



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

PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a artrite reumatoide no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando o Registro de Deliberação nº 449/2019 e o Relatório de Recomendação nº 460 – Junho de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

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

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da artrite reumatoide, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da artrite reumatoide.

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

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 15/SAS/SCTIE/MS, de 11 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 03, de 04 de janeiro de 2018, seção 1, página 34.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

## ANEXO

### 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 infeccioso<sup>1</sup>. 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 neoplasias<sup>2</sup>. As consequências da AR são: piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos para a sociedade<sup>3-7</sup>.

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 mulheres<sup>11</sup>. No Brasil, um estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46%<sup>6</sup>. A AR é mais frequente em mulheres e na faixa etária de 30 a 50 anos, com pico de incidência na quinta década de vida<sup>8</sup>. Todavia, o histórico familiar de AR aumenta o risco de desenvolvimento da doença de 3 a 5 vezes<sup>9</sup>. 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 imunológica<sup>10</sup>.

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- $\alpha$ , 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 anteriores<sup>12</sup>.

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<sup>13,14</sup>. 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 resultados<sup>15</sup>.

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 Saúde<sup>16</sup>, 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)<sup>17,18</sup>.

O GRADE Adolopment<sup>18</sup> foi usado para adaptar as diretrizes do *American College of Rheumatology* ao contexto brasileiro<sup>19</sup>. 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 GRADEpro<sup>20</sup>. 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 **Apêndice 2**.

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

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatoides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa
- M06.8 Outras artrites reumatoides especificadas
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil / Artrite idiopática juvenil
- M08.1 Espondilite ancilosante juvenil / artrite relacionada à entesite
- M08.2 Artrite juvenil com início sistêmico / artrite sistêmica
- M08.3 Poliartrite juvenil (fator reumatoide negativo)
- M08.4 Artrite juvenil pauciarticular / oligoartrite
- M08.8 Outras artrites juvenis/artrite psoriásica /poliartrite com fator reumatoide positivo
- M08.9 Artrite juvenil não especificada / artrite indiferenciada

### 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

### 4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

### 5. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE

O diagnóstico de AR deve ser feito com base em achados clínicos e exames complementares. Entre eles, considerar o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos (quando disponível a sua determinação), a elevação de provas de atividade inflamatória e as alterações compatíveis em exames de imagem. Nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico. Critérios de classificação como *American College of Rheumatology - ACR 1987* e *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, **2)** artrite de três ou mais áreas articulares, **3)** artrite de mãos, **4)** artrites simétricas, **5)** nódulos reumatoides, **6)** fator reumatoide positivo e **7)** alterações radiográficas<sup>21</sup>. A presença de quatro ou mais critérios por um período maior ou igual a 6 semanas é sugestivo de AR. Contudo, os critérios de 1987 vinham sendo questionados por não se aplicarem nas fases iniciais da doença, o que retardava o início de tratamento em momento mais oportuno. Ou seja, uma parcela dos pacientes com AR possuía menos de quatro critérios presentes, tendo frequentemente o tratamento postergado. Dessa forma, em 2010, foram publicados novos critérios de classificação.

Os critérios do ACR/EULAR de 2010 (**Tabela 1**) se baseiam em um sistema de pontuação com base em um escore de soma direta. As manifestações são divididas em quatro grupos: **1)** acometimento articular, **2)** sorologia, **3)** provas de atividade inflamatória e **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 com tendo AR. Embora pacientes com uma pontuação < 6/10 articulações não possam ser classificados como com AR, eles devem ser reavaliados, e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo. O diagnóstico diferencial varia em apresentações diferentes dos pacientes, mas devem incluir lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoríaca e gota. Caso permaneça a incerteza diagnóstica, um reumatologista deve ser consultado.

**Tabela 1 - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de artrite reumatoide<sup>22</sup>**

<b>Grupo</b>	<b>Pontuação</b>
<b>Acometimento articular*</b>	
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
<b>Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)¶</b>	
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
<b>Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)¶</b>	
VHS e PCR normais	0
VHS ou PCR alterados	1
<b>Duração dos sintomas</b>	
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<sup>as</sup> carpo-metacarpiana e 1<sup>as</sup> 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<sup>as</sup>-5<sup>as</sup> 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  $\leq 3$  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 interfalanganianas proximais (IFP) e flexão das interfalanganianas 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 metacarpofalanganianas (MCF) com atrofia interóssea dorsal], joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), “dedos em martelo” [hiperextensão das articulações metatarsofalanganianas (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)<sup>23</sup>. O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente se manifesta por 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<sup>24,25</sup>. 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 doença<sup>24</sup>.

## 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<sup>26,27</sup>.

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 pacientes<sup>26</sup>.

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 de tempo. Como não há penetração óssea do ultrassom, algumas áreas não podem ser avaliadas. Os resultados são altamente dependentes do operador (treinamento e habilidades)<sup>28</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Uma série de doenças deve ser considerada no diagnóstico diferencial de artrite reumatoide. Entre elas, podem ser citadas as poliartrites, a osteoartrite, 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 paraneoplásica<sup>29</sup>.

## 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 sócio-econômico, 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, este um exame não usado na rotina assistencial<sup>23</sup>. A presença desses fatores pode requer 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 prognostica 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 ( $\leq 1$  cada); ou DAS Simplificado ( $\leq 3,3$ , uma de seis medidas de atividade da doença aprovadas pelo ACR)<sup>19</sup>.

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, mas que deve usar o mesmo instrumento para permitir comparabilidade dos resultados. Os pontos de corte para a definição da atividade estão apresentados na **Tabela 2**. 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 2** - 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., 2018<sup>30</sup>; Aletaha & Smolen, 2015<sup>31</sup>.

## 6. TRATAMENTO

As condutas terapêuticas preconizadas neste PCDT estão alinhadas com publicações do Ministério da Saúde sobre o tema<sup>32</sup> e com as diretrizes de tratamento da artrite reumatoide de sociedade de especialistas<sup>33</sup>.

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 de 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 uso de meios contraceptivos deve ser orientado nos casos de pacientes em fase reprodutiva e candidatos a usar MMCD.

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

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

### 6.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso de AR inclui 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 pacientes<sup>34-43</sup>.

Exercícios contra resistência são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento<sup>44,45</sup>. Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável<sup>46-50</sup>.

A fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis<sup>51-56</sup>. Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo da AR, especialmente aumentando a atividade física e reduzindo a ansiedade e a depressão<sup>57,58</sup>.

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 estudos<sup>59</sup>.

Em resumo, para pacientes com AR, inclusive os casos especiais, recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica de forma individualizada.

## **6.2 Tratamento medicamentoso**

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos - e imunossupressores. 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 e hidroxicloroquina.

#### **1ª LINHA**

O metotrexato (MTX) 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, a leflunomida (LEF) ou sulfassalazina (SSZ), sendo a terapia isolada com hidroxicloroquina (HCQ) 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. A HCQ deve ser usada em lugar da cloroquina, uma vez que possui melhor perfil de eficácia e segurança.

#### **2ª LINHA**

Em caso de falha da monoterapia inicial (MTX, LEF ou SSZ), 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 ou SSZ.



O uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio) ou do 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, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe – E 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 um CDAI, utiliza-se um MMCDbio ou do 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 e SSZ). Os MMCDbio que podem ser usados são os antifator de necrose tumoral - anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta 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 tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.

## **TERCEIRA ETAPA**

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

Após pelo menos 3 meses da segunda etapa terapêutica, e havendo persistência da atividade da doença conforme um ICAD, ou toxicidade inaceitável ao medicamento utilizado nessa etapa, pode-se prescrever outro MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou o tofacitinibe, desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCD (preferencialmente o MTX).

### **Uso de imunossupressores**

Historicamente, os imunossupressores como a azatioprina e a ciclosporina são usados no tratamento de manutenção da artrite reumatoide. Esses medicamentos são efetivos na modificação do curso natural da doença, mas estão associados a significante incidência de eventos adversos, em especial devidos 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, MMCDbio ou o tofacitinibe, sendo, assim, preciso rever 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 MMCDs, MMCDbio ou tofacitinibe.

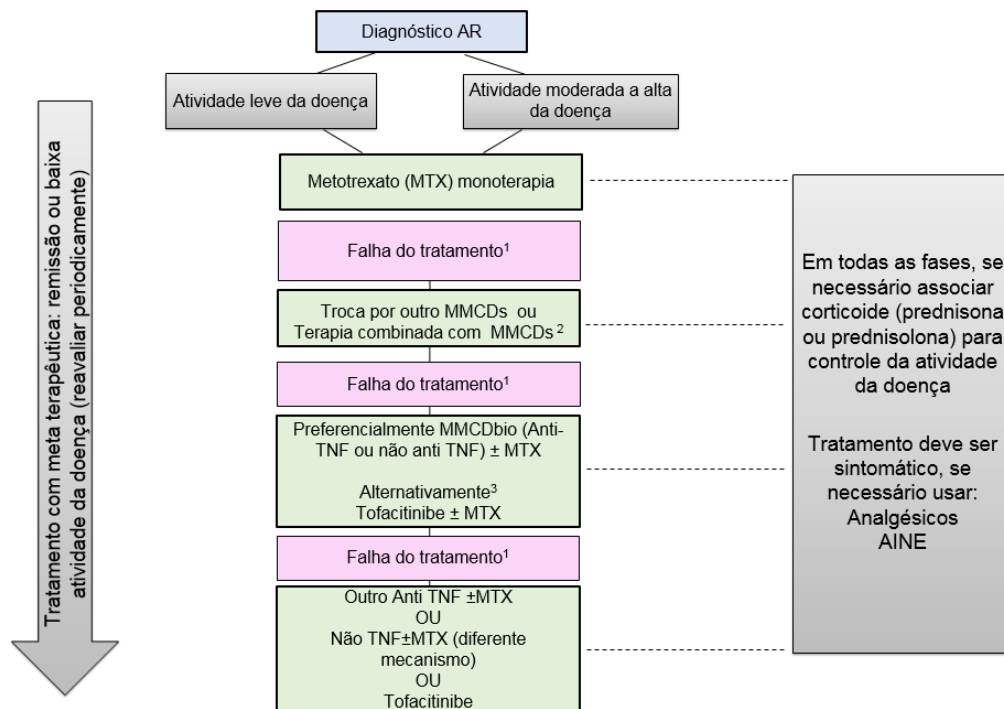
Esses dois AINE possuem perfil de eficácia e segurança semelhante, com a vantagem do naproxeno possuir meia vida mais longa, permitindo uma posologia mais conveniente<sup>60</sup>.

Em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade, podem ser empregados AINE e glicocorticoide em baixas doses ( $\leq 10$  mg/dia) por curtos períodos de tempo (< 3 meses) como “ponte” para o início do efeito do(s) MMCDs durante o tratamento. Não se deve adicionar glicocorticoide por longos períodos ao(s) 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 de tempo possíveis 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 1**, conforme recomendações, e a **Figura 2** 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**.

