

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da
Artrite Reumatoide

Junho/2020



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da
Artrite Reumatoide

Brasília – DF
2020



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de



Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Artrite Reumatóide é uma demanda proveniente da Portaria nº 8, de 10 de março de 2020 que incorporou o baricitinibe para pacientes com artrite reumatoideativa, moderada a grave no SUS. Este PCDT apresenta critérios de diagnóstico e classificação da artrite reumatoide, e condutas terapêuticas, incluindo o tratamento não medicamentoso e o tratamento medicamentoso preconizado para cada etapa e linha terapêutica.

Assim a proposta de atualização do PCDT com a inserção da tecnologia incorporada foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 87ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 87ª reunião do Plenário, realizada nos dias 03 e 04 de junho de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



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-kB 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-Adolopment¹⁸ 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 deste Protocolo e do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no **Apêndice2**.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no ÂPÊNDICE metodológico do PCDT.



3. 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

4. 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.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. 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 às 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 a partir 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 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 classificadas 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 envolvimento de grandes articulações) [‡]	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento 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 aumento de volume ou dor ao exame articular que possam ser confirmados por evidência de sinovite no exame por imagem. Interfalangianas distais, 1^{as} carpo-metacarpiana e 1^{as} 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 esfíncteriano, 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 a detecção de 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 as poliartrites, 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 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 apresentados pelo paciente. 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, leve e em remissão. O objetivo terapêutico é atingir o nível leve 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 DAS simplificado ($\leq 3,3$, 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 - *Health Assessment Questionnaire*, *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. 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.

7. 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 (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. A cobertura vacinal deve ser 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 meta terapêutica (*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).

7.1. 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.

7.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores 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 intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral 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 sugerida 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 a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs. As associações de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (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 sulfasalazina.

O uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio) e do baricitinibe ou tofacitinibe na primeira etapa de tratamento medicamentoso da AR não é recomendada neste Protocolo.

SEGUNDA ETAPA

MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS (MMCDbio) - Abatacepte, adalimumabe, certolizumabepegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe – MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS ALVO ESPECÍFICO (MMCDsae) -Baricitinibe ou tofacitinibe.

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 CDAI, utiliza-se um MMCDbio, ou um MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe).

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 (certolizumabepegol, 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 a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe. 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 recomendada sua troca por outro MMCDbio.

O MMCDsae pode ser usado alternativamente ao uso de um MMCDbio. O tofacitinibe e o baricitinibe têm como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. O tofacitinibe deve ser usado em associação com o MTX,



exceto no caso de contraindicação O baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX.

TERCEIRA ETAPA

MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS (MMCDbio) - Abatacepte, adalimumabe, certolizumabepegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe – MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS ALVO ESPECÍFICO (MMCDsae) – Baricitinibe ou tofacitinibe.

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 ou tofacitinibe), desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCDs (preferencialmente o MTX).

Uso de imunossupressores

Historicamente, os imunossupressores como a azatioprina e aciclosporina são usados no tratamento de manutenção da artrite reumatoide. Esses medicamentos são efetivos na modificação do curso natural da doença, mas estão associados a significativa 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. 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 prednisolona 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 2A** 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 2**.

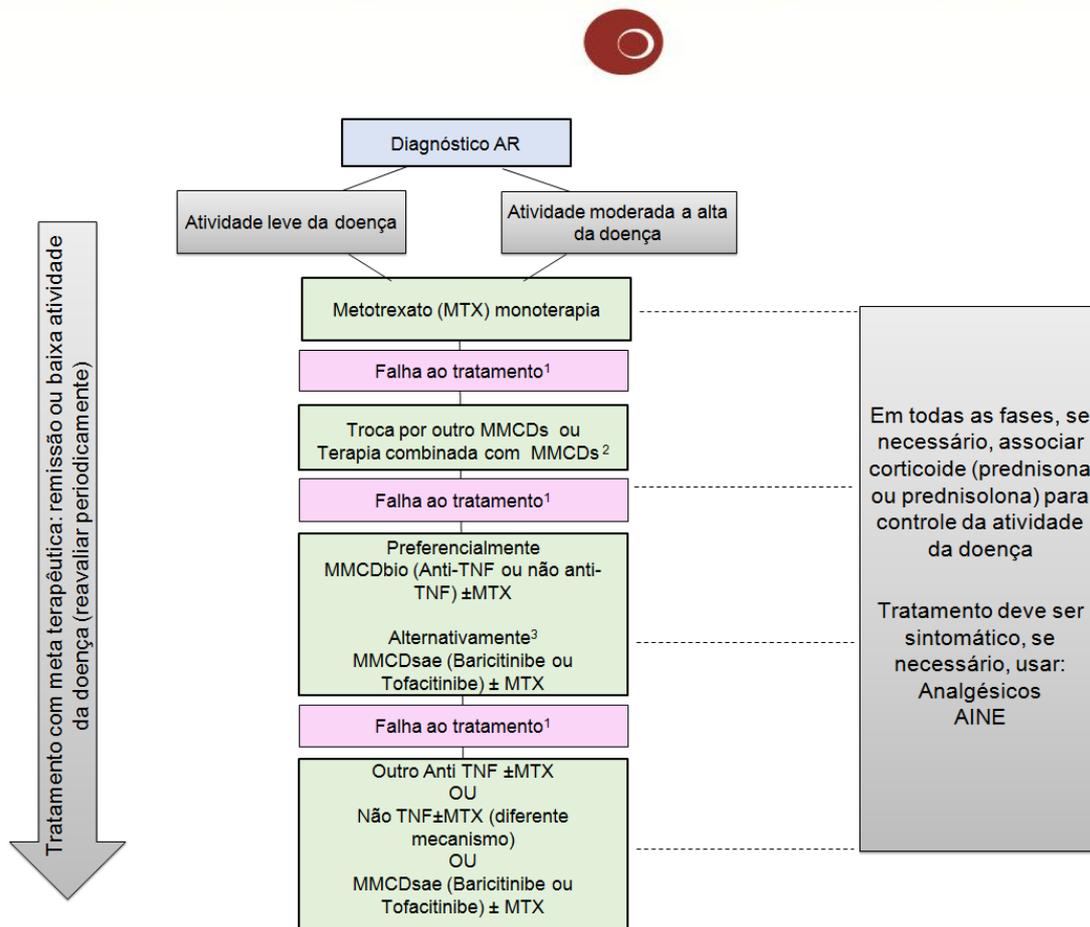


Figura 1A- Algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide

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 tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.

Observação: 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.

