioanti-TNF e MMCDbio não anti-TNF (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas. Um estudo avaliou a resposta aos critérios do ACR 20, a resposta aos critérios do ACR 50, a resposta aos critérios do ACR 70, o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), os efeitos adversos graves, as infecções graves e a hepatotoxicidade. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, tofacitinibe aumentou a resposta aos critérios ACR 20 (RR 1,65, IC95% 1,08 a 2,53, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 1,95, IC95% 1,00 a 3,80, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 3,24, IC95% 0,69 a 15,33, qualidade da evidência baixa), não alterou a média do HAQ-DI (DM -0,19, IC95% -0,49 a 0,11, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de infecções graves (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,36, IC95% 0,02 a 8,63, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com falhas tanto a MMCDbio anti-TNF quanto a MMCDbio não TNF, o MMCDbio pode ser substituído pelo tofacitinibe, uma vez que apresenta mecanismo de ação diferente. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDs, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar monoterapia somente em pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDs.

1. FLEISCHMANN R. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v.367, p. 495-507, 2012.

QUESTÃO 22: DEVEMOS ADICIONAR GLICOCORTICOIDES EM ALTAS DOSES POR CURTO PRAZO AOS MMCDs EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA EM SURTO AGUDO DA DOENÇA?

Recomendação 22: Não adicionar glicocorticoides em altas doses por curto prazo aos MMCDs em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença em surto agudo da doença (qualidade da evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), três estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 20, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 70, um estudo avaliou a progressão radiográfica pelo escore Larsen e dois estudos avaliaram efeitos adversos graves. A adição de glicocorticoides em alta dose por curto período não alterou a média do DAS-28 (DM -0,37, IC95% -0,89 a 0,15, qualidade da evidência baixa), não alterou a média do HAQ (DM -0,12, IC95% -0,37 a 0,12, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios do ACR 20 (RR 1,71, IC95% 0,94 a 3,14, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios do ACR 50 (RR 1,54, IC95% 0,71 a 3,35, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios do ACR 70 (RR 3,43, IC95% 0,89 a 13,15, qualidade da evidência muito baixa), diminui o escore de Larsen em média 20,59 pontos (em comparação, placebo reduziu em média 2,77 pontos, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 2,05, IC95% 0,49 a 8,51, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade e em surto agudo da doença, glicocorticoides podem ser empregados na menor dose e no menor período de tempo possível, devido ao risco de efeitos adversos. Não adicionar glicocorticoides em altas doses, exceto em manifestações extra-articulares que levam a risco de vida ou perda de função/órgão (por exemplo: vasculite, neurite, pneumonite).

1. CHOY E.H. et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, v. 64, p. 1288–93, 2005.
2. DUREZ P. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum*, v. 56, p. 3919–27, 2007.
3. CICONELLI R.M. et al. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, v. 35, p. 150–4, 1996.

QUESTÃO 23: DEVEMOS ADICIONAR GLICOCORTICOIDES EM BAIXAS DOSES POR LONGO PRAZO AOS MMCDs EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA?

Recomendação 23: Não adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDs em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 20, três estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), um estudo avaliou o componente físico do SF-36, um estudo avaliou o componente mental do SF-36, dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram efeitos adversos cardiovasculares (principalmente hipertensão) e um estudo avaliou osteoporose. A adição de glicocorticoides em baixas doses por longo prazo diminui a média do DAS-28 (DM -0,49, IC95% -0,73 a -0,35, qualidade da evidência alta), aumentou a resposta aos critérios do ACR 20 em 59% (RR 1,59, IC95% 1,17 a 2,15, qualidade da evidência alta), diminui a média do HAQ (DM -0,32, IC95% -0,36 a -0,29, qualidade da evidência alta), aumentou a média do componente físico do SF-36 (DM 2,4, IC95% 0,74 a 4,06, qualidade da evidência moderada), não alterou a média do componente mental do SF-36 (DM 1,00, IC95% -0,94 a 2,94, qualidade da evidência baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,87, IC95% 0,13 a 5,93, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de efeitos adversos cardiovasculares (RR 2,81, IC95% 0,62 a 12,69, qualidade da evidência baixa) e não alterou o risco de osteoporose (RR 4,49, IC95% 0,22 a 90,99, qualidade da evidência baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR estabelecida não se sugere o uso de glicocorticoides devido ao perfil de eventos adversos. O uso de corticoide em baixas doses em longo prazo estaria indicado em casos particulares por decisão compartilhada entre médico e paciente, com o objetivo de promover melhor controle sintomático, em especial quando não se obtém controle adequado com MMCDs. Nesse caso, é importante salientar que a necessidade de glicocorticoides em associação aos MMCDs para controle sintomático é sugestivo de falha terapêutica, devendo ser considerado o início de MMCDbio.

1. BUTTGEREIT F. et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*, v. 72, p. 204–10, 2013.
2. CHOY E.H. et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, v. 64, p. 1288–93, 2005.
3. HANSEN M. et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*, v. 58, p. 713–8, 1999.

QUESTÃO 24: DEVEMOS ADICIONAR GLICOCORTICOIDES EM BAIXAS DOSES POR LONGO PRAZO AOS MMCDbio anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA?

Recomendação 24: Não adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença (qualidade da evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo da evidência: Um estudo avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28) com ponto de corte para remissão de < 1,6. A adição de glicocorticoide em baixas doses em longo prazo não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 1,6 (RR 1,31, IC95% 0,90 a 1,90, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Em pacientes com AR estabelecida não se sugere o uso de glicocorticoides devido ao perfil de eventos adversos. O uso de corticoide em baixas doses em longo prazo estaria indicado em casos particulares por decisão compartilhada entre médico e paciente, com o objetivo de promover melhor controle sintomático, em especial quando não se obtém controle adequado com MMCDs.

1. TODOERTI M. et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y AcadSci*, v. 1193, p. 139–45, 2010.

6. RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

Muito se desconhece ainda da epidemiologia local da AR. Estudos atuais de prevalência da Artrite Reumatoide na zona urbana, mas particularmente em áreas remotas e em populações específicas (zona rural e indígenas) são importantes para o planejamento a nível de saúde pública. Nesse contexto, salienta-se iniciativas como coorte prospectiva nacionalmente representativa que descreve características demográficas, socioeconômicas e clínicas de 1.125 pacientes das 5 regiões do Brasil¹⁴.

Também é indispensável a manutenção de registros de pacientes com AR, como o BIOBADABRASIL (Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas), estudo observacional prospectivo de duração indeterminada para se analisar as características dos pacientes e efeitos adversos dos tratamentos, fundamentando ações de condutas clínicas baseadas na realidade brasileira.

Adicionalmente, não restrito ao contexto brasileiro, há questões relevantes relacionadas à terapia com os MMCDs. É necessário o desenvolvimento de pesquisa, assim como a periódica revisão da literatura científica internacional em busca de avanços nas seguintes frentes:

- Avaliação da efetividade e segurança da combinação de metotrexato e leflunomida;
- Avaliação da efetividade de biossimilares;
- Critérios para permitir *switch* entre MMCDbio e biossimilares, e *switch* de biossimilares entre si;
- Critérios para espaçar administração ou retirar MMCDbio;
- Avaliação de segurança de MMCD para concepção, na gestação e amamentação;

Estudos longitudinais de farmacovigilância e uso de registros para monitorar efeitos adversos no tratamento de AR e efetividade do tratamento.

6. PERFIS DE EVIDÊNCIA

Questão 1. Devemos usar terapia combinada dupla com MMCDs em vez da monoterapia MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença sem tratamento prévio com MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia dupla MMCD		Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia dupla MMCD
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI = -1,17 (Escala de: 0 para 9,4)											
105 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	69	36	-	A média da DAS foi 0	DM 0,05 menor (0,38 menor para 0,28 maior)
Melhora da resposta ACR 20 (atividade da doença AR)											
373 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	34/187 (18,2%)	76/186 (40,9%)	RR 2,26 (1,60 para 3,21)	182 por 1.000	229 mais por 1.000 (109 mais para 402 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
373 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum ^b	⊕⊕○○ BAIXA	12/187 (6,4%)	40/186 (21,5%)	RR 2,80 (0,97 para 8,07)	64 por 1.000	116 mais por 1.000 (2 menos para 454 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (atividade da doença AR)											
373 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum ^b	⊕⊕○○ BAIXA	4/187 (2,1%)	15/186 (8,1%)	RR 3,71 (1,24 para 11,08)	21 por 1.000	58 mais por 1.000 (5 mais para 216 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DMI = -0,2 (Escala de: 0 para 3)											
368 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	202	166	-	A média do HAQ; DMI = -0,2 foi 0	DM 0,08 menor (0,46 menor para 0,3 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) (tempo de seguimento: 12 meses)											
137 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	11/69 (15,9%)	6/68 (8,8%)	RR 0,55 (0,22 para 1,41)	159 por 1.000	72 menos por 1.000 (124 menos para 65 mais)
Suspensão por efeitos adversos											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
471 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^f	Nenhum ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	18/237 (7,6%)	30/234 (12,8%)	RR 1,67 (0,96 para 2,92)	76 por 1.000	51 mais por 1.000 (3 menos para 146 mais)

AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra¹⁵.
- Número insuficiente de estudos para avaliar o Outros.
- Evidência indireta: esse PICO aborda pacientes com AR recente e nenhuma falha prévia de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), no entanto, os pacientes neste estudo tinham previamente administrados monoterapia com sulfasalazina e não conseguiram atingir um índice DAS inferior a 2,4¹⁶.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra¹⁶.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra¹⁷.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra^{17,15}.

Questão 2. Devemos usar terapia combinada tripla com MMCDs em vez da monoterapia com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia tripla MMCD		Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia tripla MMCD
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
481 (3 ECRs)	Grave a	Grave b	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	242	239	-	A média do DAS-28 foi 0	DM 0,27 menor (0,62 menor para 0,08 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR) (tempo de seguimento: variação 6-24 meses)											
689 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	125/470 (26,6%)	107/219 (48,9%)	RR 1,41 (1,18 para 1,69)	266 por 1.000	109 mais por 1.000 (48 mais para 184 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DM = -0,375											
160 (1 ECR)	Grave c	Não grave	Não grave	Grave d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	82	78	-	A média do HAQ foi 0	DM 0,12 menor (0,29 menor para 0,05 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
992 (4 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	63/621 (10,1%)	33/371 (8,9%)	RR 1,04 (0,69 para 1,57)	101 por 1.000	4 mais por 1.000 (31 menos para 58 mais)
Infecções (tempo de seguimento: variação 3 meses para 6 meses)											
797 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	59/523 (11,3%)	54/274 (19,7%)	RR 1,03 (0,78 para 1,36)	113 por 1.000	3 mais por 1.000 (25 menos para 41 mais)
Efeitos adversos gastrointestinais (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
992 (4 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	119/621 (19,2%)	145/371 (39,1%)	RR 1,48 (0,82 para 2,67)	192 por 1.000	92 mais por 1.000 (34 menos para 320 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 2 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
481 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	47/242 (19,4%)	31/239 (13,0%)	RR 0,68 (0,45 para 1,03)	194 por 1.000	62 menos por 1.000 (107 menos para 6 mais)

ALT, alaninoaminotransferase; AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Dois ^{18,19} (de Jong et al., 2014; Saunders et al., 2008) de três estudos incluídos não foram blindados.
- P= 74%.
- Apenas um estudo com tamanho amostral moderado (N = 162) incluído na análise.
- Estudo simples cego.
- Grande intervalo de confiança, que inclui danos potenciais e benefícios.

Questão 3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos aos MMCDs em vez de MMCDs sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com MMCD sem glicocorticoides	Risco em adicionar glicocorticoides por longos períodos em doses baixas aos MMCD		Risco com MMCD sem glicocorticoides	Risco em adicionar glicocorticoides por longos períodos em doses baixas aos MMCD
Score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17											
1.118 (7 ECRs)	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Não grave	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	571	547	-	A média do DAS-28 foi 0	DM 0,34 menor (0,82 menor para 0,14 maior)
Remissão DAS-28											
1.012 (6 ECRs)	Grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Grave ^e	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	154/504 (30,6%)	188/508 (37,0%)	RR 1,29 (0,98 para 1,69)	306 por 1.000	89 mais por 1.000 (6 menos para 211 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DM = -0,375											
1.099 (7 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^c	⊕⊕⊕○ MODERADA	564	535	-	A média do HAQ foi 0	DM 0,04 menor (0,2 menor para 0,12 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Score Sharp) DMI = 5											
607 (4 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^c	⊕⊕⊕○ MODERADA	317	290	-	A média do Score Sharp foi 0	DM 4,36 menor (7,75 menor para 0,98 menor)
Efeitos adversos graves											
1.130 (5 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	64/564 (11,3%)	60/566 (10,6%)	RR 0,94 (0,68 para 1,30)	113 por 1.000	7 menos por 1.000 (36 menos para 34 mais)
Infecções graves											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
558 (3 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^e	Nenhum ^c	⊕○○○ MUITO BAIXA	9/283 (3,2%)	4/275 (1,5%)	RR 0,52 (0,18 para 1,50)	32 por 1.000	15 menos por 1.000 (26 menos para 16 mais)
Hipertensão											
657 (3 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^e	Nenhum ^c	⊕○○○ MUITO BAIXA	21/332 (6,3%)	25/325 (7,7%)	RR 2,04 (0,40 para 10,40)	63 por 1.000	66 mais por 1.000 (38 menos para 595 mais)

AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Não está claro se os participantes e avaliadores foram cegados no estudo clínico randomizado (ECR)^{20,21}.
- I² = 86%.
- Número insuficiente de estudos para avaliar risco de viés.
- Participantes e avaliadores não foram cegados nos dois ECRs que contribuíram para essa análise²²⁻²⁵.
- O tamanho total da amostra é pequeno, e o número total de eventos é < 300^{22,23,20,21}.

