

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas de Artrite Idiopática  
Juvenil

Março/2019



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – 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.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

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 seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, 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 e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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 da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil, tem como objeto nortear a assistência às pessoas com AIJ no âmbito do SUS, até a publicação do documento que abordará o diagnóstico e tratamento das diferentes formas de AIJ, atualmente em elaboração

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 75ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e 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 75ª reunião do plenário, realizada nos dias 13 e 14 de março de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



## DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

### 1. INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é definida pela Liga Internacional de Associações de Reumatologia (do inglês *International League of Associations for Rheumatology* - ILAR) como artrite de etiologia desconhecida que começa antes dos 16 anos de idade e persiste por pelo menos 6 semanas com outras condições conhecidas excluídas<sup>1,2</sup>.

A AIJ pode se manifestar de diferentes maneiras, podendo ser classificada clinicamente como artrite sistêmica; oligoartrite; poliartrite (com presença ou não de fator reumatoide); artrite psoriásica; artrite relacionada à entesite; artrite indiferenciada (pode se manifestar como as anteriores); além de vir acompanhada, em certos casos, por uveíte ou síndrome de ativação macrofágica<sup>2</sup>.

A AIJ é uma das doenças crônicas mais comuns da infância, com prevalência de aproximadamente 1 por 1.000<sup>2-4</sup>. No Brasil, alguns estudos avaliaram a prevalência de AIJ, no entanto, não existe um grande estudo de base populacional conduzido no âmbito nacional. Um estudo conduzido na cidade de Embu das Artes (SP)<sup>5</sup>, mostrou que a prevalência AIJ, em crianças com idades entre 6 e 12 anos, foi de 1/2.880 (ou 0,34/1.000). Um outro estudo, conduzido em Belo Horizonte (MG)<sup>6</sup>, com 72 indivíduos com mediana de idade de 164,5 meses, mostrou que 23 (31,9%) estavam classificados como sistêmicos, 25 (34,7%) como oligoarticulares, três (4,2%) poliarticulares fator reumatoide positivo, 13 (18,1%) poliarticulares fator reumatoide negativo, três (4,2%) com artrite psoriásica, quatro (5,6%) com artrite associada à entesite e um (1,4%) com doença indiferenciada. Ainda, esse estudo mostrou que o fator reumatoide foi positivo em 10 (13,9%) e negativo em 14 (19,4%). Uveíte crônica foi encontrada em quatro (5,6%) crianças.

Nas últimas duas décadas, houve grandes mudanças no tratamento da AIJ, que incluem a introdução mais precoce do metotrexato (MTX), o uso mais difundido de glicocorticóides intra-articulares e, o mais importante, a disponibilidade de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCD-b)<sup>7,8</sup>. Esses avanços fizeram com que a remissão, ou pelo menos níveis mínimos de atividade da doença, fossem uma meta alcançável para a maioria dos indivíduos com AIJ. A estabilização da atividade da doença é considerada como o objetivo terapêutico ideal, porque sua obtenção está associada a danos articulares e extra articulares, de menor duração a longo prazo, e incapacidade física<sup>8,9</sup>.

Esse PCDT tem como objeto nortear a assistência às pessoas com AIJ no âmbito do SUS, até a publicação do documento que abordará o diagnóstico e tratamento das diferentes formas de AIJ, atualmente em elaboração.

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



### 3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

#### 3.1. Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil baseado nos critérios de classificação da *International League of Associations for Rheumatology* - ILAR 1997/2001<sup>1</sup>, com início da doença até os 15 anos, 11 meses e 29 dias de idade e com duração dos sintomas > a 6 meses. Assim como pacientes diagnóstico de doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (diagnosticadas em indivíduos com AR e manifestações compatíveis).

#### 3.2. Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta a algum dos tratamentos farmacológicos propostos, sem indicação para a faixa etária ou condição clínica, conforme item 5. FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO, seção Contraindicações para cada medicamento usado para tratamento da AR.