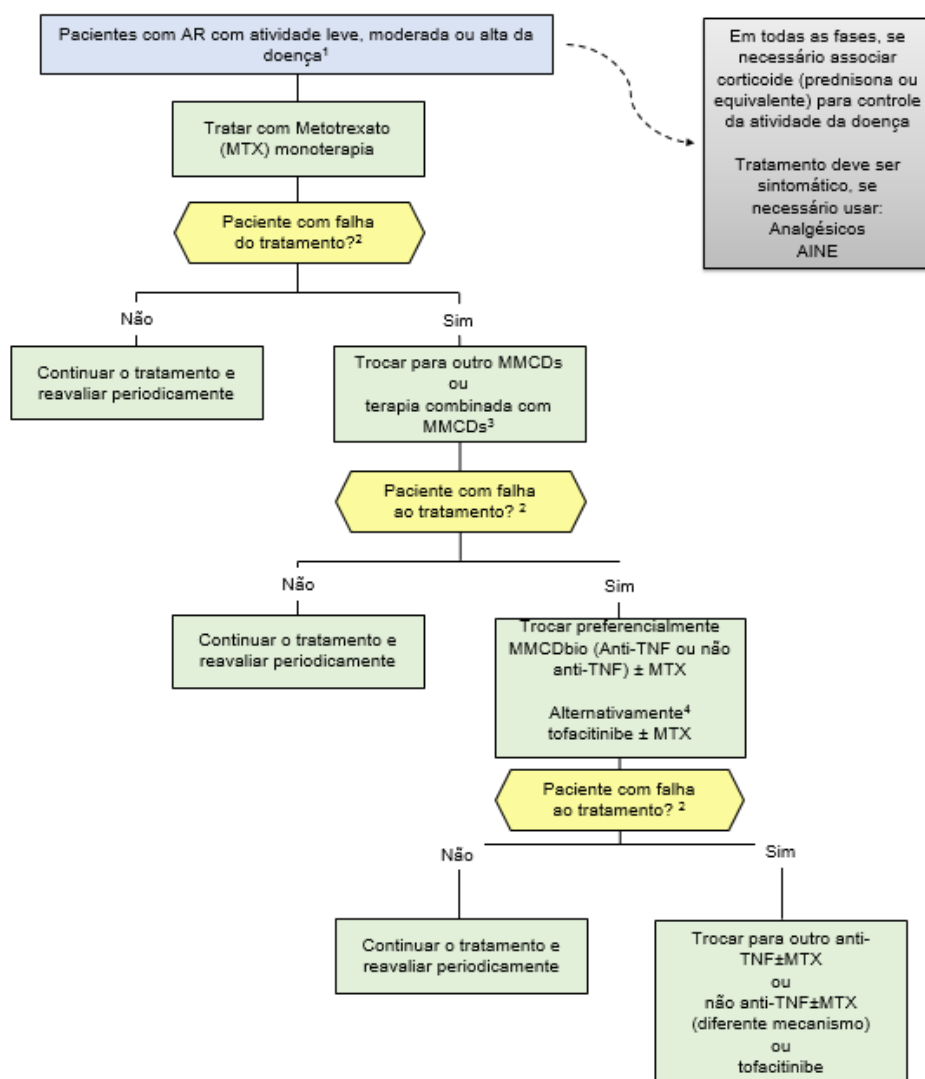


**Figura 1** - Algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Considerar a substituição do uso de MTX injetável ou outras combinações de terapias duplas ou triplas. Considerar MTX injetável, leflunomida, terapia dupla ou tripla, sem MTX oral.

<sup>3</sup> O O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.



**Figura 2** - Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Considerar a substituição do uso de MTX injetável ou outras combinações de terapias duplas ou triplas. Considerar MTX injetável, leflunomida, terapia dupla ou tripla, sem MTX oral.

<sup>4</sup> Para o tratamento de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) considerar apenas os medicamentos elencados na Tabela 5.

## 7. FÁRMACOS

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

### Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

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

### Glicocorticoides

- Metilprednisolona pó para solução injetável de 500 mg.
- 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 (frasco com 2 ml) de 25 mg/ml.
- Sulfassalazina: 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 (frasco com 50 ml) de 10 mg/ml.
- Tocilizumabe: solução injetável (frasco com 4 ml) de 20 mg/ml.

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

- Tofacitinibe: comprimidos de 5 mg.

### Imunossupressores

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml em frascos de 50 ml.
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

A **Tabela 3** resume a descrição dos fármacos por categorias.

**Tabela 3** - Descrição das categorias dos medicamentos

<b>Categoria de medicamentos</b>	<b>Descrições</b>
MMCDs	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos: hidroxiquina, cloroquina, leflunomida, metotrexato ou sulfassalazina.
MMCDs - 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 ou HCQ.
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.
MMCDbio	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos incluindo Anti-TNF ou não anti-TNF (excluindo anakinra).
Biológicos anti-TNF	Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe.
Biológicos não anti-TNF	Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe.
Glicocorticoides orais em doses baixas	≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente).
Glicocorticoides orais em doses altas	> 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia de prednisona (ou equivalente) com redução rápida da dose.
Glicocorticoide em curto prazo	< 3 meses de tratamento.
Glicocorticoide intravenoso	Metilprednisolona.
Imunossuppressores	Azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE): naproxeno e ibuprofeno
Analgésicos	Paracetamol e dipirona.

HCQ, hidroxyclozoquina; 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 m<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 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/1,73m<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 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 m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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 sulfassalazina), MMCDbio anti-TNF (certolizumabe pegol, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), MMCDbio não anti-TNF (rituximabe e abatacepte), 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.

## 8. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os esquemas de administração dos fármacos usados no tratamento da AR encontram-se discriminados na **Tabela 4**.

**Tabela 4 - 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
	Sulfassalazina	VO	500 mg, 1-3 g/dia
	Leflunomida	VO	20 mg, 1x/dia
MMCDs alvo-específico	Tofacitinibe	VO	5 mg, 2x/dia
	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

Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)			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. Após, a cada 6 ou mais meses <sup>†</sup>
	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
Imunossuppressores	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 <sup>2</sup> 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: > 10 mg/dia Baixa dose: ≤ 10 mg/dia
	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x/dia (usar a menor dose pelo menor tempo possível)
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3x/dia.

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

## 9. CASOS ESPECIAIS

### 9.1 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é definida pela *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>61,62</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; e artrite indiferenciada (pode se manifestar como as anteriores), além de vir acompanhada, em certos casos, por uveíte ou síndrome de ativação macrofágica<sup>62</sup>.

Neste Protocolo, são considerados pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil (AIJ) aqueles que cumprem os critérios de classificação da *International League of Associations for Rheumatology* - ILAR 1997/2001<sup>61</sup>, com início da doença até os 15 anos, 11 meses e 29 dias de idade e com duração dos sintomas a mais de 6 meses. Também, os pacientes com diagnóstico de doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (diagnosticadas em indivíduos com AR e manifestações compatíveis).

Inicialmente, cabe ressaltar que o esquema de tratamento de AIJ pode variar conforme a faixa etária da criança ou adolescente, em função das indicações apresentadas nas bulas dos medicamentos preconizados. Casos novos devem seguir as recomendações deste Protocolo, enquanto pacientes em tratamento necessitam de reavaliação quanto à necessidade de adequação do seu tratamento.

Na **Tabela 5**, encontram-se os esquemas de administração dos fármacos usados no tratamento da AIJ.

**Tabela 5** - Descrição dos medicamentos para o tratamento de artrite idiopática juvenil

Classe	Medicamento	Via de Adm.	Posologia
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs)</b>	Metotrexato (MTX)	VO ou IM	Em crianças a partir dos 2 anos de idade, iniciar com 10 mg/m <sup>2</sup> /semana, podendo chegar a 20 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, no dia seguinte a administração de metotrexato.
	Hidroxicloroquina	VO	Em crianças a partir dos 6 anos: 6,5 mg/kg, 1 vez ao dia, com dose máxima diária de 400 mg.
	Sulfassalazina	VO	Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, iniciar com 10 mg/kg/dia, divididos a cada 12 horas. Manutenção com 30 a 50 mg/kg/dia, divididos a cada 12 h (dose máxima 2.000 mg/dia).
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença – biológicos anti-TNF (MMCDbio)</b>	Adalimumabe	SC	Em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal entre 10 e 30 kg, 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 25 mg	SC	Em crianças, a partir dos 2 anos, a dose é de 0,8 mg/kg, a cada semana, até a dose máxima de 50mg.
	Infliximabe	IV	Em crianças a partir de 6 anos, a dose é de 3 mg/kg, nas semanas 0, 2, 6. Após, dose de manutenção de 3mg/kg a cada 2



<b>anti-TNF)</b>			meses.
	Tocilizumabe	IV ou SC	<p>Em crianças, a partir de 2 anos, com Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP):</p> <p>– Com menos de 30 kg: 10 mg/kg a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.</p> <p>– Com 30 kg ou mais: 8 mg/kg a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.</p> <p>Em crianças, a partir de 2 anos, com Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS):</p> <p>– Com menos de 30 kg: 12 mg/kg a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.</p> <p>– Com 30 kg ou mais: 8 mg/kg a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.</p>
	Abatacepte	IV	<p>Em crianças a partir de 6 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Com menos de 75 kg: a dose inicial é de 10 mg/kg;</li> <li>- Entre 75 kg e 100 kg: a dose inicial é de 750 mg;</li> <li>- Peso superior a 100 kg: a dose inicial é de 1000 mg;</li> </ul> <p>Em todos os casos, a infusão deve ocorrer durante 30 minutos nas semanas 0, 2, 4. Após, administrar dose de manutenção de 10 mg/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 2,5 mg/kg/dia.
	Ciclosporina	VO	Em crianças a partir de 1 ano, deve-se 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. A dose não deve exceder 5 mg/kg.
	Prednisona	VO	Deve-se iniciar com até 0,3 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a

<b>Glicocorticoides</b>			menor dose pelo menor tempo possível). Alta dose: >10mg/dia Baixa dose: ≤ 10mg/dia
	Prednisolona	VO	Deve-se iniciar com até 0,3 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível).
	Metilprednisolona (acetato)	Intra ou periarticular	Deve-se usar 0,5 a 1,0mg/kg/articulação.
	Metilprednisolona (succinato)	IV	Deve-se usar 1000mg/dia, administrados durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).
<b>AINE</b>	Naproxeno	VO	Em crianças menores de 2 anos de idade, iniciar com 10 mg/kg/dia, dividido em duas administrações, até a dose máxima de 1.000mg/dia.
	Ibuprofeno	VO	A posologia varia conforme a faixa etária: - de 6 meses a 1 ano, a dose é de 50mg, a cada 6 ou 8h, até a dose máxima de 30 mg/kg/dia; - de 1 a 3 anos, a dose é de 100 mg, a cada 6 ou 8h, até a dose máxima de 30 mg/kg/dia; - de 4 a 6 anos, a dose é de 150 mg, a cada 6 ou 8h, até a dose máxima de 30 mg/kg/dia; - de 7 a 9 anos, a dose é de 200 mg, a cada 6 ou 8h, até a dose máxima de 30 mg/kg/dia; - de 10 a 11 anos, a dose é de 300 mg, a cada 6 ou 8h, até a dose máxima de 30 mg/kg/dia (2.400mg/dia); - de 12 a 17 anos, a dose é de 300 a 400 mg, a cada 6 ou 8h. Caso necessário, aumentar a dose até o máximo de 600 mg, a cada 6h.

O tratamento da AIJ 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 por medicamento modificador do curso da doença sintético, preferencialmente o metotrexato. A sulfassalazina, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclosporina e glicocorticoide sistêmico ou intra-articular podem ser indicados a critério médico. A sulfassalazina não é recomendada para a forma sistêmica da AIJ. A ciclosporina é preferencialmente recomendada na síndrome de ativação macrofágica, ou linfocitose hemofagocítica. Na persistência de artrite, após 3 meses de tratamento, deve-se iniciar medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico, como o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte (IV) ou tocilizumabe, sendo este último apenas em caso da forma sistêmica<sup>63-66</sup>.

A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada<sup>64,67-78</sup>. Nos casos de falha ao tratamento com MMCD biológico, deve-se seguir o recomendado no item 6 -TRATAMENTO. O abatacepte subcutâneo e o tofacitinibe não são indicados para o tratamento da AIJ, pois seu uso foi aprovado apenas para pacientes adultos. A **Figura 3** traz o fluxograma do tratamento da AIJ.