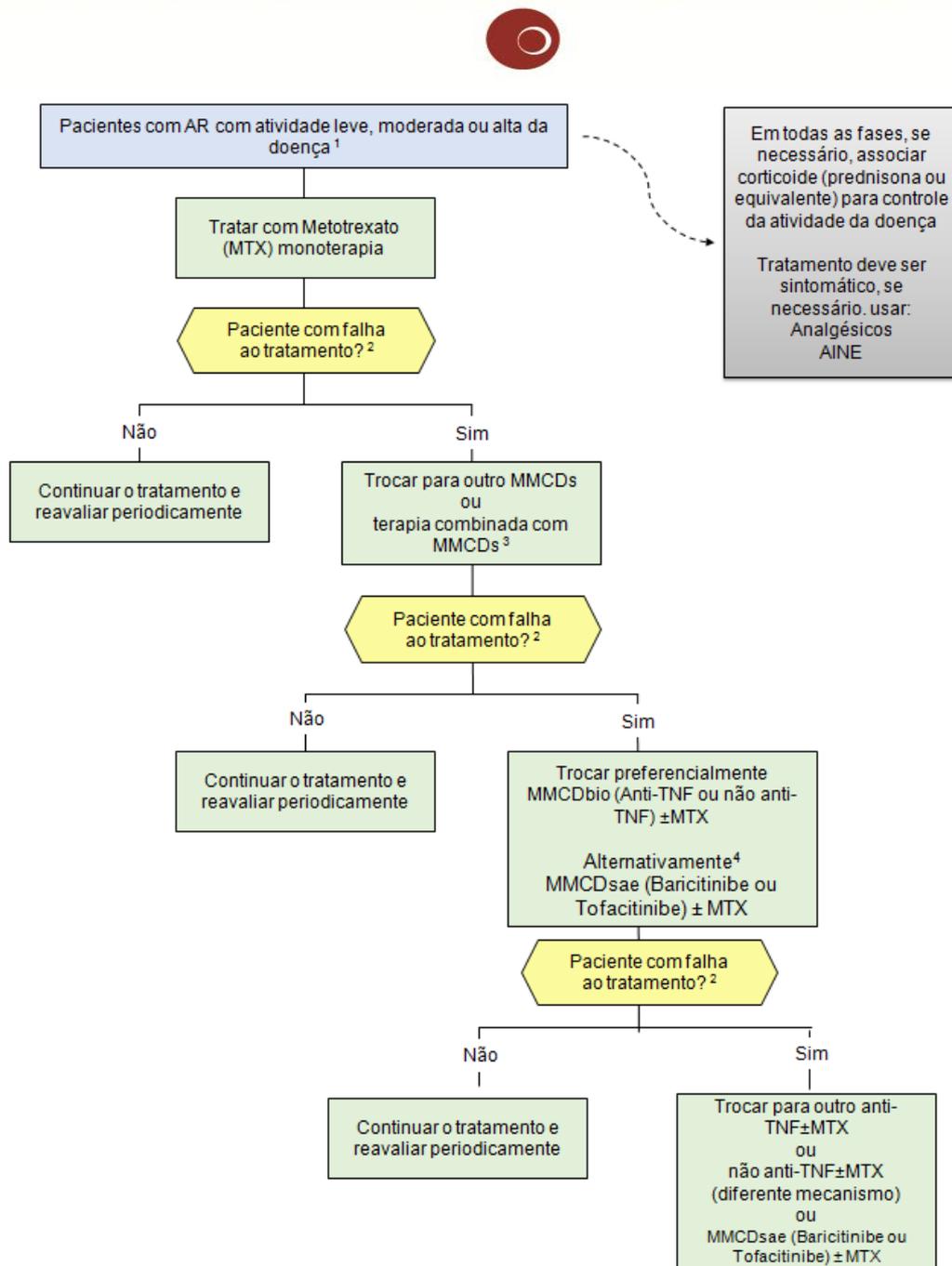


Figura 2A- Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide

- 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.



8. 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 1000mg
- 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.
- Sulfasalazina: comprimidos de 500 mg.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfato de hidroxiquina: 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: comprimido de 2 e 4 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, 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 ou tofacitinibe	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, certolizumabepegol, 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, infliximabeegolimumabe: 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 zóster herpes simples; hepatites B ou C agudas.

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.

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 sulfasalazina), MMCDbio anti-TNF (certolizumabe pegol, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), MMCDbio não anti-TNF (rituximabe e abatacepte), baricitinibe, tocilizumabe, tofacitinibe, 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.

9. 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



Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
	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
Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti-TNF (MMCDbioanti-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. A dose de 1.000 mg deve ser mantida com aplicação de uma dose 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. 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)



Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3x/dia.

† Conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

10. 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 MMCD e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar quanto à ocorrência de infecção grave ativa, tuberculose, tuberculose latente não tratada, insuficiência cardíaca moderada ou grave, hipersensibilidade prévia à MMCD, esclerose múltipla, neurite óptica, malignidades ou linfoma e imunodeficiências. Os exames que devem ser solicitados são: hemograma, aminotransferases/transaminases, creatinina, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, exames sorológicos para hepatites B e C, HIV, radiografia de tórax e teste tuberculínico [*purified protein derivative* (PPD)]⁶⁰. Não é necessário repetir o teste PPD ao longo do tratamento, somente na existência de casos com suspeita clínica importante, devido à incidência de falsos positivos com o exame, ocasionados principalmente pela vacinação com BCG e pela infecção por microbactérias ambientais.

O tratamento para tuberculose latente (quimioprofilaxia) é indicado para pacientes com teste tuberculínico ≥ 5 mm, positividade ao IGRA (*interferon-gamma release assays*), alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia ou contato próximo com caso de tuberculose. Após a exclusão de tuberculose doença, a quimioprofilaxia deve ser feita com isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) por 6 meses. A quimioprofilaxia deve seguir as recomendações do Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil⁶¹.

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 leve 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 usem MMCDbio, baricitinibe ou tofacitinibe 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 contraindicação de MMCDbio. Em relação ao tofacitinibe, 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 MMCDs

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
Hidroxicloroquina/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 **Apêndice1** 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, do baricitinibe 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.



11. 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, 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 em pessoas com: citopenias isoladas (anemia, leucopenia ou trombocitopenias) ou bicitopenias; ou TGO/TGP 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 metacarpofalangianas ou metatarsofalangianas.
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 ou tofacitinibe), 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. O uso de medicamentos biossimilares seguirá orientações do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica que informará por meio de Nota Técnica os medicamentos disponíveis para o tratamento da Artrite Reumatóide.

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

12. 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://gradepro.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 n° 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/PortariaConjunta_SCTIE_SAES_05_2020.pdf
 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, Combesure 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, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, etanercepte, golimumabe, hidroxiclороquina, ibuprofeno, infliximabe, leflunomida, metilprednisolona, metotrexato, naproxeno, prednisolona, prednisona, rituximabe, sulfassalazina, tocilizumabe, tofacitinibe.

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, certolizumabepegol 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 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, metotrexato e tofacitinibe;

- efeitos 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;

- efeitos 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;

- efeitos 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;

- efeitos adversos de hidroxiquina: 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;

- 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 triglicerídios, 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);

- efeitos 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 mérito;

- efeitos 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.

- 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 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;

- efeitos 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 (rituximabe);

- 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



zoster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicerídios);

- Efeitos 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, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, perfuração gastrointestinal. O perfil de segurança em longo prazo do baricitinibe 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;

- 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:

- () abatacepte
- () adalimumabe
- () azatioprina
- () baricitinibe
- () ciclosporina
- () etanercepte
- () hidroxicloroquina
- () ibuprofeno
- () infliximabe
- () metilprednisolona
- () metotrexato
- () naproxeno
- () prednisolona
- () prednisona
- () sulfassalazina
- () tocilizumabe



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		
Médicoresponsável:	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.



