CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide

protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

2019 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

http://conitec.gov.br

CONTEXTO

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

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

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

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

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM n° 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão

periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

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

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

Conforme o Decreto n° 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 75ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto.

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 75.ª reunião do plenário, realizada nos dias 13 e 14 de março de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA ARTRITE REUMATOIDE

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida. Causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso[1]. Além das manifestações articulares, a AR pode cursar com alterações de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida, sendo esse aumento de mortalidade consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias[2]. As consequências da AR são piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos para a sociedade[3-7].

A AR é mais frequente em mulheres e na faixa etária de 30 a 50 anos, com pico de incidência na quinta década de vida[8]. Todavia, o histórico familiar de AR aumenta o risco de desenvolvimento da doença de 3 a 5 vezes[9]**.** 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 imune[10].

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[11]. No Brasil, estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46%[6]. Nas duas últimas décadas, avanços significativos em estudos a nível molecular ou celular têm elucidado o processo inflamatório da AR, como a identificação de citocinas que direcionam a inflamação sinovial crônica (por exemplo, TNF-α, IL-1 e IL-6). Consequentemente, inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm demonstrado maior efetividade que tratamentos anteriores[12].

Além disso, avanços no diagnóstico e monitoramento da atividade da doença favoreceram a identificação precoce e o tratamento oportuno nas fases iniciais da doença, reduzindo a destruição articular e melhorando desfechos[13,14]. Na prática clínica, a estratégia de tratamento visando principalmente a remissão ou baixa atividade da doença

em pacientes com AR de início recente (menos de 6 meses de sintomas) tem melhorado significativamente os desfechos da AR[15].

O objetivo deste Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) é sistematizar as estratégias de identificação e tratamento oportuno de AR, no contexto do SUS, com medicamentos eficazes, seguros e custo-efetivos para prevenir incapacidade e perda de qualidade de vida e promover a reinserção social dos pacientes afastados das suas atividades.

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

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

3.0 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1 Critérios de inclusão da população

Serão incluídos neste PCDT pacientes maiores de 16 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de Artrite Reumatoide, seja em forma de início recente ou estabelecida, independentemente da atividade da doença.

3.1 Critérios de exclusão da população

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta a algum dos tratamentos farmacológicos propostos, sem indicação para a faixa

etária ou condição clínica, conforme "item 8. Fármacos e esquema de administração", seção contraindicações para cada medicamento usado para tratamento da AR.

4.0 METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde[16], que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)[17,18].

A metodologia GRADE Adolopment[18] foi utilizada para realizar a adaptação da Diretriz do *American College of Reumathology* ao contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro [19]. 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; hepatotoxicidade.

Os estudos selecionados foram sumarizados em tabelas de evidências na plataforma GRADEpro[20]. A partir disso, o grupo desenvolvedor do PCDT, composto por metodologistas e especialistas no tema, elaborou recomendações a favor ou contra cada intervenção. Uma descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontram-se no Anexo I deste documento (seção "Metodologia para elaboração desta diretriz").

5.0 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE

O diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares. Dentre estes devemos considerar o tempo de evolução da artrite, a presença de auto anticorpos (quando disponível), a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem. Nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico confirma o diagnóstico. Critérios de classificação como ACR 1987 e 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 clínica. É composto por 7 critérios: rigidez matinal, artrite de 3 ou mais áreas articulares, artrite de mãos, simétricas, nódulos reumatoides e fator reumatoide positivo[21]. A presença de 4 ou mais critérios por um período maior ou igual a 6 semanas é sugestivo de AR. Contudo, os critérios de 1987 vinham sendo criticados pela falta de sensibilidade nas fases iniciais da doença, retardando o início de tratamento em momento oportuno. Ou seja, parcela dos pacientes com AR possuía menos de 4 critérios presentes, frequentemente tendo tratamento postergado. Dessa forma, em 2010 foram publicados novos critérios de classificação (Tabela 1).

Os critérios do ACR/EULAR de 2010 (Tabela 1) se baseiam em um sistema de pontuação através de um escore de soma direta. As manifestações são divididas em quatro domínios: envolvimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. A contagem de articulações acometidas pode utilizar métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética), em caso de dúvida. Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente como tendo AR. Cabe ressaltar que os novos critérios 2010 não são diagnósticos, e sim classificatórios. Foi desenvolvido com o objetivo de definir populações homogêneas para finalidade de estudo, contudo podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico na clínica. Comparado com os critérios do ACR de 1987, essa classificação aumenta a sensibilidade do diagnóstico e permite identificar os casos mais precocemente. 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), baseados 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 com AR, eles devem ser reavaliados e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo. O diagnóstico diferencial varia em apresentações diferentes dos pacientes, mas devem incluir lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota. Caso permaneça incerteza diagnóstica, um reumatologista deve ser consultado.