Questão 4. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + Metotrexato (MTX) em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com terapia tripla MMCD	Risco com MMCDbioanti-TNF + MTX		Risco com terapia tripla MMCD	Risco com MMCDbioanti-TNF + MTX
Melhora da resposta ACR 20 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	43/130 (33,1%)	51/128 (39,8%)	RR 1,20 (0,87 para 1,67)	331 por 1.000	66 mais por 1.000 (43 menos para 222 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	Grave ^a	NãoGrave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	28/130 (21,5%)	38/128 (29,7%)	RR 1,38 (0,90 para 2,10)	215 por 1.000	82 mais por 1.000 (22 menos para 237 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	18/130 (13,8%)	21/128 (16,4%)	RR 1,18 (0,66 para 2,12)	138 por 1.000	25 mais por 1.000 (47 menos para 155 mais)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI = 5											
258 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	130	128	-	A média do escore Sharp; DMI = 5 foi 0	DM 3,23 menor (6,03 menor para 0,43 menor)
Efeitos adversos graves											
258 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum ^c	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/130 (0,8%)	2/128 (1,6%)	RR 2,03 (0,19 para 22,12)	8 por 1.000	8 mais por 1.000 (6 menos para 162 mais)
Infecções e infestações											

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
419 (2 ECRs)	Grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^c	⊕⊕○○ BAIXA	24/213 (11,3%)	35/206 (17,0%)	RR 1,54 (0,99 para 2,41)	113 por 1.000	61 mais por 1.000 (1 menos para 159 mais)
Hepatotoxicidade											
258 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum ^c	⊕○○○ MUITO BAIXA	2/130 (1,5%)	7/128 (5,5%)	RR 3,55 (0,75 para 16,79)	15 por 1.000	39 mais por 1.000 (4 menos para 243 mais)

AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- O ECR examinado não foi cegado, aumentando o risco de viés de expectativa potencial, e não descreveu adequadamente os procedimentos de alocação²⁶.
- O tamanho total da amostra é pequeno, e o número total de eventos é < 300 (*a threshold rule-of-thumb value*)^{26,27}.
- Número insuficiente de estudos para avaliar o risco de viés.
- Não está claro se os participantes foram cegados²⁷.

Nota: além das evidências acima, levamos em consideração uma meta-análise em rede¹¹ para a tomada de decisão que objetivou comparar MTX e combinações dos MMCDbio + MTX em pacientes com AR sem tratamento prévio com MMCDs ou que falharam ao MTX. Foram encontradas evidências de moderada a alta qualidade de que a terapia combinada tripla ou MTX + MMCDbio ou tofacitinibe foram igualmente eficazes no controle da atividade da doença e, geralmente, são bem toleradas em pacientes sem tratamento prévio com MMCDs ou que falharam ao MTX. A terapia combinada tripla foi superior ao MTX na prevenção do dano articular em pacientes sem tratamento prévio, mas a magnitude desses efeitos foi pequena ao longo de um ano.

Questão 5. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez dos MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio/TNFi + MTX	Com MMCDbio não TNFi + MTX		Risco com MMCDbio/TNFi + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não TNFi + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Nãograve	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	328	318	-	A média DAS-28 foi 0	DM 0,03 menor (0,25 menor para 0,19 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR; tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Nãograve	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	151/328 (46,0%)	147/318 (46,2%)	RR 1,00 (0,85 para 1,19)	460 por 1.000	0 menos por 1.000 (69 menos para 87 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ); DMI = -0,375 (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Nãograve	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	328	318	-	A média do HAQ foi 0	DM 0 (0,08 menor para 0,08 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI = 5 (tempo de seguimento: 12 meses)											
579 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Nãograve	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	289	290	-	A média do escore de Sharp foi 0	DM0,2 mais alto (0,49 menor para 0,89 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Grave ^a	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	30/328 (9,1%)	32/318 (10,1%)	RR 1,10 (0,69 para 1,77)	91 por 1.000	9 mais por 1.000 (28 menos para 70 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Nãograve	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	9/328 (2,7%)	7/318 (2,2%)	RR 0,78 (0,29 para 2,06)	27 por 1.000	6 menos por 1.000 (19 menos para 29 mais)
Reações no local da injeção (tempo de seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
646 (1 ECR)	Grave ^a	Nãograve	Grave ^b	Grave ^a	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	30/328 (9,1%)	12/318 (3,8%)	RR 0,41 (0,22 para 0,79)	91 por 1.000	54 menos por 1.000 (71 menos para 19 menos)

AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC:, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Grande intervalo de confiança, o qual inclui danos e benefícios potenciais.

b. Evidência indireta da população com AR estabelecida.

Questão 6. Devemos usar MMCDbio não anti-TNFem vez dos MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbioanti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28)											
325 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	Grave ^a	Nãograve	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média DAS-28 foi 0	DM 1,5 menor (1,8 menor para 1,1 menor)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
325 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	Grave ^a	Nãograve	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	45/162 (27,8%)	77/163 (47,2%)	RR 0,59 (0,44 para 0,79)	278 por 1.000	114 menos por 1.000 (156 menos para 58 menos)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ)											
325 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	Grave ^a	Nãograve	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	162	163	-	A média do HAQ foi 0	DM 0,2 menor (0,3 menor para 0)
Efeitos adversos graves											
324 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	Grave ^A	Grave ^B	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	21/162 (13,0%)	23/162 (14,2%)	RR 0,91 (0,53 para 1,58)	130 por 1.000	12 menos por 1.000 (61 menos para 75 mais)
Infecções graves											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	7/162 (4,3%)	6/162 (3,7%)	RR 1,17 (0,40 para 3,40)	43 por 1.000	7 mais por 1.000 (26 menos para 104 mais)
Neoplasias											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/162 (0,6%)	1/162 (0,6%)	RR 1,00 (0,06 para 15,85)	6 por 1.000	0 menos por 1.000 (6 menos para 92 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 2,5 vezes o limite superior do valor normal)											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	5/162 (3,1%)	11/162 (6,8%)	RR 0,45 (0,16 para 1,28)	31 por 1.000	17 menos por 1.000 (26 menos para 9 mais)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Colesterol											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/162 (1,2%)	2/162 (1,2%)	RR 1,00 (0,14 para 7,01)	12 por 1.000	0 menos por 1.000 (11 menos para 74 mais)

ALT, alaninoaminotransferase; AR, artrite reumatoide; DM, diferença média; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- a. Evidência indireta da população com AR estabelecida²⁸.
- b. Grande intervalo de confiança, que inclui danos e benefícios potenciais.

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com MMCDbioanti-TNF + MTX	Risco com tofacitinibe oral + MTX		Risco com MMCDbioanti-TNF + MTX	Risco com tofacitinibe oral + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28 < 2,6; tempo de seguimento: 6 meses; avaliado com: porcentagem de participantes que alcançam a remissão DAS-28)											
355 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	12/178 (6,%)	11/177 (6,%)	RR 0,92 (0,42 para 2,03)	67 por 1.000	5 menos por 1.000 (39 menos para 69 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (tempo de seguimento: 6 meses)											
395 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	94/199 (47,2%)	101/196 (51,5%)	RR 1,09 (0,89 para 1,33)	472 por 1.000	43 mais por 1.000 (52 menos para 156 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI = -0,375 (tempo de seguimento: 3 meses)											
378 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	190	188	-	A média do HAQ-DI foi 0	DM 0,06 menor (0,07 menor para 0,05 menor)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	7/204 (3,4%)	10/204 (4,9%)	RR 1,43 (0,55 para 3,68)	34 por 1.000	15 mais por 1.000 (15 menos para 92 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/204 (0,5%)	2/204 (1,0%)	RR 2,00 (0,18 para 21,88)	5 por 1.000	5 mais por 1.000 (4 menos para 102 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 12 meses)											
28 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muitograve ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3/14 (21,4%)	5/14 (35,7%)	RR 1,67 (0,49 para 5,67)	214 por 1.000	144 mais por 1.000 (109 menos para 1.001 mais)

Questão 7. Devemos usar tofacitinibe oral + MTX em vez de MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Evidência indireta: esse PICO aborda pacientes com AR recente, enquanto o ECR usado incluiu participantes com AR estabelecida²⁶.

b. Grande intervalo de confiança, que inclui danos e benefícios potenciais.

c. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral²⁶.

Questão 8. Devemos usar tofacitinibe oral em vez dos MMCDbio anti-TNF para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com MMCDbioanti-TNF	Risco com tofacitinibe oral		Risco com MMCDbioanti-TNF	Risco com tofacitinibe oral
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28 < 2,6); (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/53 (3,8%)	3/49 (6,1%)	RR 1,62 (0,28 para 9,30)	38 por 1.000	23 mais por 1.000 (27 menos para 313 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	19/53 (35,8%)	29/49 (59,2%)	RR 1,65 (1,08 para 2,53)	358 por 1.000	233 mais por 1.000 (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	10/53 (18,9%)	18/49 (36,7%)	RR 1,95 (1,00 para 3,80)	189 por 1.000	179 mais por 1.000 (0 menos para 528 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/53 (3,8%)	6/49 (12,2%)	RR 3,24 (0,69 para 15,33)	38 por 1.000	85 mais por 1.000 (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI = -0,375 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
92 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	46	46	-	A média do HAQ-DI foi 0	DM 0,19 menor (0,49 menor para 0,11 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 24 semanas)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- a. Evidência indireta: esse PICO aborda a AR recente, porém a evidência disponível mais próxima foi um ECR de participantes com AR estabelecida ²⁹.
b. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral ²⁹.

Questão 9. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de terapia tripla com MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com terapia tripla com MMCD	Com MMCDbioanti-TNF + MTX		Risco com terapia tripla com MMCD	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno –DMP = 0,2; efeito moderado –DMP = 0,5; efeito grande –DMP = 0,8) (seguimento: 48 semanas; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
514 (2 ECRs)	Muito grave ^{a,b}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	258	256	-	-	DMP 0,11 menor (0,29 menor para 0,06 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 48 semanas)											
310 (1 ECR)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	55/155 (35,5%)	66/155 (42,6%)	RR 1,20 (0,91 para 1,59)	População do estudo	
										355 por 1.000	71 mais por 1.000 (32 menos para 209 mais)
										Baixo risco	
									200 por 1.000	40 mais por 1.000 (18 menos para 118 mais)	
Progressão radiográfica detectável (modificação de Van der Heijde do Escore Sharp); DMI = 5 (seguimento: 48 semanas; maior pontuação indica doença mais extensa; escala de: 0 para 448)											
304 (1 ECR)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	151	153	-	A média da progressão radiográfica detectável (modificação de Van der Heijde do Escore Sharp) foi 0	DM 0,25 menor (0,86 menor para 0,36 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	Muito grave ^{b,d}	Muito grave ^e	Não grave	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	37/326 (11,3%)	55/320 (17,2%)	RR 1,52 (1,03 para 2,23)	113 por 1.000	59 mais por 1.000 (3 mais para 140 mais)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Infecções graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	Muito grave ^{b,d}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	34/326 (10,4%)	63/320 (19,7%)	RR 1,90 (1,35 para 2,68)	104 por 1.000	94 mais por 1.000 (37 mais para 175 mais)

DM, diferença média; DMP, diferença média padronizada; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Explicações

- Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n = 353)³⁰. Depois de 24 semanas, os pacientes de cada grupo podiam trocar para o grupo oposto caso não tivessem obtido resposta terapêutica adequada. Os desfechos primários em 48 semanas só incluíam os pacientes que continuaram no grupo original. Por isso, eles estão sujeitos a viés de atrito.
- Scott et al. (2015)³¹: sem alocação sigilosa e cegamento apropriados.
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral³⁰ para todos os desfechos e para os desfechos efeitos adversos graves, infecções graves, efeitos adversos gastrointestinais e mortalidade³¹.
- Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n = 353)³⁰. Depois de 24 semanas, os pacientes de cada grupo podiam trocar para o grupo oposto caso não tivessem obtido resposta terapêutica adequada. Os pacientes que trocaram de tratamento foram contabilizados no N de ambos os grupos para a análise de segurança. Os efeitos adversos foram atribuídos à terapia atual do paciente no momento da sua ocorrência, o que pode, incorretamente, atribuir efeitos adversos que aconteceram devido a terapia anterior.
- Alta heterogeneidade, I² = 83%^{30,31}.

Questão 10. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio não anti-TNF + MTX	Com MMCDbioanti-TNF + MTX		Risco com MMCDbio não anti-TNF + MTX	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: variação 1 anos para 2 anos; avaliado com: maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	474	493	-	A média do Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,32 maior (0,1 menor para 0,74 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	213/474 (44,9%)	213/493 (43,2%)	RR 0,93 (0,72 para 1,21)	449 por 1.000	31 menos por 1.000 (126 menos para 94 mais)
Progressão radiográfica detectável (Escore Sharp); DMI = 3 (seguimento: variação 1 anos para 2 anos; avaliado com: maior pontuação indica progressão mais grave da doença)											
517 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	257	260	-	A média da progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) foi 0	DM0,36 menor (6,41 menor para 5,69 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	59/474 (12,4%)	84/493 (17,0%)	RR 1,42 (0,91 para 2,20)	124 por 1.000	52 mais por 1.000 (11 menos para 149 mais)
Infecções graves (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	15/474 (3,2%)	33/493 (6,7%)	RR 2,30 (0,83 para 6,35)	32 por 1.000	41 mais por 1.000 (5 menos para 169 mais)
Neoplasias (seguimento: variação 1 para 2 anos)											

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	8/474 (1,7%)	9/493 (1,8%)	RR 1,08 (0,42 para 2,79)	17 por 1.000	1 mais por 1.000 (10 menos para 30 mais)
Efeitos adversos gastrointestinais (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
646 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/318 (0,3%)	1/328 (0,3%)	RR 0,97 (0,06 para 15,43)	3 por 1.000	0 menos por 1.000 (3 menos para 45 mais)
Reações infusionais/reações no local da injeção (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	23/474 (4,9%)	17/493 (3,4%)	RR 2,94 (1,87 para 4,62)	49 por 1.000	94 mais por 1.000 (42 mais para 176 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Contribuíram para essas análises dois ECRs, um duplo-cego³² e um em que os pacientes não eram cegados³³.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- No estudo que contribuiu para essa análise, os pacientes não eram cegados³³.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos; taxa de eventos muito baixa.