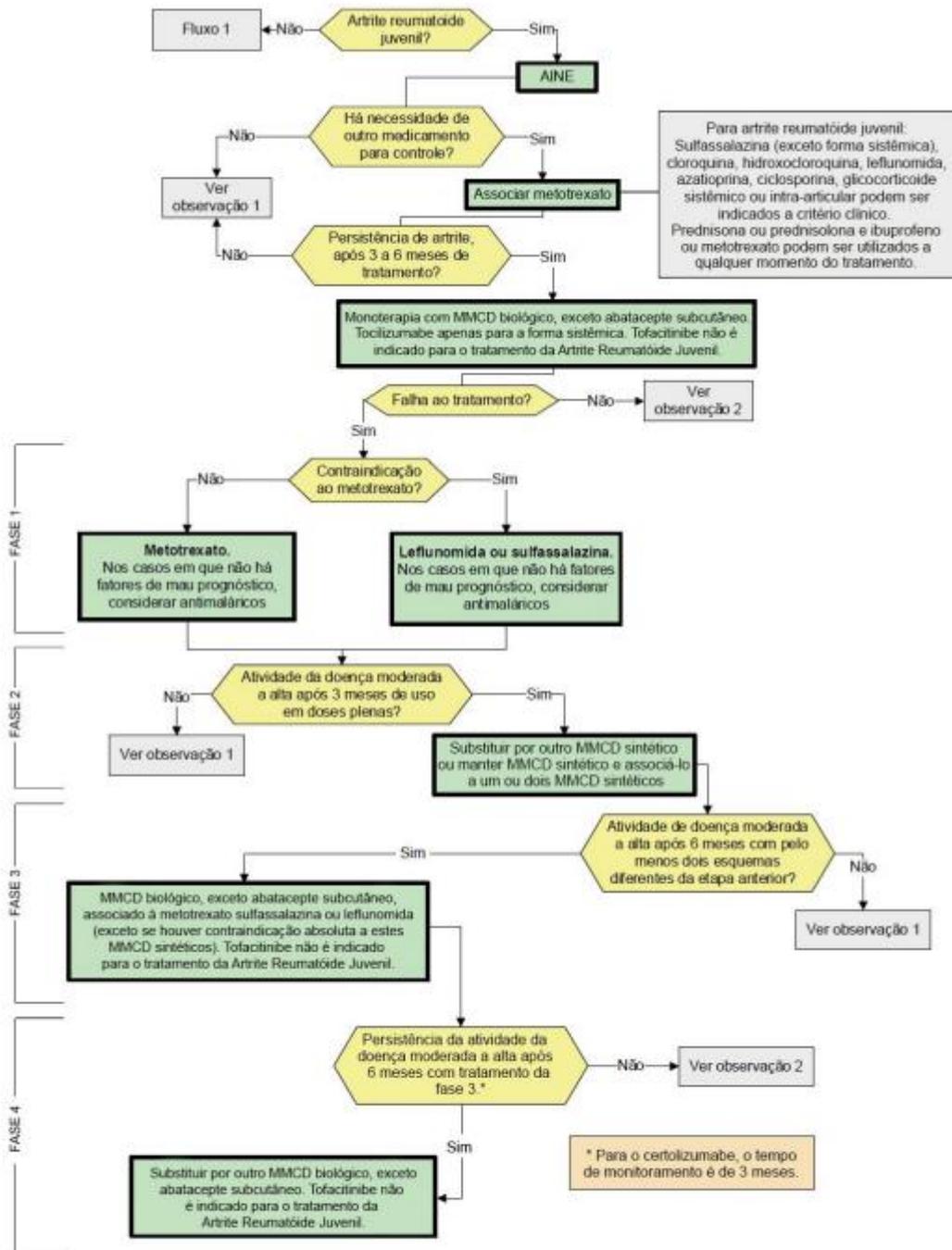
### 4. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento da ARJ inicia-se com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), sendo o naproxeno o preferencial. Raramente, os AINE conseguem, isoladamente, controlar a artrite.

Havendo necessidade de uso de outro medicamento, deve-se optar pelo metotrexato. A sulfassalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, glicocorticoide sistêmico ou intra-articular podem ser indicados a critério clínico. A sulfassalazina não é recomendada para a forma sistêmica. A ciclosporina é preferencialmente recomendada na síndrome de ativação macrofágica, ou linfo-histiocitose hemofagocítica. Na persistência de artrite, após 3 a 6 meses de tratamento, deve-se iniciar medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico, entre eles o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe, sendo este último apenas para a forma sistêmica<sup>10-13</sup>.

A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada<sup>11,14-25</sup>. Nos casos de falha ao tratamento com MMCD biológico, deve-se seguir o recomendado no sub-item “Estratégia Terapêutica”. O abatacepte subcutâneo e o tofacitinibe não são indicados para o tratamento da ARJ, pois seu uso foi aprovado apenas para pacientes adultos (fluxo 1).

**Figura 1. Fluxograma para tratamento de AIJ.**



**Observação 1:** Após resposta terapêutica completa, tentar retirada gradual nesta sequência: AINE, glicocorticoide, mantendo-se o MMCD sintético. Em caso de piora, reiniciar o esquema terapêutico anterior.