Tabela 1. Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de AR[22]

Envolvimento articular[#]	Pontuação
1 grande articulação**	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)[##]	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações(pelo menos uma pequena articulação)[&]	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)[&&]	
FR e anti-CCP	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)[++]	
VHS e PCR NORMAIS	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas <6 semanas[%]	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

[#]Envolvimento articular refere-se a qualquer aumento de volume ou dor ao exame articular que pode ser confirmado por evidência de sinovite no exame por imagem. Interfalangeanas distais, 1as carpo-metacarpiana e 1as metatarso-falangeana são excluídas da avaliação. As categorias de distribuição articular são classificadas de acordo com a localização e número de articulações envolvidas, com posicionamento na mais alta categoria baseada no padrão de envolvimento articular.
**Grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos
[##] Pequenas articulações: metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, 2as- 5as metatarsofalangeanas, interfalangeanas dos polegares e punhos.
[&] Nesta 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, acrômio-clavicular, esterno-clavicular, etc.).
[&&]Teste negativo refere-se a valores de UI menores ou iguais ao limite superior da normalidade (LSN) do laboratório e teste. Testes positivos baixos referem-se a valores de UI maiores que o LSN e ≤ 3 vezes o LSN para o laboratório e teste. Testes positivos altos referem-se 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 resultado positivo como sendo de baixos títulos de fator reumatoide. Anti-CCP: anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico.
[++]Normal/anormal de acordo com os padrões do laboratório; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.
[%]Duração dos sintomas deve ser baseada no relato de sinais e sintomas pelo paciente (dor, aumento de volume) das articulações envolvidas clinicamente na avaliação, independentemente do tratamento.
ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism.

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 IFP e flexão das interfalangianas distais - IFD),

deformidades em “botoeira” (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), “mãos em dorso de camelo” (aumento de volume do punho e das articulações 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 metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD), “dedos em crista de galo” (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado)[23]. O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se 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 esfincteriano, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular[24,25]. As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perfurante, entre outras) correlacionam-se com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença[24].

Exames complementares

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e detecção de anticorpos contra 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 reservado para casos em que o FR seja negativo.

Os exames de imagem são complementares ao diagnóstico e monitoramento da atividade da AR. Radiografias têm baixo custo e são acessíveis, com razoável nível de reprodutibilidade. Além disso, existem métodos de avaliação e pontuação de alterações radiográficas que permitem avaliações longitudinais. As desvantagens das radiografias

são radiação ionizante e falta de sensibilidade para identificar inflamação de partes moles e alterações ósseas iniciais da AR[26,27].

A ressonância magnética é mais sensível que o exame clínico e a radiografia para detectar alterações inflamatórias e destruição articular nas fases iniciais da AR. Contribui para a avaliação de todas as estruturas envolvidas 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[26].

O ultrassom apresenta excelente resolução para tecidos moles, permitindo 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 tem penetração óssea, algumas áreas não podem ser avaliadas. Os resultados são altamente dependentes do operador (treinamento e habilidades)[28].

Diagnóstico diferencial da doença

Uma série de patologias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de artrite reumatoide. Entre elas podemos citar poliartrites, a osteoartrose, a fibromialgia, algumas doenças sistêmicas auto-imunes e outras doenças sistêmicas que podem apresentar dores articulares.

Pacientes com poliartrite há menos de 6 semanas deve-se considerar possibilidade de infecção viral, particularmente se houver febre e exantema. Os vírus mais comumente associados à poliartrite são parvovírus B19, rubéola, HIV, vírus das hepatites B e C. Síndrome de Sjögren e lúpus podem ser confundidos com AR, especialmente se houver fator reumatoide positivo. Em pacientes idosos que apresentam poliartrite deve ser considerado diagnóstico de polimialgia reumática ou manifestação paraneoplásica [29].

Fatores prognósticos

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais da AR estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, fator reumatoide (FR) ou anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) em títulos elevados, níveis elevados de proteína C reativa ou 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 epítopo compartilhado, este um exame não utilizado na rotina assistencial[23]. A presença desses fatores pode requer acompanhamento e reavaliação mais frequentes.