Questão 11. Devemos usar MMCDbio anti-TNFem vez de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio não anti-TNF	Com MMCDbioanti-TNF		Risco com MMCDbio não anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: 6 meses)											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média do Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DMI,4 maior (1,2 maior para 1,6 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida); DMI = -0,375 (seguimento: 6 meses)											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média do HAQ foi 0	DM0,2 maior (0,07 maior para 0,33 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 6 meses)											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	77/163 (47,2%)	45/162 (27,8%)	RR 0,59 (0,44 para 0,79)	472 por 1.000	194 menos por 1.000 (265 menos para 99 menos)
Efeitos adversos graves (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	23/162 (14,2%)	21/162 (13,0%)	RR 0,91 (0,53 para 1,58)	142 por 1.000	13 menos por 1.000 (67 menos para 82 mais)
Infecções graves (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	6/162 (3,7%)	7/162 (4,3%)	RR 1,17 (0,40 para 3,40)	37 por 1.000	6 mais por 1.000 (22 menos para 89 mais)
Câncer (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/162 (0,6%)	1/162 (0,6%)	RR 1,00 (0,06 para 15,85)	6 por 1.000	0 menos por 1.000 (6 menos para 92 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Toxicidade cardiovascular											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/162 (1,2%)	2/162 (1,2%)	RR 1,00 (0,14 para 7,01)	12 por 1.000	0 menos por 1.000 (11 menos para 74 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Pequeno tamanho amostral.

b. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Taxa de eventos muito baixa.

Questão 12. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tofacitinibe + MTX	Com MMCDbioanti-TNF		Risco com tofacitinibe + MTX	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 6 meses)											
1.117 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	56/553 (10,1%)	60/564 (10,6%)	RR 1,05 (0,74 para 1,48)	101 por 1.000	5 mais por 1.000 (26 menos para 49 mais)
Pacientes com escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	55/376 (14,6%)	66/386 (17,1%)	RR 1,17 (0,84 para 1,62)	146 por 1.000	25 mais por 1.000 (23 menos para 91 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 6 meses)											
1.157 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	376/572 (65,7%)	368/585 (62,9%)	RR 0,96 (0,89 para 1,04)	657 por 1.000	26 menos por 1.000 (72 menos para 26 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	264/376 (70,2%)	261/386 (67,6%)	RR 0,96 (0,88 para 1,06)	702 por 1.000	28 menos por 1.000 (84 menos para 42 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	179/376 (47,6%)	177/386 (45,9%)	RR 0,96 (0,83 para 1,12)	476 por 1.000	19 menos por 1.000 (81 menos para 57 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	109/376 (29,0%)	100/386 (25,9%)	RR 0,89 (0,71 para 1,13)	290 por 1.000	32 menos por 1.000 (84 menos para 38 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI); DMI = -0,375 (seguimento: 3 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
1.140 (2 ECRs)	Grave ^a	Grave ^e	Não grave	Grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,04 maior (0,04 menor para 0,11 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	37/580 (6,4%)	31/590 (5,3%)	RR 0,82 (0,52 para 1,31)	64 por 1.000	11 menos por 1.000 (31 menos para 20 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/580 (2,1%)	7/590 (1,2%)	RR 0,57 (0,23 para 1,44)	21 por 1.000	9 menos por 1.000 (16 menos para 9 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)											
789 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	34/390 (8,7%)	30/399 (7,5%)	RR 0,86 (0,54 para 1,36)	87 por 1.000	12 menos por 1.000 (40 menos para 31 mais)
Neoplasias											
762 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Muito grave ^f	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/376 (0,0%)	0/386 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Alocação sigilosa e cegamento não foram descritos apropriadamente no estudo de van Vollenhoven et al. (2012)²⁶. O estudo de Fleischmann et al. (2017)²⁹ apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Baixa taxa de eventos.
- O estudo de Fleischmann et al. (2012)²⁹ apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- Alta heterogeneidade não explicada (I² 93%).
- Taxa de eventos muito baixa.

Questão 13. Devemos usar MMCDbio anti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Comtofacitinibe	Com MMCDbioanti-TNF		Risco comtofacitinibe	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^a	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	29/49 (59,2%)	19/53 (35,8%)	RR 0,61 (0,39 para 0,93)	592 por 1.000	231 menos por 1.000 (361 menos para 41 menos)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^a	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	18/49 (36,7%)	10/53 (18,9%)	RR 0,51 (0,26 para 1,00)	367 por 1.000	180 menos por 1.000 (272 menos para 0 menos)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	6/49 (12,2%)	2/53 (3,8%)	RR 0,31 (0,07 para 1,46)	122 por 1.000	84 menos por 1.000 (114 menos para 56 mais)
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) DMI = -0,375 (seguimento: 12 semanas)											
92 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,19 maior (0,15 maior para 0,23 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^c	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/49 (0,0%)	1/53 (1,9%)	RR 2,78 (0,12 para 66,62)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Infecções graves (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/49 (0,0%)	0/53 (0,0%)	Não combinado	Não combinado	Não combinado
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/49 (2,0%)	0/53 (0,0%)	RR 0,31 (0,01 para 7,40)	20 por 1.000	14 menos por 1.000 (20 menos para 131 mais)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Apenas um estudo com pequeno tamanho de amostra e baixa taxa de eventos.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Taxa de eventos muito baixa.
- Taxa de eventos muito baixa.

Questão 14. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF + MTX	Com MMCDbio não anti-TNF + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) – Estudos observacionais; DMI = 1,17 (seguimento: 6-31 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
1.079 (4 estudos observacionais) ^a	Grave ^b	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	511	568	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,37 menor (0,52 menor para 0,21 menor)
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) – ECR; DMI = -1,17 (seguimento: 13 meses)											
292 (1 ECR) ^d	Grave ^e	Não grave	Grave ^f	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	146	146	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,38 menor (0,69 menor para 0,08 menor)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – Estudos observacionais; DMI = -0,375 (seguimento: 6 meses; escala de: 0 para 3)											
47 (1 estudo observacional) ^g	Grave ^h	Não grave	Grave ⁱ	Grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	21	26	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,36 maior (0,08 maior para 0,64 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – ECR; DMI = -0,375 (seguimento: 13 meses; escala de: 0 para 3)											
292 (1 ECR) ^d	Grave ^e	Não grave	Grave ^f	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	146	146	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,02 menor (0,13 menor para 0,09 maior)
Efeitos adversos graves - Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)											
1.111 (1 estudo observacional) ^j	Não grave	Não grave	Grave ^k	Grave ^l	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	56/507 (11,0%)	82/604 (13,6%)	RR 1,23 (0,89 para 1,69)	110 por 1.000	25 mais por 1.000 (12 menos para 76 mais)
Efeitos adversos graves - ECR (seguimento: 13 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
292 (1 ECR) ^d	Grave ^e	Não grave	Grave ^f	Grave ^l	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	8/146 (5,5%)	16/146 (11,0%)	RR 2,00 (0,88 para 4,53)	55 por 1.000	55 mais por 1.000 (7 menos para 193 mais)
Reações infusionais/reações no local da injeção (seguimento: 6 meses)											
1.227 (2 estudos observacionais) ^m	Não grave	Não grave	Grave ^f	Grave ^l	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	29/573 (5,1%)	67/654 (10,2%)	RR 0,75 (0,04 para 13,86)	51 por 1.000	13 menos por 1.000 (49 menos para 651 mais)
Infecções graves – Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)											
1.111 (1 estudo observacional) ^j	Não grave	Não grave	Grave ^k	Grave ^l	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	9/507 (1,8%)	23/604 (3,8%)	RR 2,15 (1,00 para 4,59)	18 por 1.000	20 mais por 1.000 (0 menos para 64 mais)
Infecções graves - ECR (seguimento: 13 meses)											
292 (1 ECR) ^d	Grave ^e	Não grave	Grave ^f	Grave ^l	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	10/146 (6,8%)	7/146 (4,8%)	RR 1,03 (0,22 para 4,78)	68 por 1.000	2 mais por 1.000 (53 menos para 259 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Kekow et al. (2012)³⁴; Wakabayashi et al. (2012)³⁵; Finckh et al. (2007)³⁶.

b. Alto risco de viés de confusão; medidas para ajustar para variáveis confundidoras não foram descritas em três estudos (Kekow et al., 2012³⁴; Wakabayashi et al., 2012³⁵; Finckh et al. 2007³⁶).

c. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: aproximadamente 52%, 50%, 85% e 66% no estudo de Emery et al.(2014)³⁷, Kekow et al. (2012)³⁴; Wakabayashi et al. (2012)³⁵; e Finckh et al. (2007)³⁶, respectivamente.

d. Gottenberg et al. (2016)³⁸.

e. Risco de viés grave devido ao não cegamento.

f. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: 65% no grupo MMCDbio não anti-TNF e 60% no grupo MMCDbio anti-TNF (Gottenberg et al. 2016³⁸)

g. Kekow et al. (2012)³⁴

h. Alto risco de viés de confusão; medidas para ajustar para variáveis confundidoras não foram descritas.

i. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: aproximadamente 50% (Kekow, 2012³⁴).

j. Emery et al. (2014)³⁷.

k. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: aproximadamente 52% (Emery et al., 2014³⁷).

l. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Baixo tamanho amostral e taxa de eventos.

m. Finckh et al. (2007)³⁶; Emery et al. (2014)³⁷.

Questão 15. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbioanti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno –DMP = 0,2; efeito moderado - DMP = 0,5; efeito grande –DMP = 0,8) (seguimento: 6 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
1.740 (3 estudos observacionais) ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1.212	528	-	-	DMP0,02 maior (0,16 menor para 0,2 maior)
Score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: 12 meses)											
195 (1 ECR) ^d	Grave ^e	Não grave	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	102	93	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,09 maior (0,3 menor para 0,49 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno –DMP = 0,2; efeito moderado – DMP = 0,5; efeito grande - DMP = 0,8) (seguimento: 6 meses; escala de: 0 para 3)											
1.198 (3 estudos observacionais) ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Grave ^g	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	881	317	-	-	DMP0,3 maior (0,02 menor para 0,63 maior)
Morte ou efeitos adversos graves											
196 (1 estudo observacional) ^h	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Nenhuma morte ou efeito adverso grave foram relatados.				

DM, diferença média; DMP, diferença média padronizada; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Chatzidionysiou et al. (2013)³⁹; Kekow et al. (2012)³⁴; Soliman et al. (2012)⁴⁰.
- Mais de 50% dos participantes recebiam MTX.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- Manders et al. (2015)⁴¹.
- Manders et al. (2015)⁴¹: sem sigilo de alocação e cegamento.
- Apenas um estudo com pequeno tamanho amostral.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- Kekow et al. (2012)³⁴.

Questão 16. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95 %)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF + MTX	Com MMCDbio não anti-TNF + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: mediana 11 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
108(1 estudo observacional) ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	19	89	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,35 maior (0,1 menor para 0,8 maior)
Infecções graves											
5.334(2 estudos observacionais) ^d	Não grave	Não grave	Grave ^e	Grave ^f	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	297/3.790 (7,8%)	116/1.544 (7,5%)	RR 0,94 (0,76 para 1,15)	78 por 1.000	5 menos por 1.000 (19 menos para 12 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Finck et al. (2010)⁴².

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Finckh et al., 2010⁴²).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (N = 108) (Finckh et al., 2010⁴²).

d. Johnston et al. (2013)⁴³ e Harrold et al. (2015)⁴⁴.

eEvidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013⁴³).

f. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.

Questão 17. Devemos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbioanti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: mediana 11-12 meses)											
513 (2 estudos observacionais)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	265	248	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,3 menor (0,56 menor para 0,03 menor)
Boa resposta ao critério EULAR (atividade da doença) (seguimento: 12 meses)											
303 (1 estudo observacional)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	60/182 (33,0%)	64/121 (52,9%)	RR 1,60 (1,23 para 2,10)	330 por 1.000	198 mais por 1.000 (76 mais para 363 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
4.332 (1 estudo observacional)	Não grave	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	283/3.053 (9,3%)	113/1.279 (8,8%)	RR 0,95 (0,77 para 1,17)	93 por 1.000	5 menos por 1.000 (21 menos para 16 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Alto risco de viés de seleção: os pacientes do grupo que recebeu rituximabe tinham uma atividade da doença maior e haviam apresentado mais falhas terapêuticas prévias (Gomez-Reino et al., 2012⁴⁵).

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013⁴³).

c. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.

Questão 18. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF + MTX	Com oraltofacitinibe + MTX		Risco com MMCDbioanti-TNF + MTX	Diferença de risco com tofacitinibe + MTX
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 6 meses)											
355 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	12/178 (6,7%)	11/177 (6,2%)	RR 0,92 (0,42 para 2,03)	67 por 1.000	5 menos por 1.000 (39 menos para 69 mais)
ACR 20 response (seguimento: 6 meses)											
395 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	94/199 (47,2%)	101/196 (51,5%)	RR 1,09 (0,89 para 1,33)	472 por 1.000	43 mais por 1.000 (52 menos para 156 mais)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); DMI = -0,375 (seguimento: 3 meses)											
378 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	190	188	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi 0	DM0,06 menor (0,07 menor para 0,05 menor)
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	7/204 (3,4%)	10/204 (4,9%)	RR 1,43 (0,55 para 3,68)	34 por 1.000	15 mais por 1.000 (15 menos para 92 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/204 (0,5%)	2/204 (1,0%)	RR 2,00 (0,18 para 21,88)	5 por 1.000	5 mais por 1.000 (4 menos para 102 mais)
Hepatotoxicidade (AST acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)											
407 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/204 (0,0%)	1/203 (0,5%)	RR 3,01 (0,12 para 73,57)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)											

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
407 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/204 (0,0%)	2/203 (1,0%)	RR 5,02 (0,24 para 104,01)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Essa questão foi indiretamente avaliada por um ECR comparando tofacitinibe + MTX com adalimumabe + MTX em pacientes que haviam falhado previamente à monoterapia com MTX, e não necessariamente com MMCDbio anti-TNF (Van vollenhoven et al., 2012²⁶).

b. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral e baixa taxa de eventos (Van vollenhoven et al., 2012²⁶).

Questão 19. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF	Com tofacitinibe		Risco com MMCDbioanti-TNF	Diferença de risco com tofacitinibe
Melhora da resposta ACR 20											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	19/53 (35,8%)	29/49 (59,2%)	RR 1,65 (1,08 para 2,53)	358 por 1.000	233 mais por 1.000 (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^c	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	10/53 (18,9%)	18/49 (36,7%)	RR 1,95 (1,00 para 3,80)	189 por 1.000	179 mais por 1.000 (0 menos para 528 mais)
Melhora da resposta ACR 70											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muito grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	2/53 (3,8%)	6/49 (12,2%)	RR 3,24 (0,69 para 15,33)	38 por 1.000	85 mais por 1.000 (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI)											
92 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^c	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,19 menor (0,49 menor para 0,11 maior)
Efeitos adversos graves											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Infecções graves											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/53 (0,0%)	0/49 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- a. Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado à terapia com MMCD sintéticos, mas a falha a MMCDbio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012²⁹).
- b. Pequeno tamanho amostral (Fleischman et al., 2012²⁹).
- c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012²⁹).
- d. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral e taxa de eventos muito baixa (Fleischmann et al., 2012²⁹).