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 (8: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, 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 (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, 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 (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, 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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.



Quadro 2A -Avaliação da capacidade funcional

HAQ: Health Assessment Questionnaire (0 a 3)

Nº	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
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 3A -Avaliação dos escores do HAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).		
Componente 2 (levantar-se).		
Componente 3 (alimentar-se).		
Componente 4 (caminhar).		
Componente 5 (higiene pessoal).		
Componente 6 (alcançar objetos).		
Componente 7 (apreender objetos).		



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

Quadro 4A - Monitorização 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



MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
		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.– Depuração de creatinina endógena abaixo de 50 ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	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.	<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.
MMCDsae		
Baricitinibe	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.	<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.
Tofacitinibe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame	<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



MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
	físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	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.
MMCDbio		
Anti-TNF	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.	– 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	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.	– 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.
Rituximabe	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.	– 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	Avaliação de tuberculose latente	– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.



MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
	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, triglicerídeos: a cada 6 a 12 meses.	– Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm ³ : suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm ³ e reiniciar com 4 mg/kg. – Neutrófilos abaixo de 500/mm ³ : interromper o uso do medicamento. – Plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm ³ : suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm ³ e reiniciar com 4 mg/kg. – Plaquetas abaixo de 50.000/mm ³ : 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 triglicerídeos: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

ALT/TGP, alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica (AST/TGO), aspartato-aminotransferase/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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.



APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA – 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).

Recentemente este PCDT foi atualizado devido a incorporação de um novomedicamento da classe MMCDsae (baricitinibe), não havendo prejuízo da metodologia e das recomendações deste protocolo. O relatório de incorporação do baricitibe apresenta a metodologia usada para a avaliação do medicamento, a qual subsidiou a sua incorporação e a atualização deste PCDT.

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. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO

O PCDT tem como público-alvo os profissionais de 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 indivíduos portadores 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 nessas populações. O presente documento não avalia intervenções não medicamentosas e vacinação.



3. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DOPCDT DA ARTRITE REUMATOIDE

O Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre (RS), coordenou o trabalho de elaboração deste PCDT, produzido em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O projeto foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

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

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.

É oportuno mencionar que esta metodologia fundamentou a atualização deste PCDT, publicada em março de 2020, continua válida e permanece no documento. Devido a incorporação de um novo MMCDsae (baricitinibe), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 5, de 16 de março de 2020, o PCDT foi recentemente atualizado, sem prejuízo metodológico.

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 A**.

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

Participantes/população

- 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).

Intervenção(ões), exposição(ões)

- Uso dos seguintes medicamentos:
 - Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs): metotrexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida
 - MMCD biológicos anti-TNF: adalimumabe, certolizumabepegol, etanercepte, golimumabe, Infliximabe.
 - MMCD biológicos não anti-TNF: rituximabe (anti-CD20), tocilizumabe (anti-IL6), abatacepte (anti-CTL4Ig).
 - MMCD sintético alvo-específico: tofacitinibe
 - Glicocorticoides: prednisona, prednisolona

Comparador(es), controle(s)

- Tratamento com os medicamentos acima.

Desfecho(s)

- 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);
- Descontinuação por efeitos adversos;
- Efeitos adversos graves;
- Infecções;
- Eventos adversos gastrintestinais;
- 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 B**) 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 B**), 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 B - Questões do PCDT

Questões
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 usarMMCDbioanti-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 usarMMCDbio 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 usarMMCDbio 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 usartofacitinibe oral + MTX em vezdosMMCDbioanti-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 usarMMCDbioanti-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 usarMMCDbioanti-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 usarMMCDbioanti-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?
12. Devemos usarMMCDbioanti-TNF + MTX em vezdetofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?
13. Devemos usarMMCDbioanti-TNFemvezdetofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?
14. Devemos usarMMCDbio 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 usarMMCDbio não anti-TNFem 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 usarMMCDbio 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 usarMMCDbio não anti-TNFem 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 MMCDcs 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 MMCDcs 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 em 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 A**. Os critérios de inclusão que envolvem nossa questão PICO foram os mesmos apresentados no **Quadro A**. 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 extração dos dados foi realizada por um pesquisador (CS).

A **Figura A** 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 A -Fluxograma de seleção dos estudos

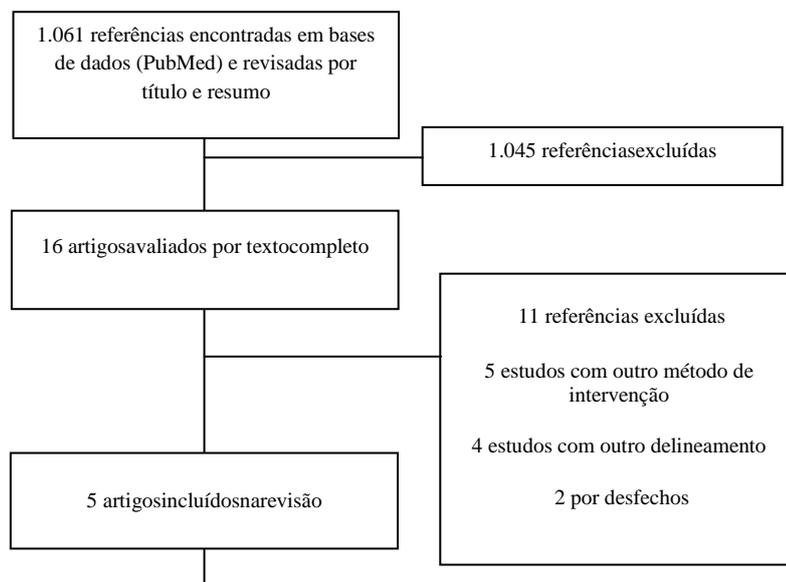




Tabela A - Estratégia de busca

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" OR "cp 690 550"
#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 "Inflectra" 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 "Ulcol" 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 Adalimumab	"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] 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.