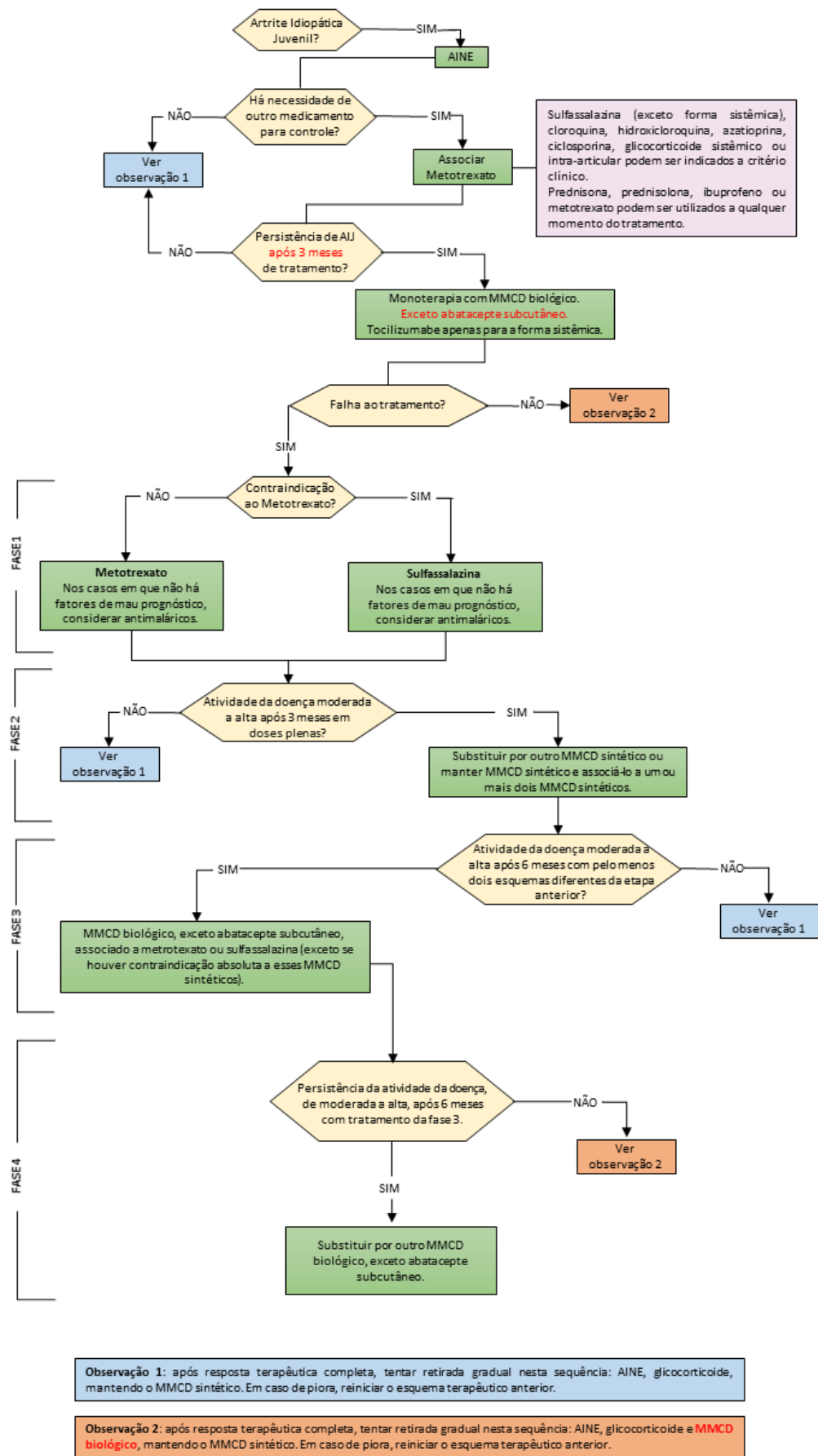


Figura 3 - Fluxograma do tratamento da artrite idiopática juvenil

## 10. MONITORIZAÇÃO

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)]<sup>79</sup>. 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  $\geq 5$  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 Brasil<sup>80</sup>.

Revisões periódicas para a avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR<sup>81</sup>. 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 6**, devendo ser mais frequente no início do tratamento, quando ocorre a maioria dos eventos adversos. Pacientes que usarem MMCDbio 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 contra-indicação 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 6 - Monitoramento laboratorial no uso de MMCDs**

<b>Monitoramento laboratorial no uso de MMCD (hemograma, aminotransferases/transaminases, creatinina)*</b>			
<b>Intervalo de monitoramento baseado na duração da terapia</b>			
	<b>&lt; 3 meses</b>	<b>3-6 meses</b>	<b>&gt; 6 meses</b>
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
MMCDbio anti-TNF	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
MMCDbio não anti-TNF	2-4 semanas	8-12 semanas	12 semanas
Tofacitinibe	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 necessários redução de dose, interrupção do tratamento ou substituição de medicamento(s) frente a eventos adversos, podendo variar caso a caso, conforme o medicamento usado e a apresentação clínica do caso. Apesar de as condutas deverem ser individualizadas, no **Apêndice 1** são apresentadas particularidades do monitoramento de acordo com cada medicamento, além de condutas diante de eventos adversos. É importante salientar que é preferível a substituição do medicamento no caso de eventos adversos intoleráveis do que a sua manutenção com menor dose.

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

## **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 7**.

**Tabela 7** - Níveis de atenção à saúde e encaminhamento para serviço especializado para pacientes com artrite reumatoide

Atenção Primária à Saúde (APS)	Sugere-se que o médico da atenção primária inicie 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 <sup>2</sup> ).
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 os pacientes com: diagnóstico de artrite reumatoide (estabelecido com pontuação ≥ 6 pelos critérios classificatórios); ou alta suspeita de artrite reumatoide. Definida por presença de artrite (sinovite/edema identificado pelo médico) de três ou mais articulações associadas a rigidez matinal por mais de 30 minutos; ou teste do aperto (teste do <i>squeeze</i> ) positivo.

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

Fonte: TelessaúdeRS<sup>82</sup>.

Para início de tratamento e nas substituições terapêuticas, exceto em casos em que haja contraindicação, não há preferência por um MMCDbio frente a outro ou o tofacitinibe, uma vez que todos possuem efetividade clínica semelhante. A administração dos MMCDbio deverá ser procedida 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 ou por biossimilar em paciente que vem respondendo adequadamente à terapia deve ser realizada de acordo com a prescrição médica.

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

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

Deve-se informar ao paciente, ou seu 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.

## 13. REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001;358:903-11.
2. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos G. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: effect on health-related quality of life. J Rheumatol 2004;31:58-65.
3. Ledingham J, Snowden N, Ide Z. Diagnosis and early management of inflammatory arthritis. BMJ 2017;358:j3248.
4. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology 2011;30 Suppl 1:S3-8.
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;144:225-31.

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;8:168-73.
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:24-31.
8. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
9. 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;67:352-62.
10. Knevel R, Huizinga TWJ, Kurreeman F. Genomic Influences on Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:347-61.
11. 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 Suppl* 2011;86:3-8.
12. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
13. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health* 2008;11:869-77.
14. Nell VP, 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 (Oxford)* 2004;43:906-14.
15. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open* 2015;1(Suppl 1):e000057.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília, DF: O Ministério; 2016. [acesso em 25 mai 2019]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/DiretrizMetodologica.pdf>.
17. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). [acesso em 25 mai 2019]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.
18. Schönemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-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.
19. 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 Rheumatol* 2016;68:1-26.
20. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). [acesso em 25 mai 2019]. Disponível em: <https://grade.pro.org/>.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
22. 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. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
23. Venables PJ. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate; 2017. [acesso em 25 jun 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>.
24. Matteson EL, Davis JM. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate; 2019. [acesso em 25 jun 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>.
25. Currier BL, Coblyn J. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate; 2019. [acesso em 25 jun 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-subluxation-in-rheumatoid-arthritis>.
26. Teh J, Ostergaard M. What the Rheumatologist Is Looking for and What the Radiologist Should Know in Imaging for Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am* 2017;55:905-16.
27. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:435-53.
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;44:331-8.



29. Marques Neto JF. Livro da Sociedade de Reumatologia. Barueri, SP: Manole; 2018.
30. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;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):S100-108.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide [portaria na internet]. 2015. [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996\\_30\\_09\\_2015.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html).
33. da Mota LM, Kakehasi AM, Gomides AP, Duarte AL, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* 2018;58:2.
34. Vliet Vlieland TP, 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 AN, PeccinMS, Fernandes Moca Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD007648.
36. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):691-8.
37. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(7):1068-84.
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(44):87-93.
39. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD003688.
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. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1707-13.
41. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD005954.
42. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):287-97.
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*. 2005 Oct;9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.
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 (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):519-27.
45. Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004 Apr-Jun;17(2):174-80
46. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):984-92.
47. Hurkmans E, Van Der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van Den Ende ECHM. Home-based exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(2).
48. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006853.
49. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):147-58.
50. Conn VS, Hafdahl AR, Minor MA, Nielsen PJ. Physical Activity Interventions Among Adults with Arthritis: Meta-Analysis of Outcomes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008;37(5):307-16.

51. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vliet Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1879-88.
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;52(4).
53. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD004377.
54. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002826.
55. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD003787.
57. 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 (Hoboken)*. 2010 Oct;62(10):1460-72.
58. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010 Oct;13(4):324-34.
59. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006400.
60. Nissen SE. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1390.
61. 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.
62. 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.
63. Lehman A. Pauciarticular onset juvenile idiopathic arthritis. UpToDate. 2012; published online April 23.
64. Lehman T. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: Management. UpToDate. 2012; published online Oct 2
65. Lehman A. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate. 2012; published online June 20.Roche.
66. Bula do medicamentoTocilizumabe. 2013.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Sheno S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs* 2010; **12**: 367–77.
71. 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.
72. 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.
73. Takken T, Van der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; : CD003129.
74. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 464–71.

75. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28**: 845–53.
76. 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.
77. 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.
78. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1655–66.
79. Mota LM, 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;53:158-83.
80. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: O Ministério; 2011. [acesso em 25 mai 2019]. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf).
81. Katchamart W, Bombardier C. Systematic Monitoring of Disease Activity Using an Outcome Measure Improves Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1411-5.
82. TelessaúdeRE. [acesso em 25 mai 2019]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/nossos-servicos/teleconsultoria/regulasus/>.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Abatacepte, adalimumabe, azatioprina, ciclosporina, etanercepte, hidroxicloroquina, ibuprofeno, infliximabe,, metilprednisolona, metotrexato, naproxeno, prednisolona, prednisona, sulfassalazina 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, 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 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 (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 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:

( ) abatacepte

( ) adalimumabe

( ) azatioprina

( ) 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		
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.

## APÊNDICE 1

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

#### Quadro 1. 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 2. 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 3. Avaliação dos escores do HAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente**

<b>Componentes</b>	<b>Perguntas</b>	<b>Maior escore</b>
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 4. Monitorização de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>AVALIAÇÃO</b>	<b>CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES</b>
<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)</b>		
Ibuprofeno e naproxeno.	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1	– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem

	a 3 meses.	<p>as alterações.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
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"> <li>– Avaliar a redução da dose ou interromper o tratamento frente a taxas alteradas.</li> <li>– Monitorar efeitos colaterais do uso de corticosteroides.</li> </ul>
<b>MMCDs</b>		
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50 ml/minuto: administrar 50% da dose.</li> <li>– Depuração de creatinina endógena abaixo de 10 ml/minuto: evitar uso.</li> </ul>
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Depuração de creatinina endógena abaixo de 50 ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.</li> </ul>
Tofacitinibe	Avaliação de tuberculose latente ou	– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos.

	<p>ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	<p>Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente usadas acima da dose máxima, que não devem ser usadas). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
<b>MMCDbio</b>		
Anti-TNF	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos.</li> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
Abatacepte	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
Rituximabe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li> <li>– Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas</li> </ul>

	do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento</li> </ul>
Tocilizumabe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos: a cada 6 a 12 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</li> <li>– Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm<sup>3</sup> e reiniciar com 4 mg/kg.</li> <li>– Neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm<sup>3</sup>: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup> e reiniciar com 4 mg/kg.</li> <li>– Plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg.</li> <li>– 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.</li> <li>– Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> <li>– Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídeos: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.</li> </ul>

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

#### 1 APRESENTAÇÃO

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

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

#### 2 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 atuam 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 DO PCDT 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 em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/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 DGITS/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 Saúde<sup>1</sup> e pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>2</sup>. 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*<sup>3</sup>.