Questão 20. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tofacitinibe + MTX	Com MMCDbio anti-TNF		Risco com tofacitinibe + MTX	Diferença de risco com MMCDbio anti-TNF
Score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 6 meses)											
1.117 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	56/553 (10,1%)	60/564 (10,6%)	RR 1,05 (0,74 para 1,48)	101 por 1.000	5 mais por 1.000 (26 menos para 49 mais)
Pacientes com score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	55/376 (14,6%)	66/386 (17,1%)	RR 1,17 (0,84 para 1,62)	146 por 1.000	25 mais por 1.000 (23 menos para 91 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 6 meses)											
1.157 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	376/572 (65,7%)	368/585 (62,9%)	RR 0,96 (0,89 para 1,04)	657 por 1.000	26 menos por 1.000 (72 menos para 26 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	264/376 (70,2%)	261/386 (67,6%)	RR 0,96 (0,88 para 1,06)	702 por 1.000	28 menos por 1.000 (84 menos para 42 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	179/376 (47,6%)	177/386 (45,9%)	RR 0,96 (0,83 para 1,12)	476 por 1.000	19 menos por 1.000 (81 menos para 57 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	109/376 (29,0%)	100/386 (25,9%)	RR 0,89 (0,71 para 1,13)	290 por 1.000	32 menos por 1.000 (84 menos para 38 mais)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI); DMI = -0,375 (seguimento: 3 meses)											
1.140 (2 ECRs)	Grave ^a	Grave ^f	Grave ^b	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,04 maior (0,04 menor para 0,11 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^e	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	37/580 (6,4%)	31/590 (5,3%)	RR 0,82 (0,52 para 1,31)	64 por 1.000	11 menos por 1.000 (31 menos para 20 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/580 (2,1%)	7/590 (1,2%)	RR 0,57 (0,23 para 1,44)	21 por 1.000	9 menos por 1.000 (16 menos para 9 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)											
789 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	34/390 (8,7%)	30/399 (7,5%)	RR 0,86 (0,54 para 1,36)	87 por 1.000	12 menos por 1.000 (40 menos para 31 mais)
Neoplasias											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Muito grave ^g	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/376 (0,0%)	0/386 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

ALT, alaninoaminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Alocação sigilosa e cegamento não foram descritos apropriadamente no estudo de van Vollenhoven et al. (2012)²⁶. O estudo de Fleischmann et al.(2017)⁴⁶ apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.
- Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado à terapia com MMCD sintéticos.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Baixa taxa de eventos.
- O estudo de Fleischmann et al. (2017)⁴⁶ apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- Alta heterogeneidade, não explicada (I² 93%).
- Taxa de eventos muito baixa.

Questão 21. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbioanti-TNF	Com tofacitinibe		Risco com MMCDbioanti-TNF	Diferença de risco com tofacitinibe
Melhora da resposta ACR 20											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	19/53 (35,8%)	29/49 (59,2%)	RR 1,65 (1,08 para 2,53)	358 por 1.000	233 mais por 1.000 (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	10/53 (18,9%)	18/49 (36,7%)	RR 1,95 (1,00 para 3,80)	189 por 1.000	179 mais por 1.000 (0 menos para 528 mais)
Melhora da resposta ACR 70											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/53 (3,8%)	6/49 (12,2%)	RR 3,24 (0,69 para 15,33)	38 por 1.000	85 mais por 1.000 (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI)											
92 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi 0	DM0,19 menor (0,49 menor para 0,11 maior)
Efeitos adversos graves											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muitograve ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Infecções graves											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muitograve ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/53 (0,0%)	0/49 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muitograve ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	RR 0,36 (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)

ALT, alaninoaminotransferase;DM,diferençamédia; ECR, estudo clínico randomizado; IC,intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

- Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado à terapia com MMCD sintéticos, mas a falha a MMCDbio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012²⁹).
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012²⁹).
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral e taxa de eventos muito baixa (Fleischmann et al., 2012²⁹).

Questão 22. Devemos adicionar glicocorticoides em altas doses por curto prazo aos MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença em surto agudo da doença?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em altas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em altas doses
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: variação 12 meses para 24 meses)											
86 (2 ECRs) ^{a,b}	Não grave	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	38	48	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,37 menor (0,89 menor para 0,15 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); DMI = -0,375 (seguimento: 12 meses)											
115 (3 ECRs) ^c	Não grave	Grave ^f	Grave ^c	Muito grave ^g	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	52	63	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi 0	DM0,12 menor (0,37 menor para 0,12 maior)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	6/12 (50,0%)	12/14 (85,7%)	RR 1,71 (0,94 para 3,14)	500 por 1.000	355 mais por 1.000 (30 menos para 1.070 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	5/12 (41,7%)	9/14 (64,3%)	RR 1,54 (0,71 para 3,35)	417 por 1.000	225 mais por 1.000 (121 menos para 979 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	2/12 (16,7%)	8/14 (57,1%)	RR 3,43 (0,89 para 13,15)	167 por 1.000	405 mais por 1.000 (18 menos para 2.025 mais)
Progressão radiográfica pelo escore de Larsen; DMI = 4,6; escala de 0 a 448											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
91 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	A diferença média no escore de Larsen em 12 meses com metilprednisolona intramuscular foi 20,59 (mediana 0,00) comparada com 2,77 (mediana 0,00) com placebo.				
Efeitos adversos graves											
89 (2 ECRs) ^{a,b}	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muito grave ^d	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3/40 (7,5%)	7/49 (14,3%)	RR 2,05 (0,49 para 8,51)	75 por 1.000	79 mais por 1.000 (38 menos para 563 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Choy et al. (2005)⁴⁷

b. Durez et al. (2007)⁴⁸

c. Evidência indireta: os pacientes randomizados tinham AR recente e não estabelecida com surto agudo (Durez et al., 2007⁴⁸; Choy et al., 2005⁴⁷).

d. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito, com tamanho amostral muito pequeno (Durez et al., 2007⁴⁸; Choy et al., 2005⁴⁷).

e. Durez et al. (2007)⁴⁸; Choy et al. (2005)⁴⁷; Ciconelli et al. (1996)⁴⁹.

f. Alta heterogeneidade ($I^2 = 54\%$) (Durez et al., 2007⁴⁸; Choy et al., 2005⁴⁷; Ciconelli et al., 1996⁴⁹).

g. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao tamanho amostral muito pequeno (Durez et al., 2007⁴⁸; Choy et al., 2005⁴⁷; Ciconelli et al., 1996⁴⁹).

h. Durez et al. (2007)⁴⁸ é um ECR sem cegamento, portanto, há risco de viés de expectativa.

Questão 23. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo(IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em baixas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em baixas doses
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17											
350 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	119	231	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM0,49 menor (0,73 menor para 0,35 menor)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 3 meses)											
348 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	36/119 (30,3%)	111/229 (48,5%)	RR 1,59 (1,17 para 2,15)	303 por 1.000	178 mais por 1.000 (51 mais para 348 mais)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); DMI = -0,375											
486 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	179	307	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi 0	DM0,32 menor (0,36 menor para 0,29 menor)
SF-36 (Componente físico) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)											
348 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	119	229	-	A média do componente físico do SF-36 foi 0	DM2,4 maior (0,74 maior para 4,06 maior)
SF-36 (Componente mental) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)											
348 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	119	229	-	A média SF-36 do componente mental do SF-36 foi 0	DM1 maior (0,94 menor para 2,94 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 3 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
410 (2 ECRs)	Não grave	Grave ^c	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	4/145 (2,8%)	6/265 (2,3%)	RR 0,87 (0,13 para 5,93)	28 por 1.000	4 menos por 1.000 (24 menos para 136 mais)
Efeitos adversos cardiovasculares (hipotensão) (seguimento: 3-24 meses)											
410 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/145 (1,4%)	9/265 (3,4%)	RR 2,81 (0,62 para 12,69)	14 por 1.000	25 mais por 1.000 (5 menos para 161 mais)
Osteoporose											
91 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/43 (0,0%)	2/48 (4,2%)	RR 4,49 (0,22 para 90,99)	Baixo risco	
										0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 9 mais)

DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Os dados foram obtidos de um ensaio que não descreveu adequadamente os processos de randomização e cegamento (Buttgereit et al., 2013⁵⁰).

b. Intervalo de confiança amplo, que inclui benefícios e riscos potenciais.

c. I² =47%.

Questão 24. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em baixas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em baixas doses
Remissão pelo escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) (< 1,6) (seguimento: 12 meses)											
210 (1 ECR)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	32/105 (30,5%)	42/105 (40,0%)	RR 1,31 (0,90 para 1,90)	305 por 1.000	94 mais por 1.000 (30 menos para 274 mais)

ECR, estudo clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Explicações

a. Todoerti et al. (2010)²⁵ é um ECR sem cegamento, portanto, há risco de viés de expectativa.

b. Evidência indireta: os pacientes randomizados tinham AR recente e não estabelecida (Todoerti et al., 2010²⁵).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral (Todoerti et al., 2010²⁵).

7. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO handbook for guideline development. 2. ed. 2014 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/145714>.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: O Ministério; 2016.
3. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*2014;186:E123-42.
4. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*2017;81:101-10.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:1-25.
6. Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, Alemadi S, Alnagbi KA, Badsha H, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolpment. *Health Qual Life Outcomes*2017;15:183.
7. Grading of Recommendations Assessment D and Evaluation (GRADE). 2000 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.
8. GRADEpro GDT [homepage na Internet]. 2015 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <https://gradepro.org/>.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*2010;69:1580-8.
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777.
12. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016;75:75-83.
13. Markusse IM, de Vries-Bouwstra JK, Han KH, van der Lubbe PA, Schouffoer AA, Kerstens PJ, et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:430.
14. Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, Albuquerque C, Amorim R, Giorgi R, Radominski S, et al. Rheumatoid arthritis in brazil - the "real" study: a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1160-1.
15. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
16. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
17. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*1999;58:220-5.
18. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1331-9.
19. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1310-17.
20. Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*2014;62:673-76.
21. Fedorenko E, Lukina G, Sigidin Y. A8.3 Remission as the main target of therapy in early rheumatoid arthritis (RA) patients: comparative efficacy of four treatment regimens. *Ann Rheum Dis*2015;74(Suppl 1).
22. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Westhovens R, Verschueren P. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice. *Clin Rheumatol* 2014;33:125-30.
23. Verschueren P, De Cock D, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*2015;17:97.
24. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, Scire CA, Caporali R. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R112.
25. Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139-45.
26. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*2012;379:1712-20.
27. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1356-61.
28. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
29. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*2012;64:617-29.

30. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307-18.
31. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h1046.
32. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
33. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86-94.
34. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNFalpha blocker failure. *Biologics* 2012;6:191-9.
35. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22:116-21.
36. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
37. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371:1781-92.
38. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1172-80.
39. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190-5.
40. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res* 2012;64:1108-15.
41. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:134.
42. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-93.
43. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu BC, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:39-47.
44. Harold LR, Reed GW, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 2015;17:256.
45. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861-4.
46. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457-68.
47. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL, Intramuscular Methylprednisolone Study Group. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288-93.
48. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56:3919-27.
49. Ciconelli RM, Ferraz MB, Visionsi RA, Oliveira LM, Atra E. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:150-4.
50. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204-10.

APÊNDICE 5

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

1. APRESENTAÇÃO

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) teve início com reunião presencial para delimitação do seu escopo. Desta reunião participaram três membros do Comitê Gestor, quatro membros de áreas técnicas do Ministério da Saúde (Coordenação-Geral de Atenção Especializada, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde - CGAE/DAET/SAS/MS, e do Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde - DAF/SCTIE/MS) e por nove membros do grupo elaborador, sendo seis especialistas (uma oftalmologista, quatro reumatologistas – das quais uma pediátrica - e uma farmacêutica), dois metodologistas e a coordenadora administrativa do projeto PCDT no Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e de confidencialidade.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT, sendo definida a sua macroestrutura, embasado no disposto em Portaria N° 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009 (1), e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (2), sendo definidas as seções do Protocolo.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, as especialistas foram orientadas a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura 5A**) para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião.

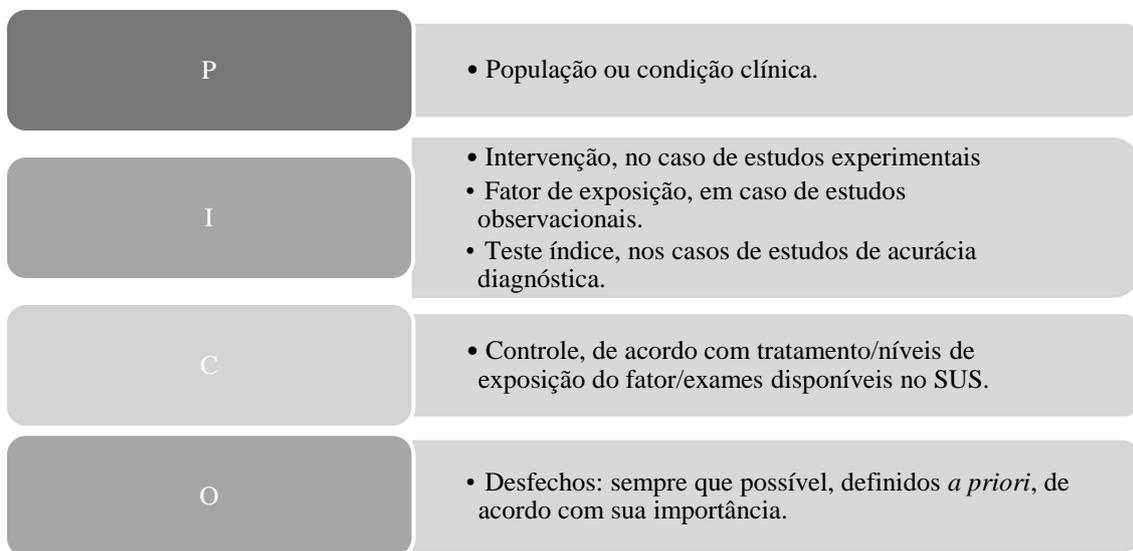


Figura 5A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já disponíveis no SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

Para o PCDT da AIJ, apenas duas questões de pesquisa foram levantadas, referentes ao uso do canaquinumabe para o tratamento de pacientes com AIJ sistêmica, com ou sem síndrome de ativação macrofágica:

Questão 1: “Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe para o tratamento da AIJ com manifestação sistêmica?”