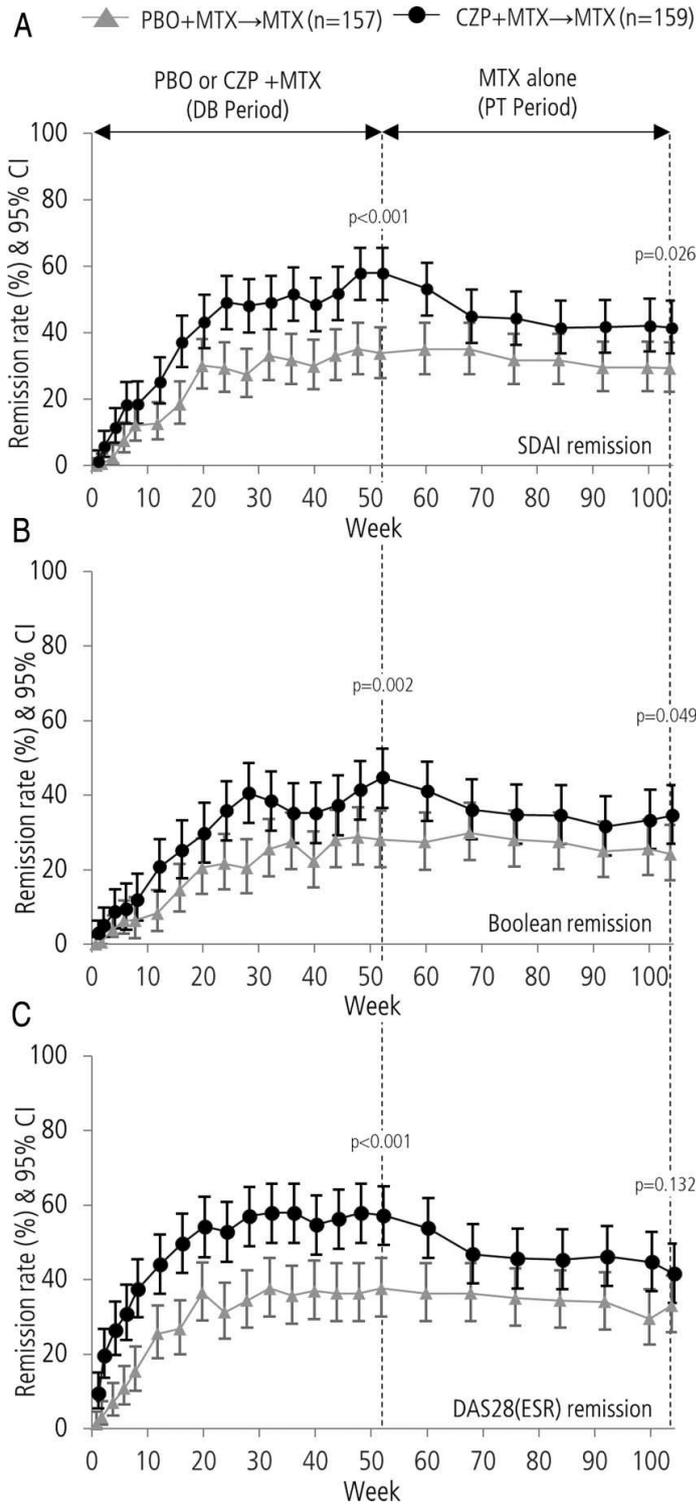
Foram incluídos 316 pacientes adultos (> 18 anos), de ambos os sexos, com AR de início recente, sendo que 159 pacientes receberam certolizumabepegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada 2 semanas) associado a MTX (8 mg por semana) e 157 pacientes placebo e MTX por 52 semanas. 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 B** apresenta as taxas de remissão nas semanas 52 e 104.



Figura B - 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 B** apresenta um sumário dos eventos adversos entre os grupos nas semanas 52 e 104.



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

	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 certolizumabepegol associado ao MTX em relação às taxas de remissão, e esse efeito permaneceu após a interrupção da terapia com certolizumabepegol, 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 certolizumabepegol 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.

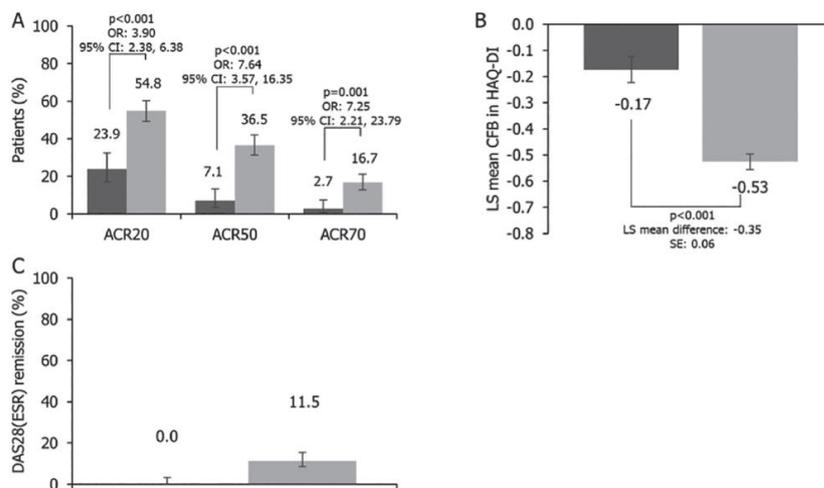


Os pacientes incluídos foram randomizados (3:1) para certolizumabepegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas) e MTX ou placebo e MTX.

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 C). Efeitos adversos graves foram relatados por 6,3% dos pacientes do grupo certolizumabe e por 2,7% dos pacientes do grupo placebo.

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



Conclusão

O tratamento com certolizumabepegol 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: Alternativa 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 ourituximabe 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 em 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.

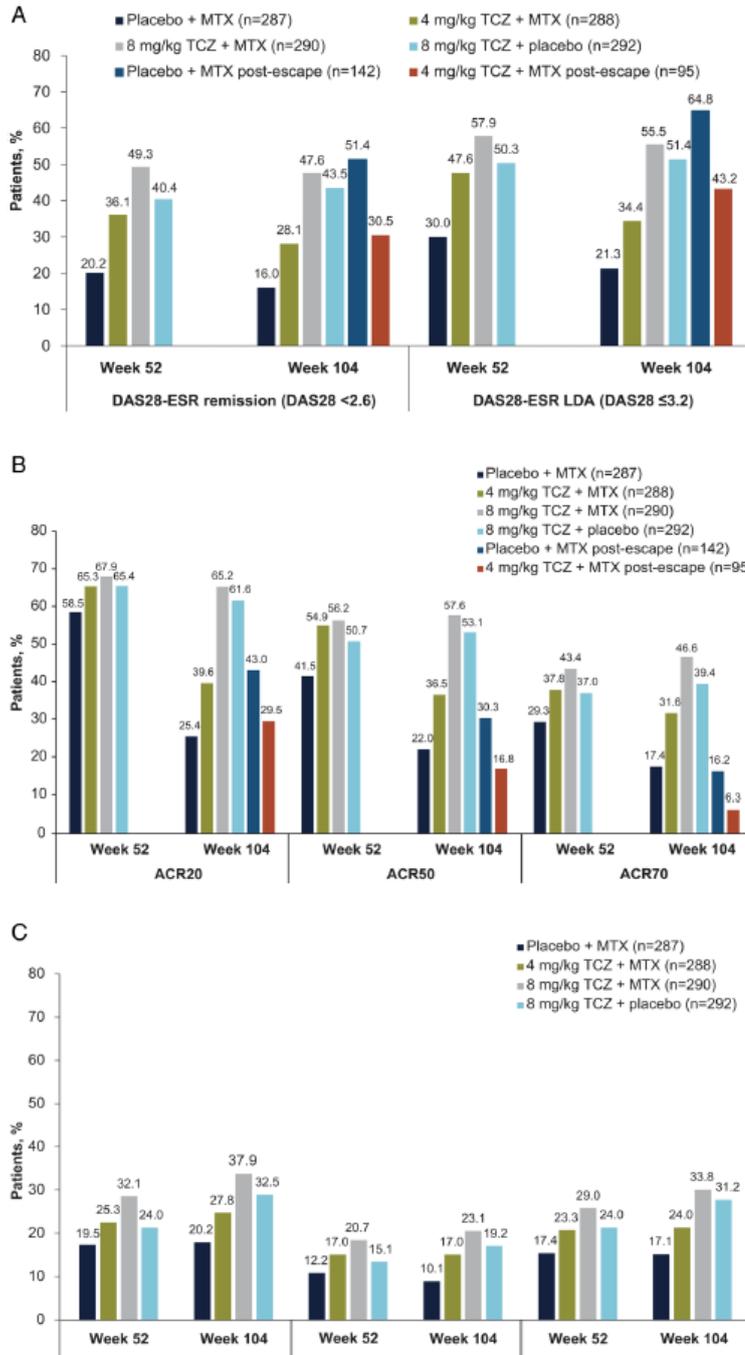
Os pacientes incluídos foram randomizados (1:1:1:1) para tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX, tocilizumabe (4 mg/kg) e MTX, tocilizumabe (8 mg/kg) e placebo e MTX e placebo. Foram incluídos 1.162 pacientes, 291 no grupo tocilizumabe (8 mg/kg) e MTX, 290 no grupo tocilizumabe (4 mg/kg) e MTX, 292 no grupo tocilizumabe (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 D**). 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.