Classificação da atividade da doença

A AR pode ser classificada quanto a sua atividade de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Avaliação da atividade da doença é fundamental uma vez que direciona o manejo e define o sucesso do tratamento. A atividade é classificada em quatro níveis: alta, moderada, leve e remissão. O objetivo terapêutico é atingir nível leve de atividade ou, preferencialmente, remissão da doença.

Uma comissão conjunta da ACR e EULAR definiu remissão da AR como número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, níveis da proteína C reativa (mg/dL) e avaliação global do paciente ≤1 cada; ou DAS Simplificado ≤3.3, 1 de 6 medidas de atividade da doença aprovadas pela ACR[19].

Há diferentes instrumentos para classificação da atividade da doença, sendo os mais utilizados o SDAI (*Simplified Disease Activity Index),* CDAI *(Clinical Disease Activity Index)* e DAS-28 (*Disease Activity Score 28).* A avaliação da atividade deve ser realizada preferencialmente em todas as consultas com pacientes com artrite reumatoide. Esses três instrumentos são validados internacionalmente empregados. A escolha fica a critério do profissional da saúde, devendo utilizar o mesmo para permitir comparabilidade dos resultados. Os pontos de corte para definição da atividade estão apresentados na tabela 2. Os instrumentos estão apresentados em detalhes no anexo II.

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 anexo II.

Tabela 2. Escores utilizados para avaliação da atividade da doença

Índice	**Estado da atividade da doença**	**Pontos de corte**
SDAI	Remissão	≤ 3,3 e >3,3
	Baixa	≤ 11 e > 11
	Moderada	≤26 e > 26
	Alta	>40
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	≤ 10
	Moderada	>10 e ≤22
	Alta	>22
DAS-28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	≤ 2,6 e ≤ 3,2
	Moderada	>2,6 e ≤ 5,1
	Alta	>5,1

SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações). Fonte: [30], [31].

6.0 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As estratégias terapêuticas deste PCDT estão alinhadas com a Portaria de AR[32]. e com a Diretriz de artrite reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia[33]. Em qualquer das linhas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, independentemente da fase da doença, o paciente deve preferencialmente ser acompanhado por equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo e nutricionista), com suporte de médico reumatologista, se disponível. Deve receber orientações para melhorar hábitos de vida (cessar tabagismo, reduzir ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir peso, incentivar atividade física). Obter tratamento e monitoração das comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e

osteoporose). A cobertura vacinal deve ser atualizada. Orientar o uso de meios contraceptivos nos pacientes em fase reprodutiva candidatos a usar MMCD.

Usar estratégia com meta terapêutica (*treat to target*) é recomendada em pacientes com AR, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento por meta terapêutica é estabelecer uma meta para os sintomas, levando em consideração decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde, podendo ser repactuada ao longo do seguimento. O paciente deve expressar suas preferências (ex.: 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, condições de armazenamento (ex.: refrigeração x via oral), disponibilidade de centros de infusão e educação do paciente.

O objetivo do tratamento geralmente é a remissão da atividade da doença, sendo aceitável baixa atividade em casos selecionados. 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).

PRIMEIRA LINHA

(MMCDSC – METOTREXATO, LEFLUNOMIDA, SULFASSALAZINA E HIDROXICLOROQUINA)

O MTX deve ser a primeira escolha terapêutica. Em casos de intolerância ao MTX oral, tentar dividir a administração por via oral ou empregar MTX injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente leflunomida(LEF) ou sulfassalazina (SSZ), sendo terapia isolada com hidroxicloroquina (HCQ) pouco efetiva. O MTX está associado a alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal podendo levar a descontinuação do tratamento em aproximadamente 30% doss casos. Para diminuir o risco de toxicidade deve-se fazer uso de ácido fólico sendo sugerida a dose 5 mg, 1x por semana em 36 horas após o tratamento com MTX. A hidroxicloroquina deve ser utilizada em vez da cloroquina, uma vez que possue melhor perfil de eficácia e segurança.

Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, persistência da atividade de doença (de acordo com meta terapêutica) após 3 meses de tratamento otimizado (doses

plenas), recomenda-se a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDsc. As associações de MMCDsc mais comumente recomendadas são MTX ou LEF com HCQ e/ou SSZ. O uso de MMCDbio na primeira linha de tratamento medicamentoso de AR não é recomendado neste Protocolo.