Nesta pergunta, os pacientes (P) tinham AIJ sistêmica; a intervenção (I) era o canaquinumabe; os comparadores (C) eram o tocilizumabe e os corticosteroides sistêmicos; e os desfechos (O), a ausência de febre em sete dias e a queda da PCR em 50%, 6 a 12 meses sem corticoides, com doença inativa (JADAS clínico; EVA médico, EVA paciente), falha terapêutica e remissão (com medicamento e sem medicamento).

Questão 2: “Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe para o tratamento da AIJ com síndrome de ativação macrofágica?”

Nesta pergunta, os pacientes (P) tinham AIJ sistêmica com síndrome de ativação macrofágica; a intervenção (I) era o canaquinumabe; os comparadores (C) eram o tocilizumabe, a ciclosporina e os corticosteroides sistêmicos; e os desfechos (O), a diminuição de febre, redução de citopenia, ferritina, fibrinogênio, AST/TGO e ALT/TGP.

A relatoria das seções foi distribuída entre os especialistas posteriormente à circulação da ata da reunião de escopo, devido à indisponibilidade de tempo. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questões de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas à ocasião do consenso.

Acordou-se que a equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo a metodologia GRADE. Ambas as questões de pesquisa foram respondidas por uma única estratégia de busca. Por conveniência, as questões foram unificadas, sem prejuízo no processo de seleção e análise das evidências. Deste modo, a busca na literatura foi realizada nas bases PubMed e Embase e validadas no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por dois metodologistas, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia e segurança. Adicionalmente, identificaram-se ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizaram-se os estudos comparativos não randomizados e séries de casos. Os estudos excluídos na fase 3 tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto deste **Apêndice 5**.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel[®]. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para a interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (3), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (4), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (5). Séries de caso foram consideradas como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (6), de forma qualitativa, visto que, dada a heterogeneidade dos dados,

não foi possível proceder-se à meta-análise do conjunto de evidências. Este foi avaliado para cada desfecho considerado no Protocolo, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles. Posteriormente, ainda de acordo com a metodologia GRADE, foi elaborada a tabela *Evidence to Decision* (EtD), que sumariza os principais achados do processo de avaliação da tecnologia segundo aspectos que devem ser levados em consideração no momento de tomada de decisão sobre a incorporação do produto (magnitude do problema, benefícios, danos, balanço entre danos e benefícios, certeza na evidência, aceitabilidade, viabilidade de implementação, uso de recursos, custo-efetividade, equidade, valores e preferências dos pacientes) (7).

Após a conclusão do Relatório de Recomendação do canakinumabe e de sua apresentação ao Plenário na 80ª Reunião Ordinária da CONITEC, houve reunião de monitoramento e consenso, da qual participaram membros do grupo elaborador, sendo as três especialistas e os dois metodologistas inicialmente envolvidos no processo. Nesta reunião, foram apresentados os resultados do Relatório e realizado painel de consenso por meio do *webapp* GRADEpro a partir das evidências levantadas. Nesta reunião, discutiu-se ainda o progresso na escrita do PCDT e a necessidade de ajustes no documento e realizado consenso a respeito das evidências do canakinumabe para o tratamento da AIJ. Para mais informações sobre a avaliação do canakinumabe e o processo de tomada de decisão sobre a sua incorporação, consultar a página da CONITEC, onde consta o Relatório de Recomendação deste medicamento (8).

Questão de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança do canakinumabe para o tratamento da AIJ sistêmica com e sem síndrome de ativação macrofágica?”

A. Estratégia de busca

Quadro 5A - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase

Base de dados	Estratégia de Busca	Resultados
Pubmed	((“canakinumab” [Supplementary Concept] OR canakinumab OR ilaris)) AND (“Arthritis, Juvenile”[Mesh] OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile Idiopathic Arthritis) Data de acesso: 26/02/2019	79
Embase	('canakinumab'/exp OR 'canakinumab') AND [embase]/lim OR ilaris AND [embase]/lim AND ('juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile rheumatoid arthritis') AND [embase]/lim OR (('juvenile'/exp OR juvenile) AND systemic AND ('arthritis'/exp OR arthritis)) Data de acesso: 26/02/2019	533

B. Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 612 referências (79 no Pubmed e 533 no EMBASE). Destas, 77 foram excluídas por estarem duplicadas. Quinhentas e trinta e cinco referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 60 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Após a leitura do texto completo dos estudos, cinquenta e quatro estudos foram excluídos: (1) Três por tipo de estudo (9-11); (2) Dois por tipo de desfecho (12,13); 2.1) Dois por tipo de comparador (14,15); Quarenta e sete por tipo de publicação (16-62).

Ao final, foram incluídas 06 referências, sendo dois ensaios clínicos randomizados contendo três relatos (63,64), duas coortes (65,66) e duas revisões sistemáticas com meta-análises indiretas (67,68). A representação do processo de seleção das evidências encontra-se esquematizada no fluxograma a seguir (**Figura 5B**).

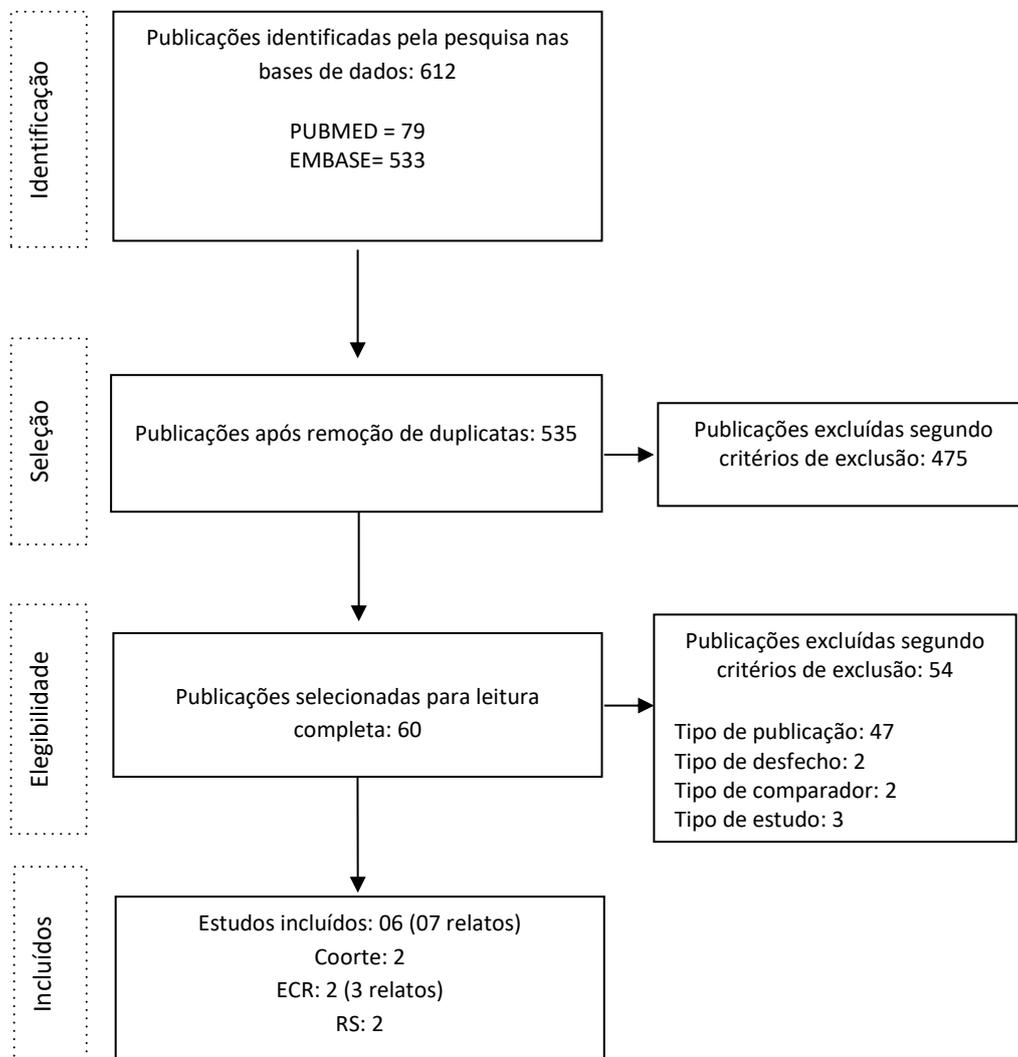


Figura 5B - Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência

C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se no **Quadro 5B**. A caracterização dos participantes de cada estudo pode ser vista no **Quadro 5C**. Resultados de eficácia do canaquinumabe encontram-se nos **quadros 5D e 5E**. No **Quadro 5F**, podem ser vistos os desfechos de segurança relacionados ao uso do canaquinumabe. A avaliação da qualidade da evidência, gerada a partir do corpo de evidências, pode ser vista na **Tabela 5A**. Esta tabela corresponde à Tabela *Summary of Findings* (SoF), criado por meio do *webapp* GRADE Pro GDT. A **Tabela 5B** contém a sumarização das evidências, organizadas de acordo com o layout da tabela *Evidence to Decision* (EtD), também da metodologia GRADE.

Quadro 5B - Características dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor e ano	Desenho de estudo	Objetivos	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
Otten et al. 2012	RS+ MA indireta	Comparar, indiretamente, a eficácia de agentes biológicos no tratamento da AIJ	3 ECR = 200 participantes	anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe	placebo, MMCD ou biológicos entre si.	-
Tarp et al. 2016	RS+MA indireta	Definir o melhor biológico para AIJ baseada nos dados de eficácia e segurança dos ECR	5 ECR = 458 participantes	anaquinra, canaquinumabe, tocilizumabe e rilonacepte	placebo, MMCD ou biológicos entre si.	-
Ruperto et al. 2012	ECR fase III	Avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe no tratamento da AIJ sistêmica	84 no EC 1; 177 na parte 1 do EC 2 e 100 na parte 2 do EC2.	Canaquinumabe	Placebo, nas partes controladas	EC 1: 29 dias EC 2: 12 a 32 semanas
Woerner et al. 2015	Coorte retrospectiva	Descrever efeitos da troca ou suspensão de um agente biológico e avaliar a proporção de pacientes capazes de manter doença inativa ou remissão clínica sem corticosteroides e após a retirada da terapia com agente biológico	n=77	etanercept, anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe	Biológicos entre si	mediana (variação): 1,1 (0,5-8,0) anos
Cabrera et al. 2018	Coorte retrospectiva	Analisar e relatar a incidência de eventos adversos de agentes biológicos em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias por meio de uma coorte de vida real	n=813 (681 com AIJ)	etanercept, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, anakinra, canaquinumabe, rituximabe, abatacept e tocilizumabe	Biológicos entre si	média (DP): 4,7 (3,1) anos
Ruperto et al. 2018	Extensão ECR fase III	Avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe em pacientes com AIJ sistêmica em longo prazo	n= 144	Canaquinumabe	-	no mínimo 96 semanas com mediana de tempo de exposição ao canaquinumabe de 3,5 anos (Q1 0,6; Q3 4,4)

Legenda: RS: Revisão Sistemática; MA: Meta-análise; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EC: Ensaio Clínico; MMCD: Medicamento Modificador do Curso da Doença; DP: Desvio Padrão; Q: quartil; n: número da amostra.

Quadro 5C - Características basais para os estudos que avaliaram a segurança e eficácia do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor e ano	Amostra (n)	Idade - média (DP)	Sexo F (%)	Tempo de doença - média (DP)	Tratamento prévio	Número de articulações acometidas
Otten et al. 2012	11 ECR/659 pacientes	-	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	5 ECR/ 458 pacientes	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	84 no EC 1; 177 na parte 1 do EC 2 e 100 na parte 2 do EC2.	Idades medianas EC 1: Interv. = 8 anos, Placebo = 9 anos; Parte 1 do EC 2: 8 anos; Parte 2 do EC 2: Interv. e Placebo = 8 anos	EC 1: Interv. = 63%, Placebo = 56%; Parte 1 do EC 2: 55%; Parte 2 do EC 2: Interv. = 56% Placebo = 54%	Medianas EC 1: Interv. = 2,3 anos, Placebo = 2,0 anos; Parte 1 do EC 2: 2,1 anos; Parte 2 do EC 2: Interv. = 2,7 e Placebo = 1,8 anos	EC 1: Interv. = 37% anakinra, 2% Tocilizumabe, 33% Anti-TNF Placebo = 37% anakinra, 5% tocilizumabe, 39% anti-TNF; Parte 1 do EC 2: 47% anakinra, 6% tocilizumabe, 35% anti-TNF; Parte 2 do EC 2: Intv. = 50% anakinra, 8% tocilizumabe, 28% anti-TNF e Placebo = 40% anakinra, 2% tocilizumabe, 24 anti-TNF	-
Woerner et al. 2015	n=77: etanercept (n=12), anakinra (n=51), canaquinumabe (n=10), tocilizumabe (n=2)	idade no diagnóstico (mediana (IQR): Total: 3.8 (2,6-7,1) anos/ canaquinumabe: 6.0 (5.0-8,4) anos/ Tocilizumabe: 3,3 (3,2-3,4) anos	Total: 52%/ Canaquinumabe: 40%/ tocilizumabe: 50%	mediana (IQR): Total: 24,0 (7,5-53,8) meses/ Canaquinumabe: 6,7 (3,8-18,8) meses/ Tocilizumabe: 57,3 (35,6-78,9) meses	Total: AINES: 100%; corticosteroides: 98,7%; MTX: 29,8%; MMCDs: 5,2%/ Canaquinumabe: AINES: 100%; corticosteroides:90%, MTX:30%; MMCDs:10%/ Tocilizumabe: AINES: 100%, corticosteroides:100%; MTX:0, MMCDs:0	Total: 6,7 (6,3)/ Canaquinumabe: 9,1 (8,4)
Cabrera et al. 2018	AIJ: n=681	-	65%	-	-	-
Ruperto et al. 2018	n= 144: canaquinumabe	9,0 (6,0-13,0)	55%	2,3 (0,9-4,4) de 101 participantes	45,1% anakinra, 4,9% tocilizumabe, 34,7% anti-TNF	Média: 1,0 (0-5)

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; n: número da amostra; AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; IQR: Intervalo Interquartil; MMCD: Medicamento Modificador do Curso da Doença; MTX: metotrexato.