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



Fonte: adaptado 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 certolizumabepegol (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: -



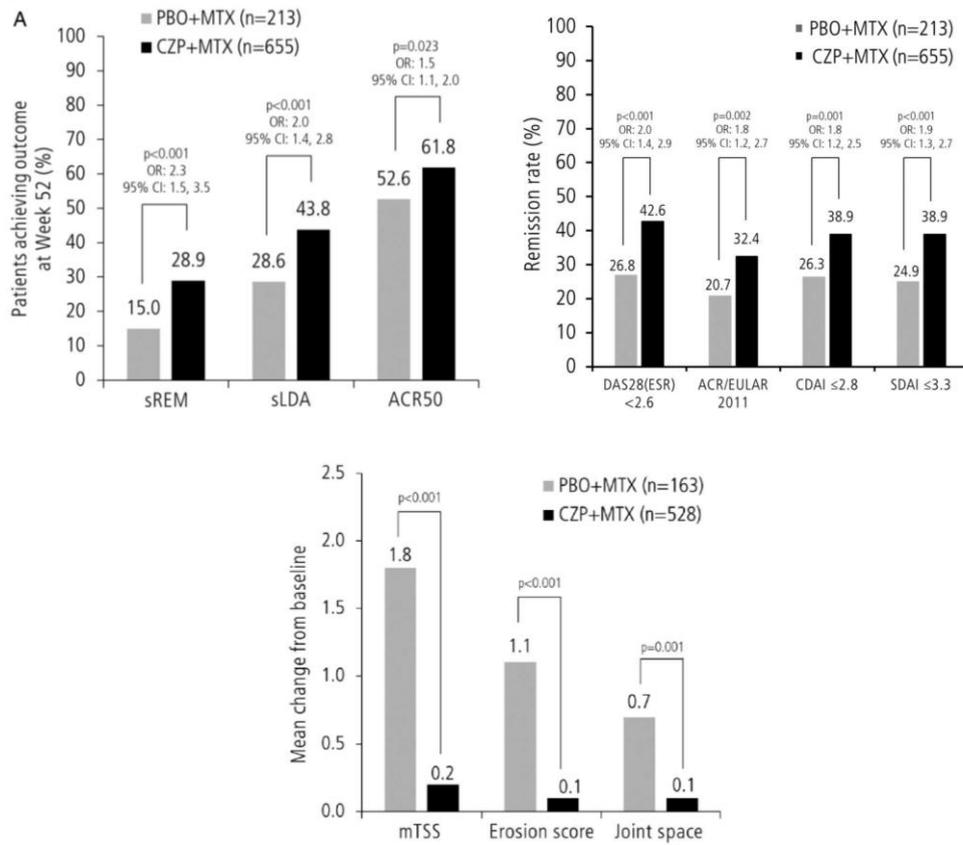
0,82; $p < 0,002$), com mais pacientes atingindo o que é considerado como normal no grupo certolizumabe (48,1%) do que no grupo placebo (37,5%). Os principais desfechos de efetividade são apresentados na **Figura E**.

A incidência geral de eventos adversos e os efeitos adversos graves foram semelhante 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 descontinuaram 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.



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



Fonte: adaptado 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 certolizumabepegol 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 *“rheumatoidarthritis” AND “qualityoflife”*, 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 C**).

Quadro C - 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 D**).

Quadro D - 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 E**).

Quadro E -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 aMMCDs 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 usarMMCDBioanti-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 dosMMCDBioanti-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	Houve consenso entre o grupo.



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? | 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 - diretrizesclínico-assistenciais” (**Tabela C**). 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 C - 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)?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou com alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste PCDT?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO



9. Você considera que as recomendações decorrentes deste PCDT (SIM NÃO) 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.)?
- 10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras (SIM NÃO) crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste PCDT?
- 10.2. Caso sim para a Questão 10.1, você concorda em declarar ao (SIM NÃO) grupo organizador do PCDT?
- 10.3. Caso sim para a Questão 10.2, você concorda que essa (SIM NÃO) informação seja tornada pública?
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua (SIM NÃO) capacidade imparcial de julgamento neste PCDT?
-



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 D, E e F**.

Tabela D - 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 $\leq 3,3$, 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 aMMCDs	Falha terapêutica a MMCDs devido a efeitos colaterais ou à falta de eficácia.
Falha terapêutica aMMCDBio	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 E - 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
	Leflunomida	VO	20 mg, 1x/dia
Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos anti-TNF (MMCDbioanti-TNF)	Adalimumabe	SC	40 mg a cada 2 semanas
	Certolizumabepegol	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
	Golimumabe	SC	50 mg, 1x/ a cada 4 semanas
Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	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 de manter a mesma dose 1x/a cada 4 semanas. SC:125 mg 1x/semana
Medicamentos modificadores do curso da doença sintético alvo-específico	Tofacitinibe	VO	5 mg, 2x/dia
	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).
Imunossuppressores	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 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
Glicocorticoides	Prednisona	VO	Alta dose: > 10 mg/dia Baixa dose: ≤ 10 mg/dia
	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
AINEs	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 F - 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 G**) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.



Tabela G - 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 hidroxiclороquina 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://paineldeprescos.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.

4 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 incluía 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 MMCDsem 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 MMCDsem 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 sulfasalazina.

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: sugerimos 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 descontinuação 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 descontinuação 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 DAMONOTERAPIA COM MMCDs EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM MMCDs?