Foi usada a metodologia GRADE-ADOLPMENT<sup>4</sup> para adaptar as diretrizes para tratamento de AR elaborada pelo ACR<sup>5</sup>. 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 1.

**Quadro 1.** 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, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, Infliximabe.
  - MMCD biológicos não anti-TNF: rituximabe (anti-CD20), tocilizumabe (anti-IL6), abatacepte (anti-CTLA4Ig).
  - MMCD sintético alvo-específico: tofacitinibe
  - Glicocorticoides: prednisona, prednisolona

**Comparador(es), controle(s)**

- Tratamento com as 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 2) foram obtidas a partir da atualização das diretrizes do ACR 2015<sup>5</sup>. 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., 2017<sup>6</sup>.

Para as questões 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21 e 24 (Quadro 2), 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 2. Questões do PCDT****Questões**

1. Devemos usar terapia combinada dupla com MMCDs em vez da monoterapia MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDs?
2. Devemos usar terapia combinada tripla com MMCDs em vez da monoterapia com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDs?
3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos aos MMCDs em vez de sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?
4. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + metotrexato (MTX) em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade

da doença que falharam aos MMCDs?

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?

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?

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?

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?

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

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

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

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

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

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?

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?

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?

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?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

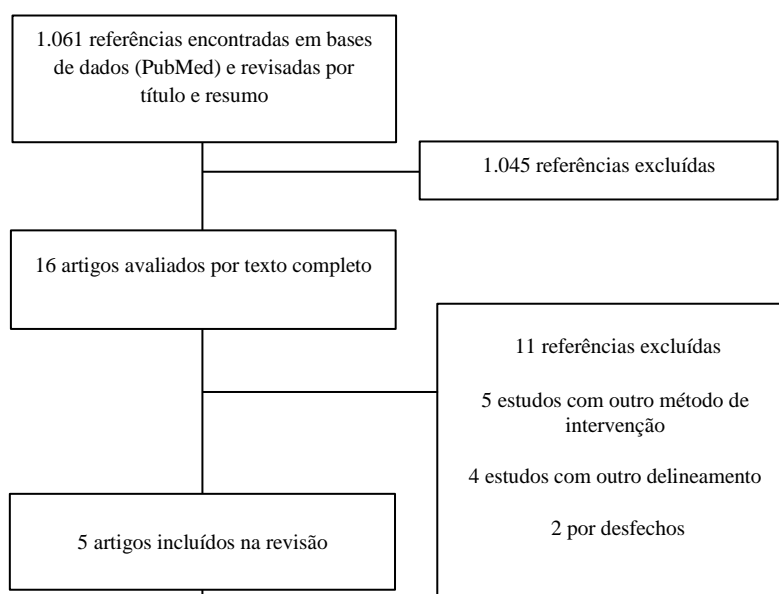
Os tópicos avaliados eram relativamente recentes, datando de novembro a dezembro de 2018. Apesar de não poder assegurar que tenha sido feita uma busca sistemática pelas informações, o uso de três sumários eletrônicos distintos de alta qualidade nos sugere que as informações relevantes provavelmente teriam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

Além da busca por sumários clínicos estruturados descrita acima, foi realizada uma busca sistemática na base de dados PubMed usando termos como “*Arthritis, Rheumatoid*” e “*randomized controlled trial*”. A estratégia de busca completa é apresentada na Tabela 1. Os critérios de inclusão que envolvem nossa questão PICO foram os mesmos apresentados no Quadro 1. A data da busca foi limitada a janeiro de 2017 até março de 2019. Os estudos que não atenderam aos critérios de acordo com os títulos ou resumos foram excluídos.

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

A Figura 1 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 1.** Fluxograma de seleção dos estudos





**Tabela 1.** Estratégia de busca

Identificador	Estratégia
#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 Certolizumabe Pegol	"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 "Sulfasalazin medac" OR "Sulfasalazin-Heyl" OR "Sulfasalazin Heyl" 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.

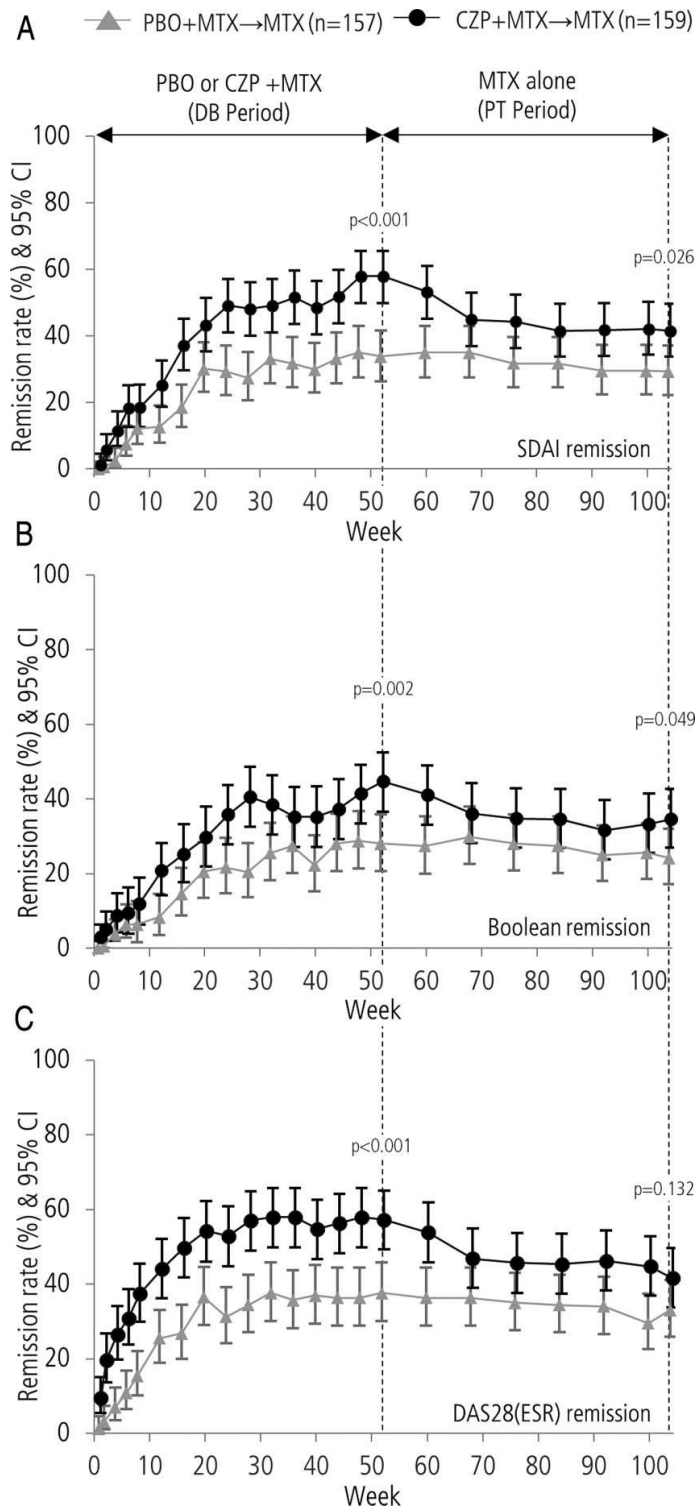
**Atsumi, 2017: Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial**

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do uso da certolizumabe pegol 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 certolizumabe pegol (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 2 apresenta as taxas de remissão nas semanas 52 e 104.

**Figura 2.** 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 2 a seguir apresenta um sumário dos eventos adversos entre os grupos nas semanas 52 e 104.

**Tabela 2.** Sumários dos eventos adversos nos grupos intervenção e controle. (Adaptado de Atsumi, 2017.)

Table 2 Summary of treatment-emergent adverse events (TEAE)						
	CZP+MTX→MTX			PBO+MTX→MTX		
	Week 0–52 CZP+MTX n=159	Week 52–104 MTX n=108	Week 0–104 CZP+MTX→MTX n=159	Week 0–52 PBO+MTX n=157	Week 52–104 MTX n=71	Week 0–104 PBO+MTX→MTX n=157
Patient years	136.2	87.7	223.6	116.0	63.4	179.4
AE summary†	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AEs	153 (96.2)	85 (78.7)	154 (96.9)	148 (94.3)	57 (80.3)	150 (95.5)
Event rate*	542.0	286.1	442.4	548.2	250.7	444.3
Serious AEs	13 (8.2)	4 (3.7)	17 (10.7)	14 (8.9)	4 (5.6)	18 (11.5)
Event rate*	11.0	6.8	9.4	12.9	6.3	10.6
Deaths	0	0	0	0	0	0
<b>AEs of interest‡</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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,  $\gamma$ -glutamyltransferase increased, hepatic function abnormal, hepatic enzyme increased, hepatic steatosis, hyperbilirubinaemia, liver disorder, liver function test abnormal; MedDRA V.14.1.

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

## Conclusão

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

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

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

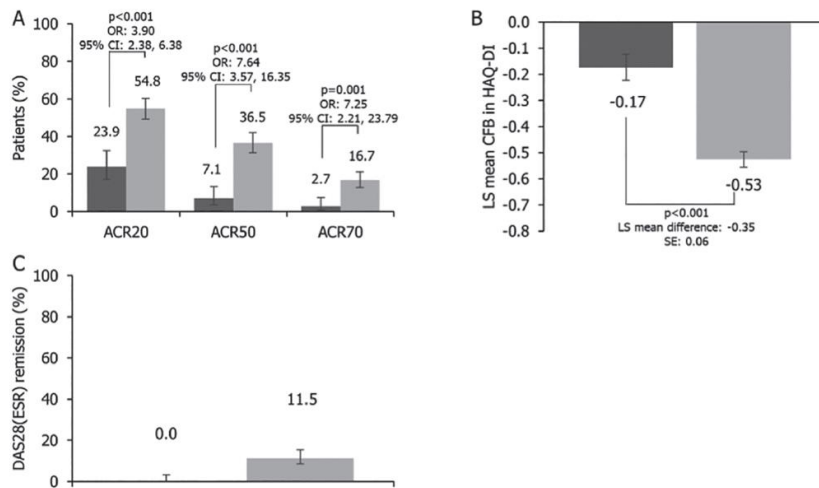
Os pacientes incluídos foram randomizados (3:1) para certolizumabe pegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas) e MTX ou placebo e MTX.

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

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

### **Figura 3.** Principais desfechos de eficácia do estudo de Bi 2019

Fonte: Adaptado de Bi, 2019.



## Conclusão

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

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

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de não inferioridade, que avaliou a eficácia e segurança do uso do MMCDbio anti-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 MMCDbio anti-TNF alternativo e MTX, abatacepte e MTX ou rituximabe e MTX.