Quadro 5D - Desfechos de eficácia de estudos de canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor	Inatividade (interv. vs. comp.)	EVA médico (interv. vs. comp.)	EVA paciente (interv. vs. comp.)	JADAS (interv. vs. comp.)	Ausência de febre (interv. vs. comp.)	PCR (interv. vs. comp.)	Remissão (interv. vs. comp.)
Otten et al., 2012	-	-	-	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	-	-	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	EC 2: Interv. 31%	Mediana EC 1: Interv. = 11 (1,0-29,0); Parte 1 do EC 2: 0,0 (0,0-6,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 0,0 (0,0-7,0) Placebo = 6,5 (0,0-30,0)	Mediana EC 1: Interv. = 6,5 (0,0-26,0); Parte 1 do EC 2: 2,0 (0,0-12,0); Parte 2 do EC 2:	-	Mediana EC 1: Interv. = 12%; Parte 1 do EC 2: 0%; Parte 2 do EC 2:	Mediana EC 1: Interv. = 12 (3,3-76,6); Parte 1 do EC 2: 5,3 (1,8-16,5); Parte 2 do EC 2: Interv. = 5,0 (1,2-10,0) Placebo = 17,9 (3,3-68,0)	-

			Interv. = 1,0 (0,0-7,0) Placebo = 3,0 (1,0-30,0)		Interv. = 6% Placebo = 18%		
Woerner et al. 2015	Anakinra: 44,1%, Canaquinumabe: 41,9%, Tocilizumabe: 45%; Etanercepte: 5,9%	-	-	-	-	-	Total: 51.9%; anakinra (23); canaquinumabe (10); tocilizumabe (5); etanercept (1), abatacept (1)
Ruperto et al. 2018	Mediana de diminuição da atividade da doença: 64,6% dos pacientes teve uma mudança mediana de -24,9 (Q1 -32,7; Q3 -24,8) após 6 meses de tratamento e 93,5% dos participantes teve uma mudança mediana de -31,8 (Q1 -40,3, Q3 -24,8) após 2 anos de tratamento	-	-	CID JADAS: 32,8% em 6 meses, 39,5% em 2 anos, 36,7% em 3 anos e 12,4% em 5 anos de tratamento.	-	-	-

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; n: número da amostra; Q: quartil; Interv: Intervenção; Comp: Comparador; EVA: Escala Analógica Visual; PCR: Proteína C Reativa; JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*.

Quadro 5E - Desfechos de eficácia de estudos de canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor	Suspensão (interv. vs. comp.)	Switch (interv. vs. comp.)	CHAQ-DI	ACR 30	ACR 50	ACR 70	Nº de articulações com artrite ativa	Nº de articulações com limitação de movimento
Otten et al. 2012	-	-	-	Tocilizumabe vs. canaquinumabe: RR (IC 95%): 0,41 (0,14-1,23), p=0,11	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	-	-	-	Canaquinumabe vs. tocilizumabe: OR [IC 95%] = 1.25 [0.28 to 5.66]	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	-	-	Mediana EC 1 : Interv. = 6,5 (0,0-26,0); Parte 1 do EC 2 : 2,0 (0,0-12,0); Parte 2 do EC 2 : Interv. = 1,0 (0,0-7,0) Placebo = 3,0 (1,0-30,0)	EC 1 : Interv. 84% vs. placebo 10%; p<0,001	EC 2 : Interv. 73%		Mediana EC 1 : Interv. = 1,0 (0-6,0); Parte 1 do EC 2 : 0,0 (0,0-2,0); Parte 2 do EC 2 : Interv. = 0,0 (0,0-2,0) Placebo = 0,0 (0,0-4,0)	Mediana EC 1 : Interv. = 2,0 (0-8,0); Parte 1 do EC 2 : 0,0 (0,0-2,0); Parte 2 do EC 2 : Interv. = 0,0 (0,0-2,0) Placebo = 1,0 (0,0-4,0)
Woerner et al. 2015	-	canaquinumabe (n=19), tocilizumabe (n=17), anakinra (n=8),	-	-	-	-	-	-

		etanercepte (n=5), adalimumabe (n=3), abatacepte (n=2)							
Ruperto et al. 2018	33	69		-	73,4% em 6 meses de tratamento e 54,8% em 3 anos	65,5% em 6 meses de tratamento e 53,7% em 3 anos	52,0% em 6 meses de tratamento e 49,7% em 3 anos	-	-

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; n: número; Inter: Intervenção; Comp: Comparador; CHAQ-DI: *Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Quadro F - Desfechos de segurança de estudos do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor e ano	Incidência de eventos adversos	Incidência de eventos adversos graves	Infecções	Infecções graves	Reações locais	Síndrome de Ativação Macrofágica	Alterações GI	Câncer	Morte	Hospitalização
Tarp et al. 2016	Canaquinumabe vs. Tocilizumabe: OR [IC 95%] = 0.25 [0.09 to 0.71]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	EC 1: Interv. = 49 eventos em 56% dos participantes, Placebo: 27 eventos em 39% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 664 eventos em 78% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 272 eventos em 80% dos participantes Placebo = 229 eventos em 70% dos participantes	EC 1: Interv. = 5% dos participantes, Placebo: 5% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 8% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 12% dos participantes Placebo = 12% dos participantes	EC 1: Interv. = 30% dos participantes, Placebo: 12% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 55% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 54% dos participantes Placebo = 38% dos participantes	EC 1: Interv. = 5% dos participantes, Placebo: 2% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 4% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 4% dos participantes Placebo = 4% dos participantes	-	7 casos no geral, sendo 3 no placebo	-	Nenhum caso em nenhum grupo de nenhum dos estudos	EC 1: Interv. = 0% dos participantes, Placebo: 0% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 1% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 0% dos participantes Placebo = 2% dos participantes	-
Woerner et al. 2015		24 eventos em 77 pacientes: 0,09 eventos/paciente-ano	-	15/24	1/24	2/24	3/24	0	0	17/24
Cabrera et al. 2018	Canaquinumabe: 15 eventos, 6,2 [3,0; 9,3] / Tocilizumabe: 48, 19,6 [14,0; 25,1]	Canaquinumabe: 2 eventos, 0,8 [0,0; 2,0] /Tocilizumabe: 5 eventos graves,	-	Canaquinumabe: 1 episódio	-	Tocilizumabe: 2 eventos (0,8 por 100 PA, 95% CI [0,0; 1,9])	-	-	-	Tocilizumabe: 11 eventos, 4,5 por 100 PA (95% CI [1,7; 8,1]) / Canaquinumabe:

		2.0 [0,0; 3,8]; 3 eventos muito graves, 1,2 [0,0; 2,6]								3 eventos, 1,2 [0,0; 2,6]
Ruperto et al. 2018	-	194 eventos em 64 participantes (36,2%)	1.036 eventos em 136 participantes (76,8%)	Incidência de 10.28 a cada 100 participantes/ano expostos ao canaquinumabe	-	17 eventos em 10 participantes (5,6)	513 eventos em 99 participantes (55,9%)	0	2	-

Legenda: EC: Ensaio clínico; GI: gastrointestinais; IC: Intervalo de confiança; Interv: Intervenção; OR: Odds ratio; PA: pacientes-ano.

Tabela 5A - Avaliação da Qualidade da evidência pela metodologia GRADE

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
ACR 30/50/70									
10	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	grave ^a	nenhum	<p>Otten et al., 2012 (18), que incluiu 3 ECR na meta-análise indireta, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre tocilizumabe e canaquinumabe (RR=0,41, IC 95% [0,14-1,23] p=0,11) no ACR 30.</p> <p>Na meta-análise indireta de Tarp et al., 2015, que incluiu 5 ECR, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe para os desfechos de ACR30.</p> <p>Em Ruperto et al., 2012 Comparado ao placebo, o canaquinumabe foi superior quanto à resposta ACR 30/50/70 em ECR de fase III. Em estudo de extensão de Ruperto et al., 2018, observou-se manutenção de resposta ACR 30/50/70 aproximadamente 50% dos pacientes após três anos de tratamento com canaquinumabe.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Remissão									
1	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Woerner et al., 2015, observou-se remissão da doença em cerca de 52% dos pacientes, sendo que 10 receberam canaquinumabe como primeira opção de tratamento com biológicos ou em opções subsequentes.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Inativação da doença									

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Woerner et al., 2015, observou-se inatividade da doença em 37 de 77 pacientes:</p> <p><u>1º agente biológico</u>: 7 de 10 pacientes em uso de canaquinumabe e nos 2 em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>2º agente biológico</u>: 4 de 17 pacientes em uso de canaquinumabe e 2 de seis em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>3º agente biológico</u>: 2 de 5 pacientes em tratamento com canaquinumabe e 4 de 11 pacientes com tocilizumabe.</p> <p><u>4º agente biológico</u>: o canaquinumabe não foi capaz de inativar a doença em nenhum dos dois pacientes, enquanto o paciente em uso de tocilizumabe apresentou inativação da doença.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Na parte 2 do ECR de fase III, 31% dos pacientes que receberam canaquinumabe tiveram a doença inativada. Em estudo de extensão, houve diminuição mediana da atividade da doença em cerca de 65% dos pacientes aos 6 meses e em aproximadamente 94% dos pacientes após 2 anos de tratamento. Em coorte retrospectiva, 42% dos pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram inativação da doença, comparado a 45% dos pacientes em uso de tocilizumabe (primeira opção ou switch).</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos									
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	grave	grave ^a	nenhum	<p>Na meta-análise indireta de Tarp et al., 2015, o tocilizumabe apresentou maior risco de eventos adversos comparado ao canaquinumabe (OR = 0,25, IC 95% = [0,09 – 0,71]).</p> <p>Ruperto et al., 2012 (16), que relatou que, na primeira fase do estudo, ocorreram eventos adversos graves 5% dos participantes que receberam canaquinumabe e dos que receberam placebo. Na continuação da fase open-label com acompanhamento de 96 semanas, Ruperto et al., 2018 (17) relataram que ocorreram 194 eventos adversos graves em 64 participantes (36,2%).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>No estudo de Woerner et al., 2015 (20), foram observados 24 eventos adversos graves em 77 pacientes, sendo que em 17 destes eventos foi necessária hospitalização.</p> <p>No estudo de Cabrera et al., 2018 (21), foram observados 419 eventos adversos em 335 em pacientes com AIJ.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Síndrome de Ativação Macrofágica

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^b	grave ^a	nenhum	<p>Em ECR de fase III, foram identificados sete casos de MAS, sendo que três deles ocorreram no grupo placebo. Em estudo de extensão, foram observados 17 casos de MAS, e 10 ocorreram no grupo que recebeu canakinumabe. Entre os estudos observacionais, os resultados foram divergentes: sendo um mais frequente no grupo que recebeu canakinumabe, enquanto no outro estudo, a MAS foi mais frequente no grupo de indivíduos que recebeu tocilizumabe.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>No estudo de Woerner et al., 2015 foi observado apenas um caso de síndrome de ativação macrofágica entre os 30 pacientes que fizeram uso de canakinumabe, em qualquer linha de tratamento. Não foram observados casos entre os pacientes em uso de tocilizumabe no período avaliado.</p> <p>No estudo de Cabrera et al., 2018 foram identificados dois episódios de síndrome de ativação macrofágica entre pacientes em uso de tocilizumabe, sendo a incidência de 0,8 por 100 pacientes ano (IC 95%: [0,0 a 1,9]). Não foram observados casos no grupo que recebeu canakinumabe.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Infecções

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^b	não grave	nenhum	Eventos infecciosos foram frequentes entre os pacientes que receberam canaquinumabe. Em uma coorte retrospectiva, observou-se que infecções foram mais frequentes entre pacientes que receberam canaquinumabe comparado ao grupo que recebeu tocilizumabe.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	No estudo de Woerner et al., 2015 ocorreram 15 EA infecciosos, sendo os mais comuns: Infecção por CMV, por Varicella, por micoplasma e pneumonia. Destes, três ocorreram com uso de canaquinumabe e nenhum com tocilizumabe. No estudo de Cabrera et al., 2018 a ocorrência de infecções esteve relacionada a todos os biológicos investigados. Para tocilizumabe, foram observados 20 eventos infecciosos, com incidência de 8,2 (IC 95%: 4,3 a 11,7)/100 pacientes-ano. Em pacientes em uso de canaquinumabe, foram observados 28 episódios de infecção, com incidência de 11,5 (IC95%: 7,3 a 15,8)/100 pacientes-ano.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Legenda: a. Intervalo de confiança maior do que a magnitude do efeito; b. Heterogeneidade entre grupos de tratamento; c. Pacientes fizeram troca de tratamento durante o estudo, o que gera incertezas a qual medicamento o efeito pode ser atribuído; ACR: *American College of Rheumatology Criteria*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; MAS: Síndrome de Ativação Macrofágica.