Recomendação 2: sugerimos 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: sugerimos 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 aos 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. Very low-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 MMCDbioANTI-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: sugerimos usar terapia combinada tripla com MMCDsem vez da terapia comMMCDbioanti-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 MMCDbio anti-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 metanálise 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 + hidroxicloroquina, 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: sugerimos 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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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: sugerimos usar MMCDbio não anti-TNF ou MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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% (diminuiu 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 MMCDbioanti-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 contra-indicação absoluta a todos os MMCDbioanti-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: sugerimos usar MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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: sugerimos usar MMCDbioanti-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 ESTABELECIDADA

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

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

Recomendação 1: sugerimos usar terapia tripla com MMCDs em vez de MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 + sulfassalazina + hidroxicloroquina, 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 $\geq 3x$ 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 intensivetherapy 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 MMCDbioanti-TNF + MTX EM VEZ DE MMCDbio não anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDs?

Recomendação 10: sugerimos usar MMCDbioanti-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, MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 RheumDis*, v. 67, p. 1096–103, 2008.

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

Recomendação 11: sugerimos usar MMCDbioanti-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, MMCDbioanti-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 tocilizumabe é mais eficaz por apresentar melhora



da dor e atividade da doença autorrelatada em comparação aos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF + MTX EM VEZ DE TOFACITINIBE + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDs?

Recomendação 12: sugerimos usar MMCDbioanti-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, MMCDbioanti-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 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 MMCDbioanti-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: sugerimos 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: sugerimos 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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF, é aceitável a sua substituição por um outro MMCDbioanti-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 ClinicalQuality 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.
4. EMERY P. et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v. 371, p.1781–92, 2014.
5. 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 MMCDbioanti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDbioanti-TNF?

Recomendação 15: sugerimos usar MMCDbioanti-TNF ou MMCDbio não anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam



à terapia aos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF, é aceitável a sua substituição por um outro MMCDbioanti-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.

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. 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.
3. 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.
4. 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-centrerandomised trial. *ArthritisResearch&Therapy*, v. 17, p.134, 2015.

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

Recomendação 16: sugerimos usarMMCDbio não anti-TNF + MTX em vez de MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF + MTX, pode-se substituir o MMCDbioanti-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.

1. 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.
2. 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.
3. 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 MMCDbioanti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbioanti-TNF?

Recomendação 17: sugerimos usar MMCDbio não anti-TNF em vez de MMCDbioanti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF monoterapia, pode-se substituir o MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbioanti-TNF?

Recomendação 18: sugerimos usar tofacitinibe + MTX em vez de MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MÚLTIPLOS MMCDbioanti-TNF?

Recomendação 19: sugerimos usar tofacitinibe em vez de MMCDbioanti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam



à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-TNF + MTX 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 20: sugerimos usar tofacitinibe + MTX em vez de MMCDbioanti-TNF + MTX 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 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, MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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: sugerimos usar tofacitinibe em vez de MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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 MMCDbioanti-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: sugerimos 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. Sugerimos 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: sugerimos 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 RheumDis*, v. 58, p. 713–8, 1999.

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

Recomendação 24: sugerimos não adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDbioanti-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.

5 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 MMCDsem 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)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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 ^e	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)
Descontinuação por efeitos adversos											
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 MMCD sem 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
Score (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, alanina aminotransferase; 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 MMCD sem 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
Escore (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 (Escore Sharp) DMI = 5											
607 (4 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^c	⊕⊕⊕○ MODERADA	317	290	-	A média do Escore Sharp foi 0	DM 4,36 menor (7,75 menor para 0,98 menor)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)
Infeções graves											
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}.
- $I^2 = 86\%$.
- 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 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?

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	Não Grave	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											



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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											
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 metanálise 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	Não grave	Grave ^b	Não grave	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	Não grave	Grave ^b	Não grave	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	Não grave	Grave ^b	Não grave	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	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	289	290	-	A média do escore de Sharp foi 0	DM 0,2 mais alto (0,49 menor para 0,89 maior)
Efeitos adversos graves (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%)	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)											
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-TNF em 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 MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28)											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	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)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	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)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	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)	Não grave	Não grave	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											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
324 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	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)	Nãograve	Nãograve	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)	Nãograve	Nãograve	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)
Colesterol											
324 (1 ECR)	Nãograve	Nãograve	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, alanina aminotransferase; 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.



Questão 7. Devemos usar tofacitinibe oral + MTX em vez de MMCDbioanti-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	
							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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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)

ALT, alanina aminotransferase; 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 MMCDbioanti-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)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)											
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, alanina aminotransferase; 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 estabelecida²⁹.

b. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral²⁹.



Questão 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?

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)	Muitograve ^a _b	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	258	256	-	-	DMP0,11 menor (0,29 menor para 0,06 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 48 semanas)											
310 (1 ECR)	Muitograve ^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)	



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)	Muitograve ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhu m	⊕⊕○○ BAIXA	151	153	-	A média da progressão radiográfica detectável (modificação de Van der Heijde do Escore Sharp) foi 0	DM0,25 menor (0,86 menor para 0,36 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	Muitograve ^{b,d}	Muitograve ^e	Não grave	Grave ^e	Nenhu m	⊕○○○ 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)
Infecções graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	Muitograve ^{b,d}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhu m	⊕⊕○○ 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

a. 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 incluíram os pacientes que continuaram no grupo original. Por isso, eles estão sujeitos a viés de atrito.

b. Scott et al. (2015)³¹: sem alocação sigilosa e cegamento apropriados.

c. 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.



- d. 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.
- e. Alta heterogeneidade, $I^2 = 83\%$ ^{30,31}.



Questão 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?

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)											



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)
Infeções 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)											
967 (2 ECRs)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^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	Muitograve ^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)											



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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

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



Questão 11. Devemos usar MMCDbioanti-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	DM1,4 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)											



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)
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,diferençamédia; DMI,diferençaminimamente 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 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?

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	Muito grave ^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	Muito grave ^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)



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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)											
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)
Infeções graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muitograve ^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)



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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, alanina aminotransferase; 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 (I^2 93%).
- Taxa de eventos muito baixa.



Questão 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?

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	Com MMCDbioanti-TNF		Risco com tofacitinibe	Diferença de risco com MMCDbioanti-TNF
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^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	Muito grave ^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	Muito grave ^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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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)
Infeções 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, alanina aminotransferase; 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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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)											
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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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 MMCDbioanti-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 MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-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	-	-	DMP 0,02 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 score (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi 0	DM 0,09 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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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

- a. Chatzidionysiou et al. (2013)³⁹; Kekow et al. (2012)³⁴; Soliman et al. (2012)⁴⁰.
- b. Mais de 50% dos participantes recebiam MTX.
- c. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- d. Manders et al. (2015)⁴¹.
- e. Manders et al. (2015)⁴¹: sem sigilo de alocação e cegamento.
- f. Apenas um estudo com pequeno tamanho amostral.
- g. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- h. 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				
Número 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)											
8(1 estudo servacional) ^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)
efeitos graves											
334(2 estudos servacionais) ^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.

e. Evidência 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 MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-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 MMCDbioanti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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)											
155 (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)											
195 (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)											
178 (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)											
108 (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)
Infeções graves (seguimento: 12 meses)											
108 (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)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Hepatotoxicidade (AST acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)											
07 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)											
07 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, alanina aminotransferase;DM,diferençamédia; DMI,diferençaminimamente 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 MMCDBioanti-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 MMCDbioanti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbioanti-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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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 de 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 ^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	Muitograve ^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)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave ^a	Muitograve ^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, alanina aminotransferase; DM, diferença média; DMI, diferença minimamente importante; 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 MMCD bio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012²⁹).
- Pequeno tamanho amostral (Fleischman 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 20. Devemos usartofacitinibe + 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?