**Observação 2:** Após resposta terapêutica completa, tentar retirada gradual nesta sequência: AINE, glicocorticoide e MMCD biológico, mantendo-se o MMCD sintético. Em caso de piora, reiniciar o esquema terapêutico anterior.

## 5. FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO



A tabela 1 apresenta os medicamentos e os esquemas de administração utilizados no tratamento da AIJ.

**Tabela 1. Descrição dos medicamentos.**

Classe	Medicamento	Via de administração	Posologia
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)</b>	Metotrexato (MTX)	VO, SC ou IM	Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, iniciar com 5 mg/m <sup>2</sup> /semana, podendo chegar a 15 mg/m <sup>2</sup> /semana por via oral ou intramuscular.  Deve-se utilizar a menor dose eficaz e associar a ácido fólico, por via oral, 5 a 10 mg/semana.
	Sulfato de hidroxiquina	VO	6 mg/kg, 1 vez ao dia, com dose máxima de 400 mg.
	Sulfassalazina	VO	Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, iniciar com 10 mg/kg/dia, divididos a cada 12 h. Manutenção com 30 a 50 mg/kg/dia, divididos a cada 12 h (dose máxima 2.000 mg/dia).
	Leflunomida	VO	20mg, 1x/dia
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)</b>	Adalimumabe	SC	Em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal entre 15 e 30kg, a dose é de 20mg, em dose única, a cada 2 semanas.  Em crianças, a partir dos 4 anos, com peso superior a 30 kg, a dose é de 40 mg, em dose única a cada 2 semanas.
	Etanercepte	SC	Em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal inferior a 63kg, a dose é de 0,8mg/kg, a cada semana (4 vezes/mês), até a dose máxima de 50mg.  Em crianças, a partir de 2 anos, com peso superior a 63kg, a dose é de 50 mg, a cada semana (4 vezes/mês).
	Infliximabe	IV	Em crianças, a partir de 6 anos, a dose é de 3mg/kg, nas semanas 0, 2, 6. Após, dose de manutenção de 3mg/kg a cada 2 meses.
	Tocilizumabe	IV ou SC	Em crianças, a partir de 2 anos, com peso inferior a 30kg, a dose é de 12mg/kg, 2 vezes por mês.  Em crianças, a partir de 2 anos, com peso superior a 30kg, a dose é de 8mg/kg, 2 vezes por mês.
	Abatacepte	IV	Em crianças, a partir de 6 anos, com peso inferior a 75kg, a dose inicial é de 10mg/kg, durante 30 minutos de infusão, nas semanas 0, 2, 4. Após, dose de manutenção de 10mg/kg a cada mês.  Em crianças, a partir de 6 anos, com peso entre 75kg e 100kg, a dose inicial é de



			<p>750mg, durante 30 minutos de infusão, nas semanas 0, 2, 4. Após, dose de manutenção de 10mg/kg a cada mês.</p> <p>Em crianças, a partir de 6 anos, com peso superior a 100kg, a dose inicial é de 1000mg, durante 30 minutos de infusão, nas semanas 0, 2, 4. Após, dose de manutenção de 10mg/kg a cada mês.</p>
<b>Imunossupressores</b>	Azatioprina	VO	Iniciar com 1 mg/kg/dia, 1 a 2 x dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia, a cada mês, até dose máxima de 2,5mg/kg/dia.
	Ciclosporina	VO	Iniciar com 2,5mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias. Aumentar a 0,5 a 0,75mg/kg/dia, a cada dois ou três meses. Em caso de falha terapêutica aumentar até 4mg/kg/dia.
<b>Glicocorticoides</b>	Prednisona	VO	Alta dose: >10mg/dia Baixa dose: ≤ 10mg/dia
	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
	Metilprednisolona (acetato)	Intra ou periarticular	Em crianças, utilizar 0,5 a 1,0mg/kg/articulação
	Metilprednisolona (succinato)	IV	1000mg/dia, administrados durante pelo menos 2 horas, por 3 dias consecutivos (pulsoterapia)
<b>AINEs</b>	Naproxeno	VO	Em crianças menores de 2 anos de idade, iniciar com 10mg/kg/dia, dividido em duas administrações, até a dose máxima de 1.000mg/dia.
	Ibuprofeno	VO	<p>Em crianças maiores de 6 meses, a dose é de 15 a 30mg/kg/dia, dividido de 8/8 horas, utilizando a menor dose pelo menor tempo possível.</p> <p>Em crianças de 3 a 5 meses, a dose é de 50mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia.</p> <p>Em crianças de 6 meses a 1 ano, a dose é de 50mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia.</p> <p>Em crianças de 1 a 3 anos, a dose é de 100mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia.</p> <p>Em crianças de 4 a 6 anos, a dose é de 150mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia.</p> <p>Em crianças de 7 a 9 anos, a dose é de 200mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia.</p> <p>Em crianças de 10 a 11 anos, a dose é de 300mg, a cada 6 ou 8h, a dose máxima é de 30mg/kg/dia (2.400mg/dia).</p>



			Em crianças de 12 a 17 anos, a dose é de 300 a 400mg, a cada 6 ou 8h. Caso necessário, aumentar a dose até 600mg, a cada 6h.
--	--	--	--

<sup>1</sup>Conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

<sup>2</sup>Apenas para casos de Artrite Idiopática Juvenil.