Tabela 5B - Resumo dos principais domínios avaliados no GRADE

PERGUNTA

Canaquinumabe vs. Tocilizumabe ou corticoides sistêmicos para AIJ sistêmica com ou sem síndrome de ativação macrofágica	
POPULAÇÃO:	AIJ sistêmica com ou sem síndrome de ativação macrofágica
INTERVENÇÃO:	canaquinumabe
COMPARAÇÃO:	Tocilizumabe ou corticoides sistêmicos

PRINCIPAIS RESULTADOS:	ACR 30/50/70; Remissão; Inativação da doença; Eventos adversos; Síndrome de Ativação Macrofágica; Infecções;
-------------------------------	--

AVALIAÇÃO

PROBLEMA O problema é uma prioridade?																			
JULGAMENTO		EVIDÊNCIAS DE PESQUISA																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Não ○ Provavelmente ○ Provavelmente ● Sim ○ Varia ○ Incerto 	<p>Não sim</p>	<ul style="list-style-type: none"> · A AIJ é a doença reumática mais frequente em crianças; · A AIJ é uma condição clínica com manifestações distintas da Artrite Reumatoide (AR) e de etiologia desconhecida e que não são atendidas pela PCDT de AR; · A prevalência de AIJ é altamente variável: 3,8 a 400 casos a cada 100.000 indivíduos; · É mais frequente entre mulheres; · Estima-se que 15% dos pacientes com AIJ tenham a forma sistêmica da doença; · Cerca de 10% dos casos apresentam SAM, uma complicação potencialmente fatal; · A AIJS não responde aos anti-TNF. 																	
EFEITOS DESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos desejáveis?																			
JULGAMENTO		EVIDÊNCIAS DE PESQUISA																	
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeno ○ Moderado ○ Grande ○ Variável ○ Incerto 	<ul style="list-style-type: none"> · Os desfechos clinicamente relevantes (febre e interrupção da dose de corticoide) não foram avaliados pelos estudos. A escala ACR não os contempla, não sendo ideal para avaliar AIJS; · Maior número de pacientes que receberam canakinumabe alcançam o ACR30/50/70, em relação aos que receberam placebo. · O canakinumabe aparentemente apresenta menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede. · O canakinumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao tocilizumabe (disponível no SUS) para o alcance de ACR30 em duas meta-análise em rede; · Pacientes em uso de canakinumabe apresentaram risco aumentado para desenvolver eventos adversos sérios; · Podem ocorrer complicações graves da doença associadas ao uso de canakinumabe, incluindo síndrome de ativação macrofágica; · Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Placebo</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1.48 [0.69 to 3.18]</td> <td style="text-align: center;">Canakinumab</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.34 [0.14 to 0.80]</td> <td style="text-align: center;">4.42 [1.53 to 12.76]</td> <td style="text-align: center;">Riloncept</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.92 [2.56 to 13.70]</td> <td style="text-align: center;">0.25 [0.09 to 0.71]</td> <td style="text-align: center;">0.06 [0.02 to 0.17]</td> <td style="text-align: center;">Tocilizumab</td> </tr> </table> <p>Odds ratios with 95%confidence intervals. Statistical significant results are in bold.</p>			Placebo				1.48 [0.69 to 3.18]	Canakinumab			0.34 [0.14 to 0.80]	4.42 [1.53 to 12.76]	Riloncept		5.92 [2.56 to 13.70]	0.25 [0.09 to 0.71]	0.06 [0.02 to 0.17]	Tocilizumab
Placebo																			
1.48 [0.69 to 3.18]	Canakinumab																		
0.34 [0.14 to 0.80]	4.42 [1.53 to 12.76]	Riloncept																	
5.92 [2.56 to 13.70]	0.25 [0.09 to 0.71]	0.06 [0.02 to 0.17]	Tocilizumab																
EFEITOS INDESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos indesejáveis?																			

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA																
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeno ○ Moderado ○ Grande ○ Variável ○ Incerto 	<ul style="list-style-type: none"> · Os desfechos clinicamente relevantes (febre e interrupção da dose de corticoide) não foram avaliados pelos estudos. A escala ACR não os contempla, não sendo ideal para avaliar AIJS; · Maior número de pacientes que receberam canakinumabe alcançam o ACR30/50/70, em relação aos que receberam placebo. · O canakinumabe aparentemente apresenta menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede. · O canakinumabe não apresentou diferença estatisticamente significante em relação ao tocilizumabe (disponível no SUS) para o alcance de ACR30 em duas meta-análise em rede; · Pacientes em uso de canakinumabe apresentaram risco aumentado para desenvolver eventos adversos sérios; · Podem ocorrer complicações graves da doença associadas ao uso de canakinumabe, incluindo síndrome de ativação macrofágica; · Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;">Placebo</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>1.48 [0.69 to 3.18]</td> <td>Canakinumab</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.34 [0.14 to 0.80]</td> <td>4.42 [1.53 to 12.76]</td> <td>Rilonacept</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5.92 [2.56 to 13.70]</td> <td>0.25 [0.09 to 0.71]</td> <td>0.06 [0.02 to 0.17]</td> <td>Tocilizumab</td> </tr> </table> <p>Odds ratios with 95%confidence intervals. Statistical significant results are in bold.</p>	Placebo				1.48 [0.69 to 3.18]	Canakinumab			0.34 [0.14 to 0.80]	4.42 [1.53 to 12.76]	Rilonacept		5.92 [2.56 to 13.70]	0.25 [0.09 to 0.71]	0.06 [0.02 to 0.17]	Tocilizumab
Placebo																	
1.48 [0.69 to 3.18]	Canakinumab																
0.34 [0.14 to 0.80]	4.42 [1.53 to 12.76]	Rilonacept															
5.92 [2.56 to 13.70]	0.25 [0.09 to 0.71]	0.06 [0.02 to 0.17]	Tocilizumab														

CERTEZA DA EVIDÊNCIA
Qual é a certeza global da evidência dos efeitos?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA												
<ul style="list-style-type: none"> ● Muito ○ Baixa ○ Moderada ○ Alta ○ Sem estudos incluídos 	<p style="text-align: center;">Baixa</p> <p>A qualidade geral da evidência é de baixa a muito baixa. A evidência não nos permite um alto nível de certeza em relação a igualdade de eficácia do canakinumabe e tocilizumabe.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Desfechos</th> <th>Importância</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 30/50/70</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕○○ BAIXA^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Remissão</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUITO BAIXA^c</td> </tr> <tr> <td>Inativação da doença</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUITO BAIXA^c</td> </tr> </tbody> </table>	Desfechos	Importância	Certainty of the evidence (GRADE)	ACR 30/50/70	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Remissão	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c	Inativação da doença	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c
Desfechos	Importância	Certainty of the evidence (GRADE)											
ACR 30/50/70	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}											
Remissão	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c											
Inativação da doença	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c											

	Inativação da doença	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}
	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}
	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c
	Síndrome de Ativação Macrofágica	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}
	Síndrome de Ativação Macrofágica	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c
	Infeções	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}
	Infeções	CRÍTICO	⊕○○○ MUITO BAIXA ^c
	<p>a. Intervalo de confiança maior do que a magnitude do efeito. b. Pacientes fizeram troca de tratamento durante o estudo, o que gera incertezas a qual medicamento o efeito pode ser atribuído. c. Heterogeneidade entre grupos de tratamento</p>		
VALORES Existe importante incerteza ou variabilidade acerca de quanto as pessoas valorizam os resultados primários?			
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incerteza ou variabilidade ● Possível Importante incerteza ou variabilidade ○ Provavelmente nenhuma Importante incerteza ou variabilidade ○ Sem importante incerteza ou variabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> · Inexistem dados sobre a preferência dos pacientes ou dos pais quanto ao esquema de administração dos medicamentos. De acordo com a prática clínica, pode existir preferência dos pacientes e pais pela forma subcutânea · Canaquinumabe é medicamento subcutâneo e de rápida aplicação, que pode ser administrado por paciente ou cuidador treinado, enquanto o tocilizumabe, disponível no SUS, é endovenoso e de infusão lenta e feita exclusivamente por profissional da saúde em estabelecimento adequado. · O fato do tocilizumabe ser endovenoso envolve maior dedicação e preparo por parte dos pais, dos serviços hospitalares. Além disso, envolve maior custo. · O tocilizumabe está disponível na apresentação subcutânea, embora ainda não seja fornecido pelo SUS 																
<p>BALANÇO DOS EFEITOS O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou o comparador?</p>																	
<p>JULGAMENTO</p>	<p>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</p>																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece o comparador ○ Provavelmente favorece o comparador ○ Não favorece um e nem o outro ○ Provavelmente favorece a intervenção ○ Favorece a intervenção ○ Variável ● Incerto 	<p>Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Maior número de pacientes que receberam canaquinumabe alcançam o ACR30/50/70, em relação aos que receberam placebo. · Canaquinumabe não apresentou diferença estatisticamente significante em relação ao tocilizumabe quanto ao desfecho ACR 30. · Pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram risco aumentado para desenvolver eventos adversos sérios; · Podem ocorrer complicações graves da doença associadas ao uso de canaquinumabe, incluindo síndrome de ativação macrofágica; <p>Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos.</p> <p>De acordo com a evidência analisada, não é possível emitir julgamento sobre a superioridade de uma tecnologia em detrimento da outra</p>																
<p>RECURSOS FINANCEIROS REQUERIDOS O quão grande são os recursos financeiros necessários?</p>																	
<p>JULGAMENTO</p>	<p>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</p>																
<ul style="list-style-type: none"> ● Grande custo ○ Moderado custo ○ Custos ou economia desprezíveis ○ Economia moderada ○ Grande economia ○ Variável ○ Incerto 	<p>Avaliação impacto orçamentário - Valor base: média de preços pagos em compras federais no ano anterior – R\$ 36.763,57</p> <p><i>Market share:</i> 30% / 35% / 40% /45%/ 50% (ano 1 ao ano 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Todos os pacientes com AIJ sistêmica · Ano 1 - R\$ 8,5 bilhões 5 anos: R\$ 114 bilhões <table border="1" data-bbox="495 1209 1637 1337"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ano</th> <th rowspan="2">Market share</th> <th>Prevalência Média</th> <th>Prevalência Mínima</th> <th>Prevalência Máxima</th> <th>Prevalência Orphanet</th> </tr> <tr> <th>Custo anual por paciente</th> <th>Custo anual por paciente</th> <th>Custo anual por paciente</th> <th>Custo anual por paciente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2020</td> <td>30%</td> <td>R\$ 8.487.559.847,01</td> <td>R\$ 159.746.049,62</td> <td>R\$ 16.815.373.644,40</td> <td>R\$ 2.802.562.274,07</td> </tr> </tbody> </table>	Ano	Market share	Prevalência Média	Prevalência Mínima	Prevalência Máxima	Prevalência Orphanet	Custo anual por paciente	2020	30%	R\$ 8.487.559.847,01	R\$ 159.746.049,62	R\$ 16.815.373.644,40	R\$ 2.802.562.274,07			
Ano	Market share			Prevalência Média	Prevalência Mínima	Prevalência Máxima	Prevalência Orphanet										
		Custo anual por paciente															
2020	30%	R\$ 8.487.559.847,01	R\$ 159.746.049,62	R\$ 16.815.373.644,40	R\$ 2.802.562.274,07												

2021	35%	R\$ 9.975.193.167,45	R\$ 187.745.091,81	R\$ 19.762.641.243,10	R\$ 3.293.773.540,52
2022	40%	R\$ 11.480.967.038,79	R\$ 216.085.560,91	R\$ 22.745.848.516,67	R\$ 3.790.974.752,78
2023	45%	R\$ 13.003.610.385,39	R\$ 244.743.533,75	R\$ 25.762.477.237,03	R\$ 4.293.746.206,17
2024	50%	R\$ 14.541.993.193,03	R\$ 273.697.742,12	R\$ 28.810.288.643,94	R\$ 4.801.714.773,99
AIO 5 anos		R\$ 57.489.323.631,67	R\$1.082.017.978,21	R\$ 113.896.629.285,13	R\$ 18.982.771.547,52

CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade favorece a intervenção ou o comparador?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece o comparador ● provavelmente favorece o comparador ○ não favorece nem um nem outro ○ provavelmente favorece a intervenção ○ favorece a intervenção ○ Variável ○ sem estudos incluídos 	<ul style="list-style-type: none"> · Eficácia do canaquinumabe equivalente ao tocilizumabe; · Custo do tratamento mensal por paciente com canaquinumabe (SIASG): R\$ 36.763,57; · Custo do tratamento mensal por paciente com tocilizumabe (SIASG): R\$1.632,36; · Análise de custo-minimização: custo incremental de R\$ 421.574,52/ paciente-ano com a utilização de canaquinumabe. · A análise econômica provavelmente favorece o tocilizumabe para o tratamento de AIJS. Entretanto, a análise de custo-minimização talvez não seja a mais adequada, pois não foram levados em consideração outros fatores como preferências de pacientes, dias de trabalho perdidos, entre outros. Contudo, este modelo de análise foi adotado por outras agências internacionais devido à indisponibilidade destes dados.

EQUIDADE

Qual seria o impacto em equidade em saúde?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
<ul style="list-style-type: none"> ● Reduzida ○ Provavelmente reduzida ○ Provavelmente nenhum impacto ○ Provavelmente aumentada ○ Aumentada ○ Variável ○ Incerto 	<ul style="list-style-type: none"> · Medicamento não disponível no SUS. Para tratamento de AIJ sistêmica já está disponível o tocilizumabe IV. · Provavelmente a população com melhores condições financeiras e com acesso à informação possa já ter acesso ao tratamento por via judicial; · Custo de oportunidade, a incorporação desse medicamento (no preço atualmente pago pelo MS) gastaria grande parte do orçamento dos medicamentos especializados, comprometendo a aquisição de outros para outras condições clínicas. Isso torna-se ainda mais relevante quando se trata da incorporação de um medicamento com incertezas de efetividade comparativa ao tocilizumabe. Assim, esse cenário de incorporação não ocasionaria equidade para o sistema.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os principais atores sociais (*stakeholders*)?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
------------	------------------------

<input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente <input type="radio"/> Provavelmente <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Variável <input type="radio"/> Incerto	não sim	<ul style="list-style-type: none"> · Provavelmente o canaquinumabe é mais aceitável do que o tocilizumabe, uma vez que o canaquinumabe é subcutâneo enquanto o tocilizumabe é endovenoso. · O SUS já fornece o tocilizumabe, que tem a mesma eficácia e apresenta um custo menor, em relação ao canaquinumabe. Portanto, para a sustentabilidade do sistema, uma nova incorporação, com as atuais condições, não é interessante e pode inviabilizar a sustentabilidade do sistema. · Reumatologistas pediátricos defendem a ideia de ter-se uma segunda opção de tratamento para aqueles não respondedores ao tocilizumabe, ou seja, aqueles pacientes com atividade sistêmica após 6 meses de tratamento, comprovado por exames clínicos e laboratoriais (69). · Contudo, no preço atual, não seria bem aceito pelos gestores a incorporação do canaquinumabe, devido a insustentabilidade do sistema.
VIABILIDADE		
É viável a implementação da tecnologia?		
JULGAMENTO		EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
<input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente <input type="radio"/> Provavelmente <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Variável <input type="radio"/> Incerto	não sim	<ul style="list-style-type: none"> · O cuidado de armazenamento do tocilizumabe e canaquinumabe são equivalentes, contudo, existe uma maior complexidade na administração do tocilizumabe. · O medicamento só seria prescrito por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista e isso será uma potencial barreira. · Não existe viabilidade econômica para a incorporação do canaquinumabe nos cenários estimados (eficácia similar e custo muito mais alto). · Existiria viabilidade de implementação do canaquinumabe mediante equiparação ou redução de preço em relação ao tocilizumabe.