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 + MTX	Com MMCDbioanti-TNF		Risco comtofacitinibe + 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	Grave ^b	Muitograve ^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 escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) < 2,6 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Muitograve ^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)



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Grave ^b	Grave ^e	Nenhu m	⊕○○○ 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	Nenhu m	⊕○○○ 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)
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	Nenhu m	⊕○○○ 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	Muitograve ^c	Nenhu m	⊕○○○ 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)
Infeções graves (seguimento: 12 meses)											
1.170 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muitograve ^c	Nenhu m	⊕○○○ 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)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)											
789 (2 ECRs)	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Muitograve ^c	Nenhu m	⊕○○○ 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	Muitograve ^e	Nenhu m	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/376 (0,0%)	0/386 (0,0%)	Não estimáve l	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

ALT, alanina aminotransferase; 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 (I^2 93%).
- Taxa de eventos muito baixa.



Questão 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?

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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
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	Muitograv ^e	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	Muitograv ^e	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	Muitograv ^e	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, alanina aminotransferase; DM, diferença média; 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	Muitograve ^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	Muitograve ^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)											



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
26 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muitograve ^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	Muitograve ^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											
91 (1 ECR) ^b	Grave ^h	Não grave	Grave ^c	Muitograve ^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	Muitograve ^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)



Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
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)											
410 (2 ECRs)	Não grave	Grave ^c	Não grave	Muitograve ^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	Muitograve ^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	Muitograve ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/43 (0,0%)	2/48 (4,2%)	RR 4,49 (0,22 para 90,99)	Baixo risco	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. $I^2 = 47\%$.



Questão 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?

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-ADOLOPMENT. *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 Adolopment. *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://gradepr.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. *BrJ 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, Corluy L, 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, Coddling 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. Harrold 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 3

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA – ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

1. Metodologia de busca e avaliação da literatura

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Dsta 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 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, sendo 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 macroestrutura do protocolo, 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 documento.

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 F**) para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. 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.



P	<ul style="list-style-type: none">•População ou condição clínica
I	<ul style="list-style-type: none">•Intervenção, no caso de estudos experimentais•Fator de exposição, em caso de estudos observacionais•Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	<ul style="list-style-type: none">•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	<ul style="list-style-type: none">•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura F -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 questão 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 descrição 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, checkou-se à identificação de 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 3.

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 conduzir 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 construída a tabela *EvidencetoDecision* (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 canaquinumabe 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 *webappGRADE*pro 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 canaquinumabe para o tratamento da AIJ. Para mais informações sobre a avaliação do canaquinumabe e o processo de tomada de decisão sobre a incorporação do medicamento, consultar a página da CONITEC, onde consta o Relatório de Recomendação deste medicamento (8).

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

A. Estratégia de busca

Quadro F - 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

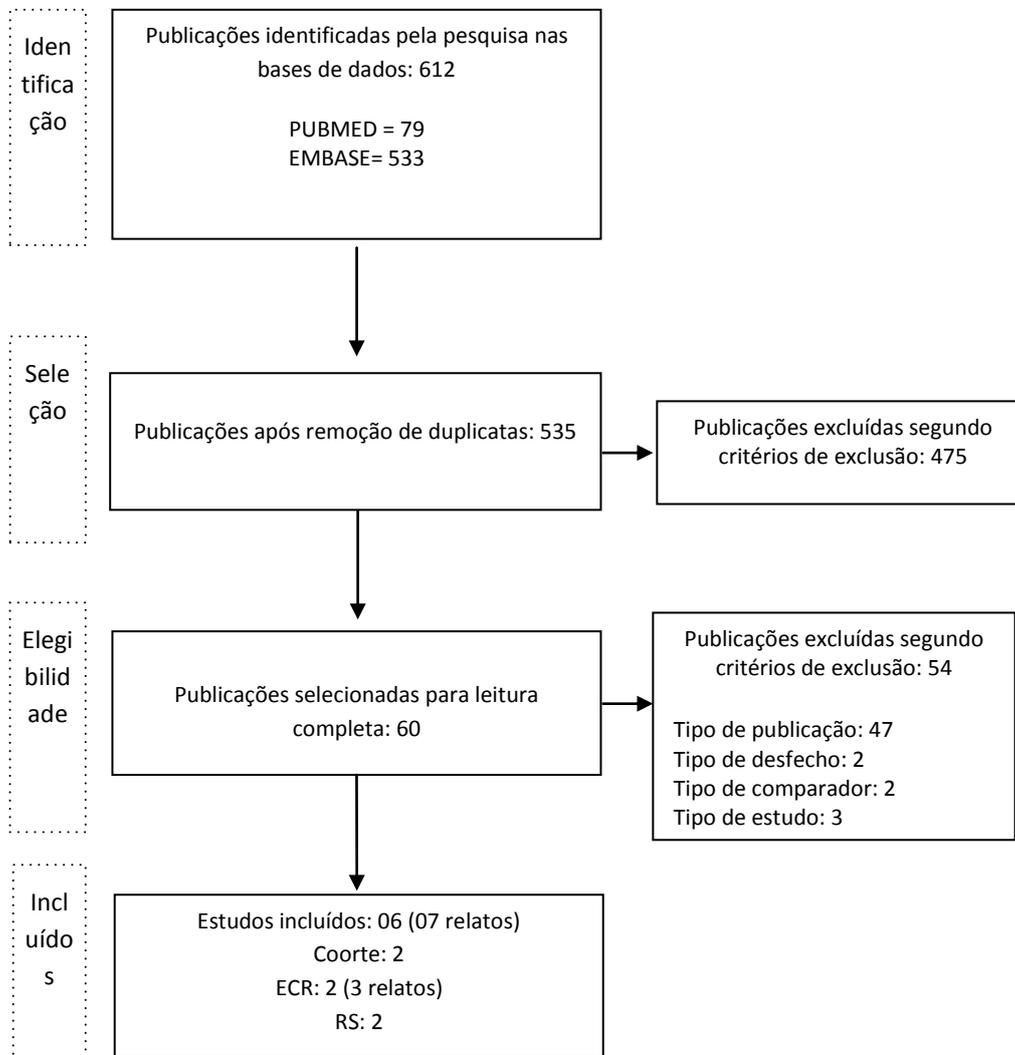


Base de dados	Estratégia de Busca	Resultados
Embase	('canakinumab'/exp OR 'canakinumab') AND [embase]/lim OR ilaris AND [embase]/lim AND ('juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile rheumatoid arthritis') AND [embase]/lim OR (('juvenile'/exp OR juvenile) AND systemic AND ('arthritis'/exp OR arthritis)) 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 G**).



FiguraG - Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência.