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

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

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

## Conclusão

O uso do MMCDbio anti-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 MMCDbio anti-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**

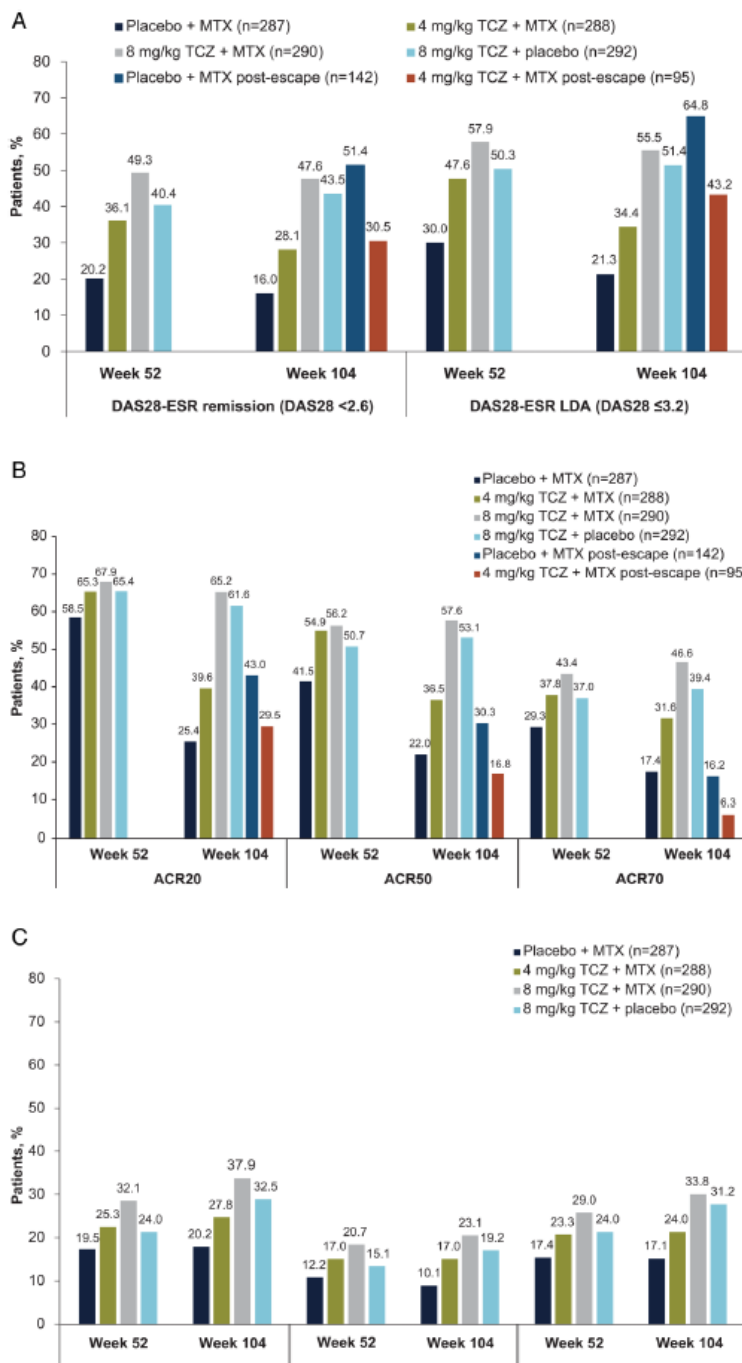
Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do uso do tocilizumabe em pacientes com AR de início recente. Os desfechos avaliados foram DAS-28, ACR 20/50/70, escore de Sharp modificado, CDAI, remissão booliana e eventos adversos em 52 semanas de tratamento.

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 4). 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 4.** 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 certolizumabe pegol (subcutâneo, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 e, após, 200 mg a cada 2 semanas) e metotrexato (de 15 a 25 mg por semana) ou placebo e MTX.

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

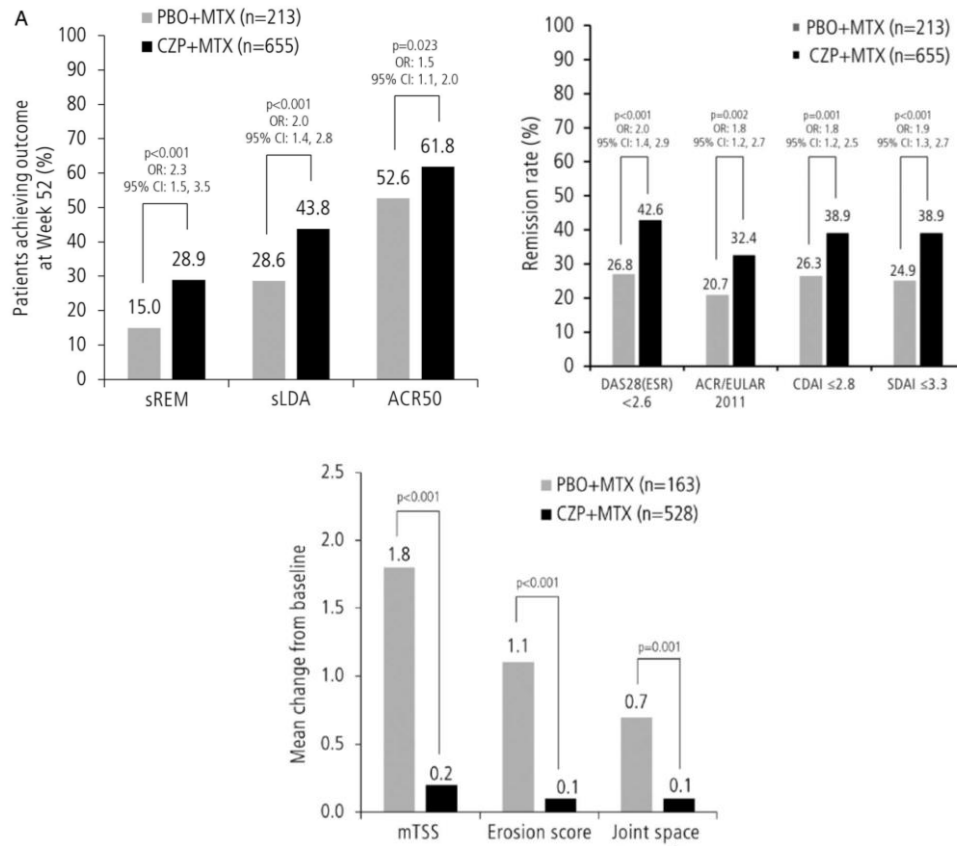
Ao fim do estudo, 28,9% dos pacientes no grupo certolizumabe e 15% no grupo placebo atingiram remissão (sREM – escore DAS-28 < 2,6 nas semanas 40 e 52); e 28,6% dos pacientes no grupo certolizumabe e 43,8% no grupo placebo atingiram baixa atividade da doença (sLDA – escore DAS-28 ≤ 32 nas semanas 40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

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 5.** 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 certolizumabe pegol teve resultados melhores nos desfechos avaliados em comparação ao grupo placebo.

## OBTENÇÃO DE EVIDÊNCIA PARA VALORES E PREFERÊNCIAS DOS PACIENTES

A busca por valores e preferências dos pacientes com AR se baseou nas diretrizes do ACR<sup>5</sup> e em sua adaptação para a região do Leste Mediterrâneo, publicada em 2017<sup>6</sup>. Os desfechos considerados se basearam nas medidas de qualidade de vida e de utilidade. Adicionalmente, realizou-se uma busca não estruturada nas bases de dados Google e Medline por valores e preferências referentes à realidade brasileira, usando termos como “*rheumatoid arthritis*” AND “*quality of life*”, além de contato com os especialistas do painel.

## AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi usado o sistema GRADE<sup>7</sup>. Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro<sup>8</sup> 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 3).

**Quadro 3.** 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 4).

**Quadro 4.** 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 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 5).

**Quadro 5.** Consenso do grupo elaborador para as recomendações do PCDT

<b>Questões</b>	<b>Considerações sobre a decisão/justificativa</b>
1. Devemos usar terapia combinada dupla com MMCDs em vez da monoterapia MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
2. Devemos usar terapia combinada tripla com MMCDs em vez da monoterapia com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença e sem tratamento prévio com MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos a MMCDs em vez de MMCDs sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.
4. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + Metotrexato (MTX) em vez da terapia combinada tripla com MMCDs em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
9. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de terapia	Houve consenso entre o

tripla com MMCDs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs?	grupo.
10. Devemos usar MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
11. Devemos usar MMCDbio anti-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 MMCDbio anti-TNF + MTX em vez de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
13. Devemos usar MMCDbio anti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
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?	Houve consenso entre o grupo.
18. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
19. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos múltiplos MMCDbio anti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
20. Devemos usar tofacitinibe + MTX em vez de outro MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?	Houve consenso entre o grupo.
21. Devemos usar tofacitinibe em vez de outro MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?	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 MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.

---

## DECLARAÇÃO E CONDUTA EM CASO DE CONFLITOS DE INTERESSE

A declaração de conflitos de interesse foi baseada nos princípios do G-I-N e *The Institute of Medicine* (IOM). Todos os membros do grupo declararam os seus potenciais conflitos de interesse usando o questionário “Declaração de conflito de interesses - diretrizes clínico-assistenciais” (Tabela 3). 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 3.** 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?	( ) SIM ( ) 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)?	( ) SIM ( ) 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?	( ) SIM ( ) 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?	( ) SIM ( ) 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?	( ) SIM ( ) NÃO
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo do PCDT poderia comprometer a sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre um determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	( ) SIM ( ) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou com alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste PCDT?	( ) SIM ( ) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste PCDT?	( ) SIM ( ) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste PCDT podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, a pessoas próximas a você* ou à instituição a qual você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	( ) SIM ( ) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste PCDT?	( ) SIM ( ) NÃO

10.2. Caso sim para a Questão 10.1, você concorda em declarar ao grupo  SIM  NÃO organizador do PCDT?

10.3. Caso sim para a Questão 10.2, você concorda que essa informação seja  SIM  NÃO tornada pública?

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua capacidade  SIM  NÃO 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 4, 5 e 6.

**Tabela 4.** Principais termos usados

<b>Termo</b>	<b>Definições</b>
Paciente adulto com AR	Adultos (> 18 anos), atendendo aos critérios de classificação da AR da ACR <sup>9,10</sup> .
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 ≤ 3,3, uma de seis medidas de atividade da doença aprovadas pela ACR*.
Dose ideal	1) Dose necessária para atingir um alvo terapêutico definido entre o médico e o paciente a partir das prioridades do paciente; 2) administrada por pelo menos 3 meses antes do aumento da dose ou troca da terapia.
Falha terapêutica a MMCDs	Falha terapêutica a MMCDs devido a efeitos colaterais ou à falta de eficácia.
Falha terapêutica a MMCDbio	Falha terapêutica a MMCDbio devido a efeitos colaterais ou à falta de eficácia.

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

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

**Tabela 5.** Descrição dos medicamentos

<b>Classe</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Posologia</b>
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 (MMCDbio anti-TNF)	Adalimumabe	SC	40 mg a cada 2 semanas
	Certolizumabe pegol	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
	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 imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	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 Imunossuppressores	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).
	Ciclofosfamida	IV	600 mg/m <sup>2</sup> 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
AINEs	Prednisolona	VO	Solução oral de 1 e 3 mg/ml
	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x/dia (usar a menor dose pelo menor tempo possível)
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3x/dia.

\* Ou fármacos equivalentes.



† Conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD.

**Tabela 6.** Descrição das categorias dos medicamentos

<b>Categoria de medicamentos</b>	<b>Descrições</b>
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, certolizumabe pegol, 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 7) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

**Tabela 7.** Relação de preços referentes à AR

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

Rituximabe 500 mg	R\$ 1798,15
Tofacitinibe 5 mg (†)	R\$ 52,24

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

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

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

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

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

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

###### 2.2 MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA

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

**Recomendação 1:** 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 sulfassalazina.

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

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

**Recomendação 2:** 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 sulfassalazina.

1. tREACH trial:

- 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. **Arthritis Rheum**, 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 a MMCDs reduziu a média da progressão radiográfica detectável em -4,36 (IC95% -7,75 a -0,98, qualidade de evidência moderada), não modificou a média do DAS-28 (DM -0,34, IC95% -0,82 a 0,14, qualidade de evidência baixa), não modificou o risco do Escore de Remissão DAS-28 (RR 1,29, IC95% 0,98 a 1,68, qualidade de evidência baixa), não modificou a média do HAQ (DM -0,04, IC95% -0,02 a 0,12, qualidade de evidência moderada), não apresentou diferença no risco de efeitos colaterais graves (RR 0,94, IC95% 0,68 a 1,30, qualidade de evidência baixa), risco de infecções graves (RR 0,52, IC95% 0,18 a 1,50, qualidade de evidência muito baixa), risco de hipertensão arterial sistêmica (RR 2,04, IC95% 0,40 a 10,40, qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

**Considerações terapêuticas:** durante o tratamento, anti-inflamatórios não esteroides e glicocorticoides em baixas doses ( $\leq 10$  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 Rheum Dis*, 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 Rheum Dis* 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 Rheum Dis* 2010; 69:495–502.