SEGUNDA LINHA

MMCDBIO - ABATACEPTE, ADALIMUMABE, CERTOLIZUMABE PEGOL, ETANERCEPTE, GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, RITUXIMABE, TOCILIZUMABE OU TOFACITINIBE)

Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira linha por no mínimo três meses cada um, e havendo persistência da atividade da doença conforme um ICAD, recomenda-se o uso de um MMCDbio. Este deve ser utilizado em associação ao MTX, exceto no caso de contraindicação; nesses casos a associação com outro MMCDsc (leflunimida, sulfassalazina, hidroxicloroquina) pode ser considerada. Os MMCDbio que podem ser utilizados são os 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 todas as MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe. Esses medicamentos possuem perfis de eficácia e segurança semelhante, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente as 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. Em casos selecionados, como na impossibilidade do uso ou armazenamento adequado de MMCDbio, o Tofacitinibe é uma alternativa válida, tendo como vantagens a possibilidade de ser utilizado por via oral e não necessitar refrigeração para armazenamento. O Tofacitinibe possui perfil de efetividade semelhante aos MMCDbio, contudo, possui menor experiência de uso e o seu perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, motivo pelo qual o presente protocolo coloca como preferencial o uso de MMCDbio.

TERCEIRA LINHA - FALHA TERAPÊUTICA OU TOXICIDADE INACEITÁVEL AO(S) MEDICAMENTO(S) DA SEGUNDA LINHA

Após pelo menos 3 meses de terapia com MMCDbio (combinada com MMCDsc ou monoterapia), e havendo persistência da atividade da doença conforme um ICAD, um

esquema com outro MMCDbio deve ser usado (anti-TNF-ou não anti-TNF)-ou Tofacitinibe. Se possível, esses medicamentos devem ser associados a um MMCDsc (preferencialmente MTX).

USO DE IMUNOSSUPRESSORES

Historicamente vinham sendo utilizados imunossupressores como azatioprina e ciclosporina no tratamento de manutenção da artrite reumatoide. Esses medicamentos são efetivos na modificação do curso natural da doença, contudo estão associados a importante incidência de eventos adversos, em especial devido a imunossupressão. Com o advento dos MMCDbio, os imunossupressores têm perdido espaço na abordagem terapêutica da artrite reumatoide, uma vez que esses possuem melhor perfil de eficácia e segurança comparado aos imunossupressores. Esses medicamentos continuam disponíveis no SUS para uso em pacientes com AR, contudo sugerimos que pacientes em uso desses medicamentos tenham sua terapia reavaliada com reumatologista.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Em qualquer das linhas discriminadas para o tratamento dos pacientes com AR, glicocorticoides e/ou AINEs podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível.

Os AINEs disponíveis no SUS são o ibuprofeno e naproxeno. O uso crônico desses medicamentos indica que a atividade da AR não está adequadamente controlada com os MMCDsc e/ou MMCDbio, devendo o tratamento ser revisto. Esses medicamentos estão associados a sintomas do trato gastrointestinal, incluindo náuseas, gastrite, dispepsia, podendo ocorrer hemorragia digestiva com seu uso prolongado. Seu uso deve ser reservado para alivio sintomático enquanto espera-se efeitos dos MMCDsc e/ou MMCDbio. Ambos possuem perfil de eficácia e segurança semelhante, com a vantagem do naproxeno possuir meia via mais longa, permitindo uma posologia mais conveniente [34].