C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se no **QuadroG**. A caracterização dos participantes de cada estudo pode ser vista no **Quadro H**. Resultados de eficácia do canaquinumabe encontram-se nos **quadros IeJ**. No **Quadro K**, 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 A**. Esta



tabela corresponde à Tabela *SummaryofFindings* (SoF), criado por meio do *webapp* GRADE Pro GDT. A **Tabela B** contém a sumarização das evidências, organizadas de acordo com o layout da tabela *EvidencetoDecision* (EtD), também da metodologia GRADE.



Quadro G - 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	Coorteretrospectiva	Descrever efeitos da troca ou descontinuação 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	Coorteretrospectiva	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 H - 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)	Tratamentoprévio	Número de articulaçõesacometidas
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 I - Desfechos de eficácia de estudos de canakinumabe 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: Interv. = 1,0 (0,0-7,0) Placebo = 3,0 (1,0-30,0)	-	Mediana EC 1: Interv. = 12%; Parte 1 do EC 2: 0%; Parte 2 do EC 2: Interv. = 6% Placebo = 18%	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)	-
Woerner et al. 2015	Anakinra: 44,1%, Canakinumabe: 41,9%, Tocilizumabe: 45%; Etanercepte: 5,9%	-	-	-	-	-	Total: 51.9%; anakinra (23); canakinumabe (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: *JuvenileArthritisDiseaseActivity Score*.



Quadro J - Desfechos de eficácia de estudos de canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica

Autor	Descontinuação (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	52,0% em 6 meses de tratamento e	-	-



						53,7% em 3 anos	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 K - 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.		24 eventos em 77 pacientes: 0,09	-	15/24	1/24	2/24	3/24	0	0	17/24



2015		eventos/ paciente-ano								
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, 2,0 [0,0; 3,8]; 3 eventos muito graves, 1,2 [0,0; 2,6]	-	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: 3 eventos, 1,2 [0,0; 2,6]
Ruperto et al. 2018	-	194 eventosem 64 participantes (36,2%)	1.036 eventosem 136 participantes (76,8%)	Incidência de 10.28 a cada 100 participantes/ano expostos ao canaquinumabe	-	17 eventosem 10 participantes (5,6)	513 eventosem 99 participantes (55,9%)	0	2	-

Legenda: EC: Ensaio clínico; GI: gastrointestinais; IC: Intervalo de confiança; Interv: Intervenção; OR: Oddsratio; PA: pacientes-ano.



Tabela A - 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									



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
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 estado de manutenção de</p>	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANT E



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Remissão

1	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	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.	⊕○○○ 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 canakinumabe e nos 2 em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>2º agente biológico</u>: 4 de 17 pacientes em uso de canakinumabe e 2 de seis em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>3º agente biológico</u>: 2 de 5 pacientes em tratamento com canakinumabe e 4 de 11 pacientes com tocilizumabe.</p> <p><u>4º agente biológico</u>: o canakinumabe 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



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	não grave	não grave	nenhum	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).	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidad e Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eventos adversos									



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
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 canakinumabe (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 canakinumabe 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



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	grave ^a	nenhum	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 canaquinumabe. Entre os estudos observacionais, os resultados foram divergentes: sendo um mais frequente no grupo que recebeu canaquinumabe, enquanto no outro estudo, a MAS foi mais frequente no grupo de indivíduos que recebeu tocilizumabe.	⊕○○○ 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 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



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Infeções

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^b	não grave	nenhum	Eventos infecciosos foram frequentes entre os pacientes que receberam canakinumabe. Em uma coorte retrospectiva, observou-se que infecções foram mais frequentes entre pacientes que receberam canakinumabe comparado ao grupo que recebeu tocilizumabe.	⊕⊕○○ 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	grave ^c	não grave	nenhum	<p>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.</p> <p>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.</p>	⊕⊕○○ 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 B -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 Não○ Provavelmente sim● Sim○ Varia○ Incerto	<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;



	<ul style="list-style-type: none"> · 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 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; <p>Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos.</p> <table border="1"> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td></td> <td></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														
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 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; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;">Placebo</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>1.48 [0.69 to 3.18]</td> <td style="width: 25%;">Canakinumab</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0.34 [0.14 to 0.80]</td> <td>4.42 [1.53 to 12.76]</td> <td style="width: 25%;">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 	Baixa	<p>A qualidade geral da evidência é de baixa a muito baixa.</p> <p>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 style="width: 33%;">Desfechos</th> <th style="width: 33%;">Importância</th> <th style="width: 33%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 30/50/70</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> </tbody> </table>	Desfechos	Importância	Certainty of the evidence (GRADE)	ACR 30/50/70	IMPORTANTE	⊕⊕○○			
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
	Infecções	CRÍTICO	⊕⊕○○



			BAIXA ^{b,c}
	Infecções	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		
<input type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade <input checked="" type="radio"/> Possível Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> Provavelmente nenhuma Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> 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 		
BALANÇO DOS EFEITOS			
O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 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 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 significativa 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>
--	--

RECURSOS FINANCEIROS REQUERIDOS

O quão grande são os recursos financeiros necessários?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA					
<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 <p>5 anos: R\$ 114 bilhões</p>					
	Ano	Market share	PrevalênciaMédia	PrevalênciaMínima	PrevalênciaMáxima	PrevalênciaOrphanet
			Custoanual por paciente	Custoanual por paciente	Custoanual por paciente	Custoanual 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\$	R\$ 216.085.560,91	R\$	R\$ 3.790.974.752,78



		11.480.967.038,79		22.745.848.516,67	
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 		<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; 			



<ul style="list-style-type: none"> ○ Provavelmente nenhum impacto ○ Provavelmente aumentada ○ Aumentada ○ Variável ○ Incerto 	<ul style="list-style-type: none"> · 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.
<p>ACEITABILIDADE A intervenção é aceitável para os principais atores sociais (<i>stakeholders</i>)?</p>	
<p>JULGAMENTO</p>	<p>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Não ● Provavelmente não ○ Provavelmente sim ○ Sim ○ Variável ○ Incerto 	<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.
<p>VIABILIDADE É viável a implementação da tecnologia?</p>	
<p>JULGAMENTO</p>	<p>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Não ● Provavelmente não ○ Provavelmente sim ○ Sim ○ Variável 	<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.



<input type="radio"/> Incerto	
-------------------------------	--

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 Peadiatr*. 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. Schulert 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, Wulffrat 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 Rheumatol 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, Scheneider 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, Voufiouka 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, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell D. Efficacy and safety of canakinumab, fully human anti-interleukin-1 β antibody, in systemic juvenile

- idiopathic arthritis: Results of two randomized phase 3 trials. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(0):37.
34. Ruperto N BH, Quartier P, Constantin T, Alexeeva E, Schneider R, Kone-Paut I, Schikler K, Marzan K, Wulfraat 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, Wulfraat 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, Umabayashi 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, Wulfraat 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, Wulfraat 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, Wulfraat 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, 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, 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, Wulfraat 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, Wulffraat 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, Wulffraat 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. Wulffraat 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, Wulffraat 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, 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, 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, Wulffraat 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, 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, 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, Wulffraat 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, Wulffraat 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.