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

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

**Resumo das evidências:** foi incluído um estudo que avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, ACR 50 e ACR 70, um estudo avaliou a progressão radiográfica detectável (Escore Sharp), um estudo avaliou os efeitos colaterais graves, dois estudos avaliaram infecções e infestações e um estudo avaliou hepatotoxicidade. A combinação dos MMCDbio anti-TNFi + 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 rede<sup>11</sup> 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 + sulfasalazina + hidroxicloroquina, com a leflunomida podendo ser substituída em casos de intolerância, em especial MTX<sup>12,13</sup>. 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 adversos<sup>5</sup>.

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 ACR 50, 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 MMCDbio anti-TNF + MTX não modificaram a média do DAS-28 (DM -0,03, IC95% -0,25 a 0,19, qualidade de evidência baixa), o número de pacientes com ACR 50 (RR 1,00, IC95% 0,85 a 1,19, qualidade de evidência baixa), a média do HAQ (DM 0, IC95% -0,08 a 0,08, qualidade de evidência baixa), a média da progressão radiográfica detectável em 0,02 (IC95% -0,49 a 0,89, qualidade de evidência baixa), não alterou risco para os efeitos adversos graves (RR 1,10, IC95% 0,69 a 1,77, qualidade de evidência muito baixa) e as infecções graves (RR 0,78, IC95% 0,29 a 2,06, qualidade de evidência baixa). O risco para reações no local da injeção diminuiu em 59% (diminuição de 54 reações para cada 1.000 pacientes, de 71 a menos para 19 a menos, qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

1. WEINBLATT M. E. Head- to- head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*, 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 MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença que falharam aos MMCDs (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

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

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

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

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

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

**Resumo das evidências:** foi incluído um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, um estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), um estudo avaliou efeitos colaterais graves, um estudo avaliou infecções graves e um estudo avaliou a hepatotoxicidade. A terapia combinada tofacitinibe + MTX modificou a média do HAQ-DI (DM -0,06, IC95% -0,07 a -0,05, qualidade de evidência moderada), não modificou o risco do DAS-28 (RR 0,92, IC95% 0,42 a 2,03, qualidade de evidência baixa), não modificou o número de pacientes com ACR 20 (RR 1,09, IC95% 0,89 a 1,33, qualidade de evidência baixa), não alterou risco para os efeitos adversos graves (RR 1,43, IC95% 0,55 a 3,68, qualidade de evidência baixa), infecções graves (RR 2,00, IC95% 0,18 a 21,88, qualidade de evidência moderada) e hepatotoxicidade (RR 1,67, IC95% 0,49 a 5,67,

qualidade de evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

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

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

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

**Resumo das evidências:** foram incluídos um estudo que avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo que avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, ACR 50 e ACR 70, um estudo que avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), um que estudo avaliou efeitos colaterais graves, um que estudo 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 MMCDbio anti-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 MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

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

**Considerações terapêuticas:** a terapia tripla deve ser tentada antes dos MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade que falharam a monoterapia com MMCDs. No caso de terapia tripla, ela geralmente consiste em MTX + sulfasalazina + hidroxicloroquina, com a leflunomida podendo ser substituída em casos de intolerância, em especial ao MTX<sup>12,13</sup>. 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 adversos<sup>5</sup>.

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

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

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

**Recomendação 10:** 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 MMCDs (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

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

administração diferentes, sendo um a comparação de uso do abatacepte intravenoso versus infliximabe intravenoso e o outro abatacepte subcutâneo versus adalimumabe subcutâneo. Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Resumo das evidências:** dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28) em 6 meses e um em 12 meses, dois estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR 20 em 6 meses e um em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50 em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 70 em 12 meses, dois estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram infecções graves, dois estudos avaliaram hepatotoxicidade e um estudo avaliou neoplasias. Em comparação com tofacitinibe + MTX, MMCDbio anti-TNF + MTX não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 2,6 em 6 meses (RR 1,05, IC95% 0,74 a 1,48, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 1,17, IC95% 0,84 a 1,62, qualidade da evidência 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 MMCDbio anti-TNF + MTX ou MMCDbio não anti-TNF + MTX. O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento.

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

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

**Recomendação 13: 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 MMCDbio anti-TNF (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).**

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

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

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

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

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

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

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-centre randomised trial. *Arthritis Research & Therapy*, v. 17, p.134, 2015.

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

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

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

**Considerações terapêuticas:** nos pacientes com múltiplas falhas (pelo menos duas) a MMCDbio anti-TNF + MTX, pode-se substituir o MMCDbio anti-TNF por um medicamento com

mecanismo de ação diferente (por exemplo: MMCDbio não anti-TNF + MTX). O tofacitinibe é mais associado a herpes zóster. O tofacitinibe tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento, conforme discutido na recomendação 18.

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. *Arthritis Research & Therapy*, v. 17, p. 256-266, 2015

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

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

**Resumo das evidências:** dois estudos observacionais avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28), um estudo avaliou a boa resposta ao EULAR e um estudo avaliou o risco de infecções graves. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF diminuiu a média de DAS-28 (DM -0,3, IC95% -0,56 a -0,03, qualidade da evidência muito baixa), alterou o número de pacientes com boa resposta ao EULAR em 60% (RR 1,60, IC95% 1,23 a 2,10, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de infecções graves (RR 0,95, IC95% 0,77 a 1,17, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

1. JOHNSTON S.S. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 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 Rheum Dis*; v. 71, p. 1861–4, 2012.

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

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

**Resumo das evidências:** para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas de um estudo que incluiu pacientes que falharam ao uso de MMCD sintéticos, e não falha a terapia com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Resumo das evidências:** para a avaliação dessa questão, foram usadas evidências indiretas. Dois estudos avaliaram o Escore da atividade de doença (DAS-28) em 6 meses e um em 12 meses, dois estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR 20 em 6 meses e um em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 50 em 12 meses, um estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR 70 em 12 meses, dois estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), dois estudos avaliaram os efeitos adversos graves, dois estudos avaliaram infecções graves, dois estudos avaliaram hepatotoxicidade e um estudo avaliou neoplasias. Em comparação com tofacitinibe + MTX, MMCDbio anti-TNF + MTX não alterou o número de pacientes com DAS-28 < 2,6 em 6 meses (RR 1,05, IC95% 0,74 a 1,48, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 1.17, IC95% 0,84 a 1,62, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 20 em 6 meses (RR 0,96, IC95% 0,89 a 1,04, qualidade da evidência muito baixa) ou em 12 meses (RR 0,96, IC95% 0,88 a 1,06, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 50 (RR 0,96, IC95% 0,83 a 1,12, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR 70 (RR 0,89, IC95% 0,71 a 1,13, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a média do HAQ-DI (DM 0,04, IC95% -0,04 a 0,11, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 0,82, IC95% 0,52 a 1,31, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de infecções graves (RR 0,57, IC95% 0,23 a 1,44, qualidade da evidência muito baixa), não alterou o risco de hepatotoxicidade (RR 0,86, IC95% 0,54 a 1,36, qualidade da evidência muito baixa) e não alterou o risco de neoplasias (sem eventos em ambos os grupos, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

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

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

**Recomendação 21:** sugerimos usar tofacitinibe em vez de MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos



**MMCDBio anti-TNF e MMCDBio não anti-TNF (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).**

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

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

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

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

**Recomendação 22: 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 Rheum Dis*, v. 58, p. 713–8, 1999.

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

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

**Resumo da evidência:** um estudo avaliou o Escore da atividade de doença (DAS-28) com ponto de corte para remissão de < 1,6. A adição de glicocorticoide em baixas doses em longo prazo não

alterou o número de pacientes com DAS-28 < 1,6 (RR 1,31, IC95% 0,90 a 1,90, qualidade da evidência muito baixa). Mais detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência no final deste arquivo.

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

1. TODOERTI M. et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 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 Brasil<sup>14</sup>.

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

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

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

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

## 6 PERFIS DE EVIDÊNCIA

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

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

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
471 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Nenhum <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA	18/237 (7,6%)	30/234 (12,8%)	<b>RR 1,67</b> (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 amostra<sup>15</sup>.
- 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 2,4<sup>16</sup>.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra<sup>16</sup>.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra<sup>17</sup>.
- Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra<sup>17,15</sup>.

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

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

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%)	<b>RR 1,04</b> (0,69 para 1,57)	101 por 1.000	4 mais por 1.000 (31 menos para 58 mais)
<b>Infecções (tempo de seguimento: variação 3 meses para 6 meses)</b>											
797 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	59/523 (11,3%)	54/274 (19,7%)	<b>RR 1,03</b> (0,78 para 1,36)	113 por 1.000	3 mais por 1.000 (25 menos para 41 mais)
<b>Efeitos adversos gastrointestinais (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)</b>											
992 (4 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	119/621 (19,2%)	145/371 (39,1%)	<b>RR 1,48</b> (0,82 para 2,67)	192 por 1.000	92 mais por 1.000 (34 menos para 320 mais)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 2 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)</b>											
481 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave e	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	47/242 (19,4%)	31/239 (13,0%)	<b>RR 0,68</b> (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<sup>18,19</sup> (de Jong et al., 2014; Saunders et al., 2008) de três estudos incluídos não foram blindados.
- P= 74%.
- Apenas um estudo com tamanho amostral moderado (N = 162) incluído na análise.
- Estudo simples cego.
- Grande intervalo de confiança, que inclui danos potenciais e benefícios.

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

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

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
558 (3 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>e</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	9/283 (3,2%)	4/275 (1,5%)	<b>RR 0,52</b> (0,18 para 1,50)	32 por 1.000	15 menos por 1.000 (26 menos para 16 mais)
<b>Hipertensão</b>											
657 (3 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>e</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	21/332 (6,3%)	25/325 (7,7%)	<b>RR 2,04</b> (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)<sup>20,21</sup>.
- $I^2 = 86\%$ .
- Número insuficiente de estudos para avaliar risco de viés.
- Participantes e avaliadores não foram cegados nos dois ECRs que contribuíram para essa análise<sup>22-25</sup>.
- O tamanho total da amostra é pequeno, e o número total de eventos é  $< 300$ <sup>22,23,20,21</sup>.



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

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com terapia tripla MMCD	Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX		Risco com terapia tripla MMCD	Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX
<b>Melhora da resposta ACR 20 (atividade da doença AR)</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BAIXA	43/130 (33,1%)	51/128 (39,8%)	<b>RR 1,20</b> (0,87 para 1,67)	331 por 1.000	66 mais por 1.000 (43 menos para 222 mais)
<b>Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não Grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BAIXA	28/130 (21,5%)	38/128 (29,7%)	<b>RR 1,38</b> (0,90 para 2,10)	215 por 1.000	82 mais por 1.000 (22 menos para 237 mais)
<b>Melhora da resposta ACR 70 (atividade da doença AR)</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BAIXA	18/130 (13,8%)	21/128 (16,4%)	<b>RR 1,18</b> (0,66 para 2,12)	138 por 1.000	25 mais por 1.000 (47 menos para 155 mais)
<b>Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI = 5</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BAIXA	130	128	-	A média do escore Sharp; DMI = 5 foi 0	DM 3,23 menor (6,03 menor para 0,43 menor)
<b>Efeitos adversos graves</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/130 (0,8%)	2/128 (1,6%)	<b>RR 2,03</b> (0,19 para 22,12)	8 por 1.000	8 mais por 1.000 (6 menos para 162 mais)
<b>Infecções e infestações</b>											
419 (2 ECRs)	Grave <sup>a,d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BAIXA	24/213 (11,3%)	35/206 (17,0%)	<b>RR 1,54</b> (0,99 para 2,41)	113 por 1.000	61 mais por 1.000 (1 menos para 159 mais)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
<b>Hepatotoxicidade</b>											
258 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum <sup>c</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	2/130 (1,5%)	7/128 (5,5%)	<b>RR 3,55</b> (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 alocação<sup>26</sup>.
- O tamanho total da amostra é pequeno, e o número total de eventos é < 300 (*a threshold rule-of-thumb value*)<sup>26,27</sup>.
- Número insuficiente de estudos para avaliar o risco de viés.
- Não está claro se os participantes foram cegados<sup>27</sup>.