TIPO DE RECOMENDAÇÃO

Recomendação forte contra a tecnologia <input type="radio"/>	Recomendação condicional contra a tecnologia <input type="radio"/>	Não favorece uma ou outra <input type="radio"/>	Recomendação condicional a favor da tecnologia <input checked="" type="radio"/>	Recomendação forte a favor da tecnologia <input type="radio"/>
---	---	--	---	---

CONCLUSÃO

RECOMENDAÇÃO

A qualidade da evidência para os desfechos analisados foi muito baixa e não mostrou diferença de eficácia entre tocilizumabe e canaquinumabe. Existe provável aceitabilidade maior de administração subcutânea com o canaquinumabe. A recomendação é condicional à equiparação ou redução de preço do canaquinumabe em relação aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. PORTARIA Nº 375, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. In: Saúde Md, editor. Brasília2009.
2. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
3. Shea BJ RB, Wells G, Thuku M, Hammel C, Moran J, Moher J, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
4. Higgins JPT SG. Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration 2011.
5. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in meta-analysis. . 2011;2009.
6. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7560):924.
7. Moberg J OA, rosenbaum S, Schunemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, Glenton C, Lewin A, Morelli A, Rada D, Alonso-Coello P The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Research and Policy Systems*. 2018;16:45.
8. Brasil. CONITEC 2019 [Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>.
9. Feist E QP, Fautrel B, Sneider R, Sfriso P, Efthimou P, Cantarini L, Lheritier K, Leon K, Karyekar CS, Speziale A. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):668-75.
10. Aeschlimann FA CS, Lyons TW, Beinvogl BC, Góez-Mogollón LM, Tan S, Laxer RM. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Padiatr*. 2019;204:162-71.
11. Grom AA IN, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):218-28.
12. Schuler GS MF, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, Koné-Paut I, Kostik M, Lovell D, Maritsi D, Nigrovic PA, Pal P, Ravelli Am Shimizu M, Stanevicha V, Vastert S, Woerner A, de Benedetti F, Grom AA. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):409-19.
13. Shenoi S HG, Cidon M, Ramanan AV, Kimura Y, Quartier P, Foeldvari I, Zeft A, Lomax KG, Gregson J, Abma T, Campbell-Hill S, Weiss J, Patel D, Marinsek N, Wulffraat N. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: An international survey and retrospective chart review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):920-8.
14. Sota J IA, Cimaz E, Alessio M, Cattalini M, Gallizzi R, Maggio MC, Lopalco G, La torre F, Fabiani C, Pardeo M, Olivieri AN, Sfriso P, Salvarani C, Gaggiano C, Grosso S, Bracaglia C, De Benedetti F, Rigante D, Cantarini L. Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol*. 2019;9(1526).
15. Horneff G SA, Klotsche J, Hospach A, Minden K, Foeldvari I, Trauzeddel R, Ganser G, Weller-Heimann F, Haas JP. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):256.
16. Quartier P RN, Wulffraat N, Brunner H, brik R, McCann L, Foster H, Frosch H, Gerloni V, Harel L, Len C, Houghton K, Joos R, Kim D, Abrams K, Ricci J, Martini A, Lovell D. Canakinumab improves health-related quality of life (HRQOL) and daily functioning in systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;71(3).
17. Grom AA BH, Ruperto N, Martini A, Lovell D, Pascual V, Lheritier K, Abrams K, Ilowite N. Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Impact on the Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(2):578.
18. Brunner H QP, Constantin T, Padeh S, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira S, Uziel Y, Viola S, Viola S, Nistala K, Wouters C, Lheritier K, kruska J, Abrams K, Mrtini A, Ruperto N, Lovell DJ. Canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from a 12-week pooled post-hoc analysis for efficacy. 2013.
19. Ravelli A BH, Ruperto N, Quartier P, Consolaro A, Wulffraat, Lheritier K, Gaillez C, Martini A, Lovell DJ. Canakinumab treatment shows maintained efficacy in systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) patients at individual patient level: An analysis of 12 week pooled data. 2014.
20. Wulffraat NM RN, Brunner HI, Oliveira S, Uziel Y, Nistala K, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir M, Kone-Paut I, Gaillez C, Lheritier K, Abrams K, Martini A, Lovell D. Canakinumab treatment shows maintained efficacy in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Theumatol Online J*. 2014;12(Suppl1):P68.
21. Boteanu AL VM, Cañamero AB, Corral SG, Alaluna CB, Gamir MG. Clinical and laboratory assessment of a systemic juvenile idiopathic arthritis cohort: A retrospective study. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15:65.
22. Shenoi S HG, Cidon M, Ramanan A, Kimura Y, Quartier P, Foeldvari I, Zeft A, Lomax KG, Gregson J, Tineke A, Campbell S, Weiss J, Marinsek N, Patel D, Wulffraat N. The disease burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: An international health related quality of life survey and retrospective chart review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(Suppl2).
23. Shenoi S HG, Cidon M, Ramanan A, Kimura Y, Quartier P, Foeldvari I, Zeft A, Lomax KG, Gregson J, Tineke A, Campbell S, Weiss J, Marinsek N, Patel D, Wulffraat N. The disease burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: An international health related quality of life survey and retrospective chart review. 2017.
24. Woerner A UF, Melki I, Bader-Meunier B, Mouy R, Wouters C, P Quartier. Drug survival and switching of biological agents in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(Suppl2):P146.
25. Vastert SJ dJW, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM. Effectiveness and long-term follow up of recombinant IL-1RA as first line therapy in newly onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(Suppl3):268.
26. Tarp S AG, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(Suppl2):391-2.
27. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Kone-Paut I, Marzan K, Wulffraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kemmerle Deschner J, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad Em Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Abrams K, Leon

- K, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis with and without fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(Suppl2):608.
28. Brunner H RN, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Ozdogan H, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo, I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Tilmann K, Lheritier K, Abrams K, Stancati A, Lovell DJ, Martini A. Efficacy and safety of canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis and fever: Results from two pivotal phase 3 trials. 2012.
 29. Brunner H RN, Quartier P, constantin T, Alexeeva E, Schneider R, Koné-Paut I, Schikler KN, Marzan K, Wulffraat N, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov EL, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Speziale A, Lheritier K, Vritzali E, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from an open- label, long-term follow-up study. 2017.
 30. Brunner HI RN, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Schneider R, Kone-Paut I, Schikler K, Marzan K, Wulffraat N, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov EL, Tchachana M, Vougiouka O, Leon K, Speziale A, Lheritier K, Vritzali E, Lovell DJ, Martini A. Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from an open-label long-term followup study. 2016.
 31. Ruperto N BH, Horneff G, Quartier P, Constantin T, Berkun Y, Erguven M, Kallinich T, Brik R, Wulffraat NM, Ferrandiz MA, Rutkowska-Sak L, Ozdogan H, Lheritier K, Presiss R, Tseng L, Martini A, Lovell DJ. Efficacy and safety of canakinumab, a long acting fully human anti-Interleukin-1b antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features: Results from a phase III study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9(Suppl1):O21.
 32. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Efficacy and safety of canakinumab, fully human anti-interleukin-1beta antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(Suppl3):i-705.
 33. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira S, Uziel Y, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferriz M, Flato B, Gamir M, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab, fully human anti-interleukin-1β antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of two randomized phase 3 trials. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2012;71(0):37.
 34. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Schneider R, Kone-Paut I, Schikler K, Marzan K, Wulffraat N, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Speziale A, Lheritier K, Vritzali E, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from an open-label long-term follow-up study. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(0).
 35. Horneff G SA, Hospach A, Ganser G, Foeldvari I, Thon A, Trauzeddel R, Weller F, Minden K, Haas JP. Efficacy comparison with tocilizumab, interleukin-1 inhibitors and etanercept for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(0):270-1.
 36. Anink J OM, Spronk S, Van Suijlekom-Smit LWA. Efficacy of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparisons. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(0):S490.
 37. Ravelli A BH, Ruperto N, Quartier P, Consolaro A, Wulffraat NM, Lheritier K, Gaillez C, Martini A, Lovell DJ. Efficacy of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) using JADAS Criteria-an analysis of 12-week pooled data. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66(0):S1002-S3.
 38. Takei S HR, Umebayashi H, Iwata N, Imagawa T, Shimizu M, Tomiita M, Seko N, Kitawaki T, Wang G, Yokota S. Evaluation of efficacy and safety of canakinumab in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in phase iii clinical trial, composed predominantly of patients with prior use of tocilizumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(0):499-500.
 39. Horneff G SA, Minden K, Weller-Heinemann F, Hospach A, Haas JP. Experience with Tocilizumab, interleukin-1 inhibitors and etanercept for systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(0).
 40. Aygun D AA, Bektas S, Sahin S, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y, Kasapcopur O. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: One year prospective study. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(0):116.
 41. Quartier P EM, Horneff G, Berkun Y, Lheritier K, Kim D, Abrams K, Constantin T. IL-1beta inhibition with canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Efficacy and safety outcomes from a single-dose, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(0).
 42. Fern EZ SL, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Benito-Costey S, Calvo-Penadés I. Infectious adverse effects during treatment with IL-1 inhibitors in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(0).
 43. Dumaine C HV. Infectious adverse events in children with juvenile idiopathic arthritis: Data from the jircohort. *Pediatric Rheumatology* 2018;16(0).
 44. Horneff G RN, Brunner H, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Kone-Paut I, Marzan K, Wulffraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Deschner JK, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Abrams K, Leon K, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Long term efficacy and safety of canakinumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis with and without fever. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1).
 45. Brunner H RN, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Koné-Paut I, Marzan K, Wulffraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov EL, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Vritzali E, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): Results from a phase III extension study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(0):65-7.
 46. Brunner HI RN, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Koné-Paut I, Marzan K, Wulffraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov EL, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Vritzali E, Lheritier K, Martini A, Lovell DJ. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): Results from a phase III extension study. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(0):4009-11.
 47. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Kone-Paut I, Marzan K, Wulffraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Vritzali E, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): Results from a phase III extension study. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(0).
 48. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Schneider R, Kone-Paut I, Schikler K, Marzan K, Wulffraat N, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Speziale A, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 5-year follow-up of an open-label trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(0):265-6.
 49. Wulffraat NM RN, Brunner HI, Oliveira S, Uziel Y, Nistala K, Cimaz R, Ferriz MA, Flato B, Gamir ML, Koné-Paut I, Gaillez C, Lheritier K, Abrams K, Martini A, Lovell DJ. Maintenance of efficacy by canakinumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(0).

50. Schneider R BH, Ruperto N, Wulfraat N, Quartier P, Brik R, McCann L, Foster HE, Frosch M, Gerloni V, Harel L, Len C, Houghton K, Joos R, Abrams K, Lheritier, K, Kessabi S, Martini A, Lovell DJ. Marked improvement in patient reported outcomes of children with active systemic juvenile idiopathic arthritis with canakinumab treatment-results of the phase iii program. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(0):S111-S2.
51. Cabrera N WA, Roethlisberger S, Aeschlimann F, Wouters C, Berthet G, Kondi A, Merlin E, Kaiser D, Malik S, Koupai BK, Higel L, Maes A, Cannizzaro E, Jeanneret C, Kone-Paut I, Belot A, Hofer M. Multicenter retrospective study of biological tolerance in juvenile idiopathic arthritis (jir-cohort). *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(0).
52. Brunner H RN, Horneff G, Quartier P, Constantin T, Berkun Y, Kallinich T. Phase III study results on the efficacy and safety of canakinumab, a long-acting, fully human anti-interleukin-1 antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
53. Woerner A UF, Melki I, Bader-Meunier B, Mouy R, Wouters C, Quartier P. PRoS-FINAL-2133: Drug survival and switching of biological agents in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(0).
54. Quartier P BH, Constantin T, Padeh S, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira S, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Lheritier K, Hruska J, Abrams K, Martini A, Ruperto N, Lovell D. PRoS-FINAL-2157: Efficacy of canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: A 12-week pooled post-hoc analysis. *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(0).
55. Quartier P RN, Wulfraat N, Brunner H, Brik R, McCann L, Foster H, Frosch M, Gerloni V, Harel L, Len C, Houghton K, Joos R, Abrams K, Lheritier K, Kessabi S, Martini A, Lovell D. PRoS-FINAL-2158: Effect of canakinumab on functional ability and health-related quality of life in systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) patients. *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(0).
56. Wulfraat NM RN, Brunner HI, Oliveira S, Uziel Y, Nistala K, Cimaz R, Ferriz M, Flato B, Gamir ML, Koné-Paut I, Gaillez C, Lheritier K, Abrams K, Martini A, Lovell DJ. Response to canakinumab treatment is maintained in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(0):S413-S4.
57. Russo RA KM. Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(0):102.
58. Tarp S AG, Foeldvari I, Cohen N, Pope TD, Woo JMP, Christensen R, Furst DE. Short term efficacy of biologic agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Network meta-analysis of randomized trials. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(0):S924-S5.
59. Quartier P AJ, Barash J, Berner R, Abrams K, Lheritier K, Kim D, Wulfraat N. Sustained maintenance of adapted ACR pediatric response with canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(0).
60. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Kone-Paut I, Marzan K, Wulfraat N, Schneider R, Padeh S, Chasnyk V, Wouters C, Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Lauwerys B, Haddad E, Nasonov E, Trachana M, Vougiouka O, Leon K, Speziale A, Lheritier K, Martini A, Lovell D. Treating to target with canakinumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from the long-term extension the phase III pivotal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(0):401-2.
61. Quartier P AE, Wouters C, Calvo I, Kallinich T, Magnusson B, Wulfraat N, Wei X, Slade A, Abrams K, Martini A. Canakinumab, on a reduced dose or a prolonged dose interval without concomitant corticosteroids and methotrexate, maintains efficacy in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in clinical remission. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(0):3223-4.
62. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Knupp S, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferriz M, Flato B, Luz-Gamir M, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Kim D, Abrams K, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab, fully human anti-interleukin-1beta antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;70(0).
63. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2396-406.
64. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Wulfraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(12):1710-9.
65. Woerner A UF, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. . Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD open*. 2015;1(1):e000036.
66. Cabrera N LJ, Kassai B, Wouters C, Kondi A, Cannizzaro E, et al. Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: A real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database. . *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2018.
67. Tarp S AG, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials ;74:391-2. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74:391-2.
68. Otten MH AJ, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons 72(11):1806-12. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1806-12.
69. Ringold S WP, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(10):2499-512.