### 5.1. Contraindicações para os medicamentos utilizados para tratamento da aij.

**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 transaminases/aminotransferases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> 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 reumatoide juvenil, forma sistêmica; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. Contraindicado para uso pediátrico.

**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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica. Contraindicado para uso pediátrico.

**Hidroxicloroquina:** hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; retinopatia. Indicado para pacientes acima de 6 anos de idade.

**Cloroquina:** hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; retinopatia. Indicado para pacientes acima de 1 ano de idade.

**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 zoster ativa ou 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 zoster ativa. Hepatites B ou C agudas ou hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.

**Adalimumabe, etanercepte, infliximabe:** 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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas; neoplasias nos últimos 5 anos; insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV; doença neurológica desmielinizante, esclerose múltipla, gestação e amamentação. Adalimumabe é indicado em pacientes acima de 13 anos, etanercepte e infliximabe são indicados em pacientes acima de 8 anos de idade, certolizumabe pegol e golimumabe são contraindicados para uso pediátrico.

**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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas, gestação e amamentação. Indicado para pacientes acima de 6 anos de idade.

**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 zoster 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/mm<sup>3</sup>; contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>; risco iminente de perfuração intestinal, gestação e amamentação. Indicado para pacientes acima de 2 anos de idade.

## 6. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

## 7. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Petty R, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass D, Goldenberg J. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology* 2004; **31**: 390–2.
- 2 Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, *et al.* 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; **63**: 465–82.
- 3 Andersson Gäre B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 367–74.
- 4 Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; **39**: 310–7.
- 5 Yamashita E, Terreri MTRA, Hilário MOE, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2013; **53**: 542–5.
- 6 Santos FPST, Carvalho MAP, Pinto JA, Rocha ACH da, Campos WR. Artrite idiopática juvenil em um serviço de reumatologia: Belo Horizonte, Minas Gerais. ; **20**: 48–53.
- 7 Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; **9**: 557–63.
- 8 Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; **77**: 819–28.
- 9 Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, *et al.* Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; **36**: 628–34.
- 10 Lehman A. Pauciarticular onset juvenile idiopathic arthritis. UpToDate. 2012; published online April 23.
- 11 Lehman T. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: Management. UpToDate. 2012; published online Oct 2.
- 12 Lehman A. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate. 2012; published online June 20.
- 13 Roche. Bula do medicamentoTocilizumabe. 2013.
- 14 McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ’s Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm JMCP* 2012; **18**: 1–16.
- 15 Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res* 2012; **64**: 1349–56.
- 16 Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr* 2012; **12**: 29.
- 17 Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs* 2010; **12**: 367–77.
- 18 Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008; **27**: 67–76.



- 19 van Rossum MAJ, van Soesbergen RM, Boers M, *et al.* Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1518–24.
- 20 Takken T, Van der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; : CD003129.
- 21 Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 464–71.
- 22 Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28**: 845–53.
- 23 Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; **23**: 34–46.
- 24 Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1269–76.
- 25 Silverman E, Mouy R, Spiegel L, *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1655–66.

## APÊNDICE

### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE



*IBUPROFENO, NAPROXENO, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, SULFASSALAZINA,  
METOTREXATO, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, LEFLUNOMIDA, METILPREDNISOLONA,  
PREDNISONA, PRESNISONA, ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFILIXIMABE,  
ABATACEPTE E TOCILIZUMABE*

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 ibuprofeno, naproxeno, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, metilprednisolona, prednisolona, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe, indicados para o tratamento da artrite idiopática juvenil.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

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

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

- 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 cloroquina e hidroxicloroquina: 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;

- efeitos adversos da metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes 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 da leflunomida: pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infecções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gases, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato geniturinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipopotassemia, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções e alteração da voz;

- efeitos adversos tofacitinibe: reações no local da aplicação da injeção e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, dor abdominal e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes zoster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicerídios);

- 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 triglicéridios);

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

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

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir da usar o(s) medicamento(s). Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

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

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.