Nota: além das evidências acima, levamos em consideração uma metanálise em rede<sup>11</sup> 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
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	328	318	-	A média DAS-28 foi 0	DM 0,03 menor (0,25 menor para 0,19 maior)
<b>Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR; tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	151/328 (46,0%)	147/318 (46,2%)	<b>RR 1,00</b> (0,85 para 1,19)	460 por 1.000	0 menos por 1.000 (69 menos para 87 mais)
<b>Questionário de avaliação de saúde (HAQ); DMI = -0,375 (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	328	318	-	A média do HAQ foi 0	DM 0 (0,08 menor para 0,08 maior)
<b>Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI = 5 (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
579 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	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)
<b>Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	30/328 (9,1%)	32/318 (10,1%)	<b>RR 1,10</b> (0,69 para 1,77)	91 por 1.000	9 mais por 1.000 (28 menos para 70 mais)
<b>Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	9/328 (2,7%)	7/318 (2,2%)	<b>RR 0,78</b> (0,29 para 2,06)	27 por 1.000	6 menos por 1.000 (19 menos para 29 mais)
<b>Reações no local da injeção (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
646 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	30/328 (9,1%)	12/318 (3,8%)	<b>RR 0,41</b> (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
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média DAS-28 foi 0	DM 1,5 menor (1,8 menor para 1,1 menor)
<b>Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	45/162 (27,8%)	77/163 (47,2%)	<b>RR 0,59</b> (0,44 para 0,79)	278 por 1.000	114 menos por 1.000 (156 menos para 58 menos)
<b>Questionário de avaliação de saúde (HAQ)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	162	163	-	A média do HAQ foi 0	DM 0,2 menor (0,3 menor para 0)
<b>Efeitos adversos graves</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>A</sup>	Grave <sup>B</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	21/162 (13,0%)	23/162 (14,2%)	<b>RR 0,91</b> (0,53 para 1,58)	130 por 1.000	12 menos por 1.000 (61 menos para 75 mais)
<b>Infecções graves</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	7/162 (4,3%)	6/162 (3,7%)	<b>RR 1,17</b> (0,40 para 3,40)	43 por 1.000	7 mais por 1.000 (26 menos para 104 mais)
<b>Neoplasias</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/162 (0,6%)	1/162 (0,6%)	<b>RR 1,00</b> (0,06 para 15,85)	6 por 1.000	0 menos por 1.000 (6 menos para 92 mais)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 2,5 vezes o limite superior do valor normal)</b>											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	5/162 (3,1%)	11/162 (6,8%)	<b>RR 0,45</b> (0,16 para 1,28)	31 por 1.000	17 menos por 1.000 (26 menos para 9 mais)
<b>Colesterol</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/162 (1,2%)	2/162 (1,2%)	<b>RR 1,00</b> (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 estabelecida<sup>28</sup>.

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

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

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 MMCDbio anti-TNF + MTX	Risco com tofacitinibe oral + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Risco com tofacitinibe oral + MTX
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28 &lt; 2,6; tempo de seguimento: 6 meses; avaliado com: porcentagem de participantes que alcançam a remissão DAS-28)</b>											
355 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	12/178 (6,%)	11/177 (6,%)	<b>RR 0,92</b> (0,42 para 2,03)	67 por 1.000	5 menos por 1.000 (39 menos para 69 mais)
<b>Melhora da resposta ACR 20 (tempo de seguimento: 6 meses)</b>											
395 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	94/199 (47,2%)	101/196 (51,5%)	<b>RR 1,09</b> (0,89 para 1,33)	472 por 1.000	43 mais por 1.000 (52 menos para 156 mais)
<b>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)</b>											
378 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	190	188	-	A média do HAQ-DI foi 0	DM 0,06 menor (0,07 menor para 0,05 menor)
<b>Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	7/204 (3,4%)	10/204 (4,9%)	<b>RR 1,43</b> (0,55 para 3,68)	34 por 1.000	15 mais por 1.000 (15 menos para 92 mais)
<b>Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
408 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/204 (0,5%)	2/204 (1,0%)	<b>RR 2,00</b> (0,18 para 21,88)	5 por 1.000	5 mais por 1.000 (4 menos para 102 mais)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 12 meses)</b>											
28 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3/14 (21,4%)	5/14 (35,7%)	<b>RR 1,67</b> (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 estabelecida<sup>26</sup>.

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 amostral<sup>26</sup>.



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

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

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados					
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	<b>RR 0,36</b> (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)	
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 24 semanas)</b>												
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	<b>RR 0,36</b> (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 estabelecida<sup>29</sup>.  
b. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral<sup>29</sup>.

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

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

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

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

#### Explicações

- Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n = 353)<sup>30</sup>. 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.
- Scott et al. (2015)<sup>31</sup>: sem alocação sigilosa e cegamento apropriados.
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral<sup>30</sup> para todos os desfechos e para os desfechos efeitos adversos graves, infecções graves, efeitos adversos gastrointestinais e mortalidade<sup>31</sup>.
- Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n = 353)<sup>30</sup>. Depois de 24 semanas, os pacientes de cada grupo podiam trocar para o grupo oposto caso não tivessem obtido resposta terapêutica adequada. Os pacientes que trocaram de tratamento foram contabilizados no N de ambos os grupos para a análise de segurança. Os efeitos adversos foram atribuídos à terapia atual do paciente no momento da sua ocorrência, o que pode, incorretamente, atribuir efeitos adversos que aconteceram devido a terapia anterior.
- Alta heterogeneidade, I<sup>2</sup> = 83%<sup>30,31</sup>.

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

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

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

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

#### Explicações

- Contribuíram para essas análises dois ECRs, um duplo-cego<sup>32</sup> e um em que os pacientes não eram cegados<sup>33</sup>.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos.
- No estudo que contribuiu para essa análise, os pacientes não eram cegados<sup>33</sup>.
- Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos; taxa de eventos muito baixa.

**Questão 11.** Devemos usar MMCDbio anti-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?

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 MMCDbio anti-TNF		Risco com MMCDbio não anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio anti-TNF
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: 6 meses)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média do Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	<b>DM 1,4 maior</b> (1,2 maior para 1,6 maior)
<b>Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida); DMI = -0,375 (seguimento: 6 meses)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	163	162	-	A média do HAQ foi <b>0</b>	<b>DM 0,2 maior</b> (0,07 maior para 0,33 maior)
<b>Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 6 meses)</b>											
325 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	77/163 (47,2%)	45/162 (27,8%)	<b>RR 0,59</b> (0,44 para 0,79)	472 por 1.000	<b>194 menos por 1.000</b> (265 menos para 99 menos)
<b>Efeitos adversos graves (seguimento: 6 meses)</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	23/162 (14,2%)	21/162 (13,0%)	<b>RR 0,91</b> (0,53 para 1,58)	142 por 1.000	<b>13 menos por 1.000</b> (67 menos para 82 mais)
<b>Infecções graves (seguimento: 6 meses)</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	6/162 (3,7%)	7/162 (4,3%)	<b>RR 1,17</b> (0,40 para 3,40)	37 por 1.000	<b>6 mais por 1.000</b> (22 menos para 89 mais)
<b>Câncer (seguimento: 6 meses)</b>											
324 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/162 (0,6%)	1/162 (0,6%)	<b>RR 1,00</b> (0,06 para 15,85)	6 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (6 menos para 92 mais)

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

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

**Explicações**

a. Pequeno tamanho amostral.

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



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

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

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
1.140 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi <b>0</b>	<b>DM 0,04 maior</b> (0,04 menor para 0,11 maior)
<b>Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)</b>											
1.170 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	37/580 (6,4%)	31/590 (5,3%)	<b>RR 0,82</b> (0,52 para 1,31)	64 por 1.000	<b>11 menos por 1.000</b> (31 menos para 20 mais)
<b>Infecções graves (seguimento: 12 meses)</b>											
1.170 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/580 (2,1%)	7/590 (1,2%)	<b>RR 0,57</b> (0,23 para 1,44)	21 por 1.000	<b>9 menos por 1.000</b> (16 menos para 9 mais)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)</b>											
789 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	34/390 (8,7%)	30/399 (7,5%)	<b>RR 0,86</b> (0,54 para 1,36)	87 por 1.000	<b>12 menos por 1.000</b> (40 menos para 31 mais)
<b>Neoplasias</b>											
762 (1 ECR)	Grave <sup>c</sup>	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>f</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/376 (0,0%)	0/386 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (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)<sup>26</sup>. O estudo de Fleischmann et al. (2017)<sup>29</sup> 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)<sup>29</sup> 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 MMCDbio anti-TNF em vez de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDs?

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

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

- a. Apenas um estudo com pequeno tamanho de amostra e baixa taxa de eventos.
- b. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos. Taxa de eventos muito baixa.
- c. 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
<b>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)</b>											
1.079 (4 estudos observacionais) <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	511	568	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	DM <b>0,37 menor</b> (0,52 menor para 0,21 menor)
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) – ECR; DMI = -1,17 (seguimento: 13 meses)</b>											
292 (1 ECR) <sup>d</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	146	146	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	DM <b>0,38 menor</b> (0,69 menor para 0,08 menor)
<b>Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – Estudos observacionais; DMI = -0,375 (seguimento: 6 meses; escala de: 0 para 3)</b>											
47 (1 estudo observacional) <sup>g</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>i</sup>	Grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	21	26	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi <b>0</b>	DM <b>0,36 maior</b> (0,08 maior para 0,64 maior)
<b>Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – ECR; DMI = -0,375 (seguimento: 13 meses; escala de: 0 para 3)</b>											
292 (1 ECR) <sup>d</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	146	146	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi <b>0</b>	DM <b>0,02 menor</b> (0,13 menor para 0,09 maior)
<b>Efeitos adversos graves - Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)</b>											
1.111 (1 estudo observacional) <sup>j</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>k</sup>	Grave <sup>l</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	56/507 (11,0%)	82/604 (13,6%)	<b>RR 1,23</b> (0,89 para 1,69)	110 por 1.000	<b>25 mais por 1.000</b> (12 menos para 76 mais)
<b>Efeitos adversos graves - ECR (seguimento: 13 meses)</b>											

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
292 (1 ECR) <sup>d</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Grave <sup>l</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	8/146 (5,5%)	16/146 (11,0%)	<b>RR 2,00</b> (0,88 para 4,53)	55 por 1.000	<b>55 mais por 1.000</b> (7 menos para 193 mais)
<b>Reações infusionais/reações no local da injeção (seguimento: 6 meses)</b>											
1.227 (2 estudos observacionais) <sup>m</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Grave <sup>l</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	29/573 (5,1%)	67/654 (10,2%)	<b>RR 0,75</b> (0,04 para 13,86)	51 por 1.000	<b>13 menos por 1.000</b> (49 menos para 651 mais)
<b>Infecções graves – Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)</b>											
1.111 (1 estudo observacional) <sup>j</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>k</sup>	Grave <sup>l</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	9/507 (1,8%)	23/604 (3,8%)	<b>RR 2,15</b> (1,00 para 4,59)	18 por 1.000	<b>20 mais por 1.000</b> (0 menos para 64 mais)
<b>Infecções graves - ECR (seguimento: 13 meses)</b>											
292 (1 ECR) <sup>d</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Grave <sup>l</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	10/146 (6,8%)	7/146 (4,8%)	<b>RR 1,03</b> (0,22 para 4,78)	68 por 1.000	<b>2 mais por 1.000</b> (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)<sup>34</sup>; Wakabayashi et al. (2012)<sup>35</sup>; Finckh et al. (2007)<sup>36</sup>.

b. Alto risco de viés de confusão; medidas para ajustar para variáveis confundidoras não foram descritas em três estudos (Kekow et al., 2012<sup>34</sup>; Wakabayashi et al., 2012<sup>35</sup>; Finckh et al. 2007<sup>36</sup>).

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

d. Gottenberg et al. (2016)<sup>38</sup>.

e. Risco de viés grave devido ao não cegamento.

f. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: 65% no grupo MMCDbio não anti-TNF e 60% no grupo MMCDbio anti-TNF (Gottenberg et al. 2016<sup>38</sup>)

g. Kekow et al. (2012)<sup>34</sup>

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, 2012<sup>34</sup>).

j. Emery et al. (2014)<sup>37</sup>.

k. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente: aproximadamente 52% (Emery et al., 2014<sup>37</sup>).

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

m. Finckh et al. (2007)<sup>36</sup>; Emery et al. (2014)<sup>37</sup>.

**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
<b>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: 6 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)</b>											
1.740 (3 estudos observacionais) <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1.212	528	-	-	DMP <b>0,02 maior</b> (0,16 menor para 0,2 maior)
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: 12 meses)</b>											
195 (1 ECR) <sup>d</sup>	Grave <sup>e</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	102	93	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	DM <b>0,09 maior</b> (0,3 menor para 0,49 maior)
<b>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)</b>											
1.198 (3 estudos observacionais) <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>g</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	881	317	-	-	DMP <b>0,3 maior</b> (0,02 menor para 0,63 maior)
<b>Morte ou efeitos adversos graves</b>											
196 (1 estudo observacional) <sup>h</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Nenhuma morte ou efeito adverso grave foram relatados.				

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

#### Explicações

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

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

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF + MTX	Com MMCDbio não anti-TNF + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF + MTX
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: mediana 11 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)</b>											
108 (1 estudo observacional) <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	19	89	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	DM <b>0,35 maior</b> (0,1 menor para 0,8 maior)
<b>Infecções graves</b>											
5.334 (2 estudos observacionais) <sup>d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>e</sup>	Grave <sup>f</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	297/3.790 (7,8%)	116/1.544 (7,5%)	<b>RR 0,94</b> (0,76 para 1,15)	78 por 1.000	<b>5 menos por 1.000</b> (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)<sup>42</sup>.

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Finckh et al., 2010<sup>42</sup>).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (N = 108) (Finckh et al., 2010<sup>42</sup>).

d. Johnston et al. (2013)<sup>43</sup> e Harrold et al. (2015)<sup>44</sup>.

e. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013<sup>43</sup>).

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
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: mediana 11-12 meses)</b>											
513 (2 estudos observacionais)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	265	248	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	<b>DM 0,3 menor</b> (0,56 menor para 0,03 menor)
<b>Boa resposta ao critério EULAR (atividade da doença) (seguimento: 12 meses)</b>											
303 (1 estudo observacional)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	60/182 (33,0%)	64/121 (52,9%)	<b>RR 1,60</b> (1,23 para 2,10)	330 por 1.000	<b>198 mais por 1.000</b> (76 mais para 363 mais)
<b>Infecções graves (seguimento: 12 meses)</b>											
4.332 (1 estudo observacional)	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	283/3.053 (9,3%)	113/1.279 (8,8%)	<b>RR 0,95</b> (0,77 para 1,17)	93 por 1.000	<b>5 menos por 1.000</b> (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., 2012<sup>45</sup>).

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estava tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013<sup>43</sup>).

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

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

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

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)</b>											
407 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/204 (0,0%)	2/203 (1,0%)	<b>RR 5,02</b> (0,24 para 104,01)	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (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**

a. Essa questão foi indiretamente avaliada por um ECR comparando tofacitinibe + MTX com adalimumabe + MTX em pacientes que haviam falhado previamente à monoterapia com MTX, e não necessariamente com MMCDbio anti-TNF (Van vollenhoven et al., 2012<sup>26</sup>).

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., 2012<sup>26</sup>).

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

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

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/53 (0,0%)	0/49 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)</b>											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	<b>RR 0,36</b> (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	<b>12 menos por 1.000</b> (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: os pacientes randomizados haviam falhado à terapia com MMCD sintéticos, mas a falha a MMCDbio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012<sup>29</sup>).
- b. Pequeno tamanho amostral (Fleischman et al., 2012<sup>29</sup>).
- c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012<sup>29</sup>).
- d. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral e taxa de eventos muito baixa (Fleischmann et al., 2012<sup>29</sup>).

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

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

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
<b>Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI); DMI = -0,375 (seguimento: 3 meses)</b>											
1.140 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Grave <sup>f</sup>	Grave <sup>b</sup>	Grave <sup>e</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi <b>0</b>	<b>DM 0,04 maior</b> (0,04 menor para 0,11 maior)
<b>Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)</b>											
1.170 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	37/580 (6,4%)	31/590 (5,3%)	<b>RR 0,82</b> (0,52 para 1,31)	64 por 1.000	<b>11 menos por 1.000</b> (31 menos para 20 mais)
<b>Infecções graves (seguimento: 12 meses)</b>											
1.170 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/580 (2,1%)	7/590 (1,2%)	<b>RR 0,57</b> (0,23 para 1,44)	21 por 1.000	<b>9 menos por 1.000</b> (16 menos para 9 mais)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)</b>											
789 (2 ECRs)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	34/390 (8,7%)	30/399 (7,5%)	<b>RR 0,86</b> (0,54 para 1,36)	87 por 1.000	<b>12 menos por 1.000</b> (40 menos para 31 mais)
<b>Neoplasias</b>											
762 (1 ECR)	Grave <sup>d</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>e</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/376 (0,0%)	0/386 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (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)<sup>26</sup>. O estudo de Fleischmann et al. (2017)<sup>46</sup> 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)<sup>46</sup> 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 MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença que falharam à terapia aos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF?

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



Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/53 (0,0%)	0/49 (0,0%)	Não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
<b>Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)</b>											
102 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/53 (1,9%)	0/49 (0,0%)	<b>RR 0,36</b> (0,02 para 8,63)	19 por 1.000	<b>12 menos por 1.000</b> (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., 2012<sup>29</sup>).
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012<sup>29</sup>).
- Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral e taxa de eventos muito baixa (Fleischmann et al., 2012<sup>29</sup>).

**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
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17 (seguimento: variação 12 meses para 24 meses)</b>											
86 (2 ECRs) <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	38	48	-	A média do escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28) foi <b>0</b>	DM <b>0,37 menor</b> (0,89 menor para 0,15 maior)
<b>Questionário de avaliação em saúde (HAQ); DMI = -0,375 (seguimento: 12 meses)</b>											
115 (3 ECRs) <sup>c</sup>	Não grave	Grave <sup>f</sup>	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>g</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	52	63	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi <b>0</b>	DM <b>0,12 menor</b> (0,37 menor para 0,12 maior)
<b>Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)</b>											
26 (1 ECR) <sup>b</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	6/12 (50,0%)	12/14 (85,7%)	<b>RR 1,71</b> (0,94 para 3,14)	500 por 1.000	<b>355 mais por 1.000</b> (30 menos para 1.070 mais)
<b>Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)</b>											
26 (1 ECR) <sup>b</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	5/12 (41,7%)	9/14 (64,3%)	<b>RR 1,54</b> (0,71 para 3,35)	417 por 1.000	<b>225 mais por 1.000</b> (121 menos para 979 mais)
<b>Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)</b>											
26 (1 ECR) <sup>b</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	2/12 (16,7%)	8/14 (57,1%)	<b>RR 3,43</b> (0,89 para 13,15)	167 por 1.000	<b>405 mais por 1.000</b> (18 menos para 2.025 mais)
<b>Progressão radiográfica pelo escore de Larsen; DMI = 4,6; escala de 0 a 448</b>											
91 (1 ECR) <sup>b</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	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.				

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
<b>Efeitos adversos graves</b>											
89 (2 ECRs) <sup>a,b</sup>	Grave <sup>h</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Muito grave <sup>d</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3/40 (7,5%)	7/49 (14,3%)	<b>RR 2,05</b> (0,49 para 8,51)	75 por 1.000	<b>79 mais por 1.000</b> (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)<sup>47</sup>

b. Durez et al. (2007)<sup>48</sup>

c. Evidência indireta: os pacientes randomizados tinham AR recente e não estabelecida com surto agudo (Durez et al., 2007<sup>48</sup>; Choy et al., 2005<sup>47</sup>).

d. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito, com tamanho amostral muito pequeno (Durez et al., 2007<sup>48</sup>; Choy et al., 2005<sup>47</sup>).

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

f. Alta heterogeneidade ( $I^2 = 54\%$ ) (Durez et al., 2007<sup>48</sup>; Choy et al., 2005<sup>47</sup>; Ciconelli et al., 1996<sup>49</sup>).

g. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao tamanho amostral muito pequeno (Durez et al., 2007<sup>48</sup>; Choy et al., 2005<sup>47</sup>; Ciconelli et al., 1996<sup>49</sup>).

h. Durez et al. (2007)<sup>48</sup> 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
<b>Escore (ou pontuação) da atividade de doença (DAS-28); DMI = -1,17</b>											
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 <b>0</b>	<b>DM 0,49 menor</b> (0,73 menor para 0,35 menor)
<b>Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 3 meses)</b>											
348 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	36/119 (30,3%)	111/229 (48,5%)	<b>RR 1,59</b> (1,17 para 2,15)	303 por 1.000	<b>178 mais por 1.000</b> (51 mais para 348 mais)
<b>Questionário de avaliação em saúde (HAQ); DMI = -0,375</b>											
486 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	179	307	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi <b>0</b>	<b>DM 0,32 menor</b> (0,36 menor para 0,29 menor)
<b>SF-36 (Componente físico) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)</b>											
348 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	119	229	-	A média do componente físico do SF-36 foi <b>0</b>	<b>DM 2,4 maior</b> (0,74 maior para 4,06 maior)
<b>SF-36 (Componente mental) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)</b>											
348 (1 ECR)	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	119	229	-	A média SF-36 do componente mental do SF-36 foi <b>0</b>	<b>DM 1 maior</b> (0,94 menor para 2,94 maior)
<b>Efeitos adversos graves (seguimento: 3 meses)</b>											
410 (2 ECRs)	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	4/145 (2,8%)	6/265 (2,3%)	<b>RR 0,87</b> (0,13 para 5,93)	28 por 1.000	<b>4 menos por 1.000</b> (24 menos para 136 mais)

Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
<b>Efeitos adversos cardiovasculares (hipotensão) (seguimento: 3-24 meses)</b>											
410 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/145 (1,4%)	9/265 (3,4%)	<b>RR 2,81</b> (0,62 para 12,69)	14 por 1.000	<b>25 mais por 1.000</b> (5 menos para 161 mais)
<b>Osteoporose</b>											
91 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/43 (0,0%)	2/48 (4,2%)	<b>RR 4,49</b> (0,22 para 90,99)	<b>Baixo risco</b>	
										0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (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., 2013<sup>50</sup>).

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 MMCDbio anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença?

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

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

**Explicações**

a. Todoerti et al. (2010)<sup>25</sup> 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., 2010<sup>25</sup>).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral (Todoerti et al., 2010<sup>25</sup>).

## 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, Etzeandia 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, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:1-25.
6. Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, Alemadi S, Alnagbi KA, Badsha H, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolpment. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:183.
7. Grading of Recommendations Assessment D and Evaluation (GRADE). 2000 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.
8. GRADEpro GDT [homepage na Internet]. 2015 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <https://grade.org/>.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777.
12. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016;75:75-83.
13. Markusse IM, de Vries-Bouwstra JK, Han KH, van der Lubbe PA, Schouffoer AA, Kerstens PJ, et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:430.
14. Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, Albuquerque C, Amorim R, Giorgi R, Radominski S, et al. Rheumatoid arthritis in brazil - the "real" study: a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1160-1.
15. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
16. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
17. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
18. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1331-9.

19. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1310-17.
20. Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2014;62:673-76.
21. Fedorenko E, Lukina G, Sigidin Y. A8.3 Remission as the main target of therapy in early rheumatoid arthritis (RA) patients: comparative efficacy of four treatment regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 1).
22. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Westhovens R, Verschueren P. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice. *Clin Rheumatol* 2014;33:125-30.
23. Verschueren P, De Cock D, 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 Corona 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, Nzeuseu 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.