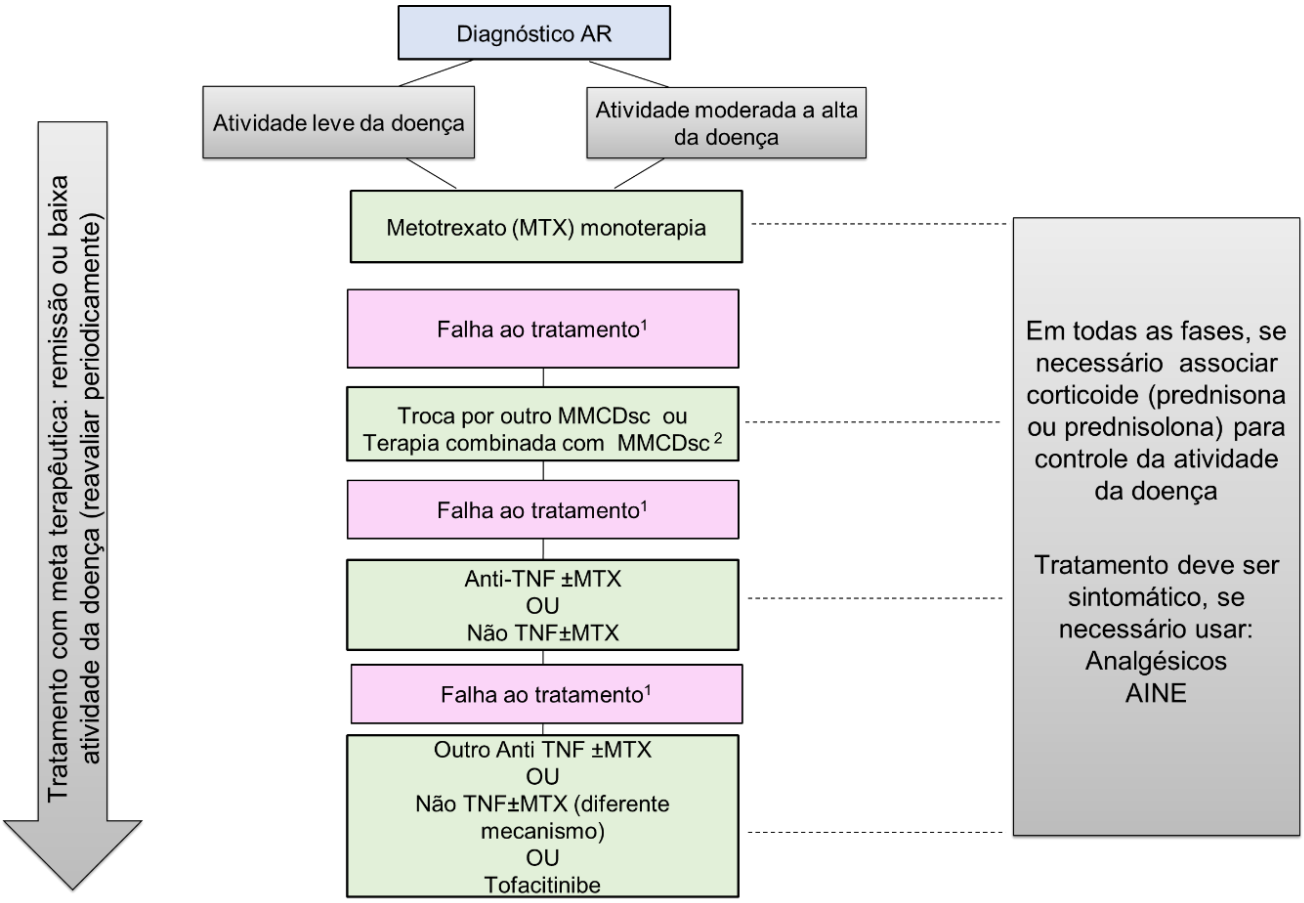
Em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade, durante o tratamento, antiinflamatórios não esteroides e glicocorticoides em baixas doses (≤10 mg/dia) por curtos períodos de tempo (< 3 meses) como “ponte” para início do efeito da MMCDsc podem ser empregados. Sugerimos não adicionar glicocorticoides por longos períodos aos MMCDsc. Quanto ao uso de glicorticoides, tanto prednisona quanto a

prednisolona estão disponíveis no SUS e podem ser utilizados. Geralmente se utiliza prednisona, pela sua apresentação em forma de comprimidos. A prednisolona está disponível em solução oral, e é preferível em 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, glicocorticoides podem ser empregados na menor dose e no menor período de tempo possíveis, devido ao risco de efeitos adversos. O uso de corticoide em baixas doses em período prolongado em situações nas quais o paciente permanece sintomático durante fase de ajuste do MMCD estaria indicado em casos particulares por decisão compartilhada entre médico e paciente. Sugerimos não adicionar glicocorticoides em altas doses, exceto em manifestações extra-articulares que levam a risco de vida ou perda de função/órgão (ex.: vasculite, neurite, pneumonite). Nesses casos, é necessário a atenção hospitalar especializada, com o tratamento geralmente sendo realizado com pulsoterapia com metilprednisolona por via intravenosa; em alguns casos pode ser necessária a individualização de terapia, com o uso de imunossupressores como, por exemplo, ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina.

O algoritmo de decisão terapêutica, conforme recomendações, está apresentada na Figura 1. Detalhes adicionais sobre as recomendações, assim como seu nível de evidência, grau de recomendação e referências utilizadas, encontram-se no Anexo.

Figura 1. Algoritmo de decisão terapêutica para tratamento de AR

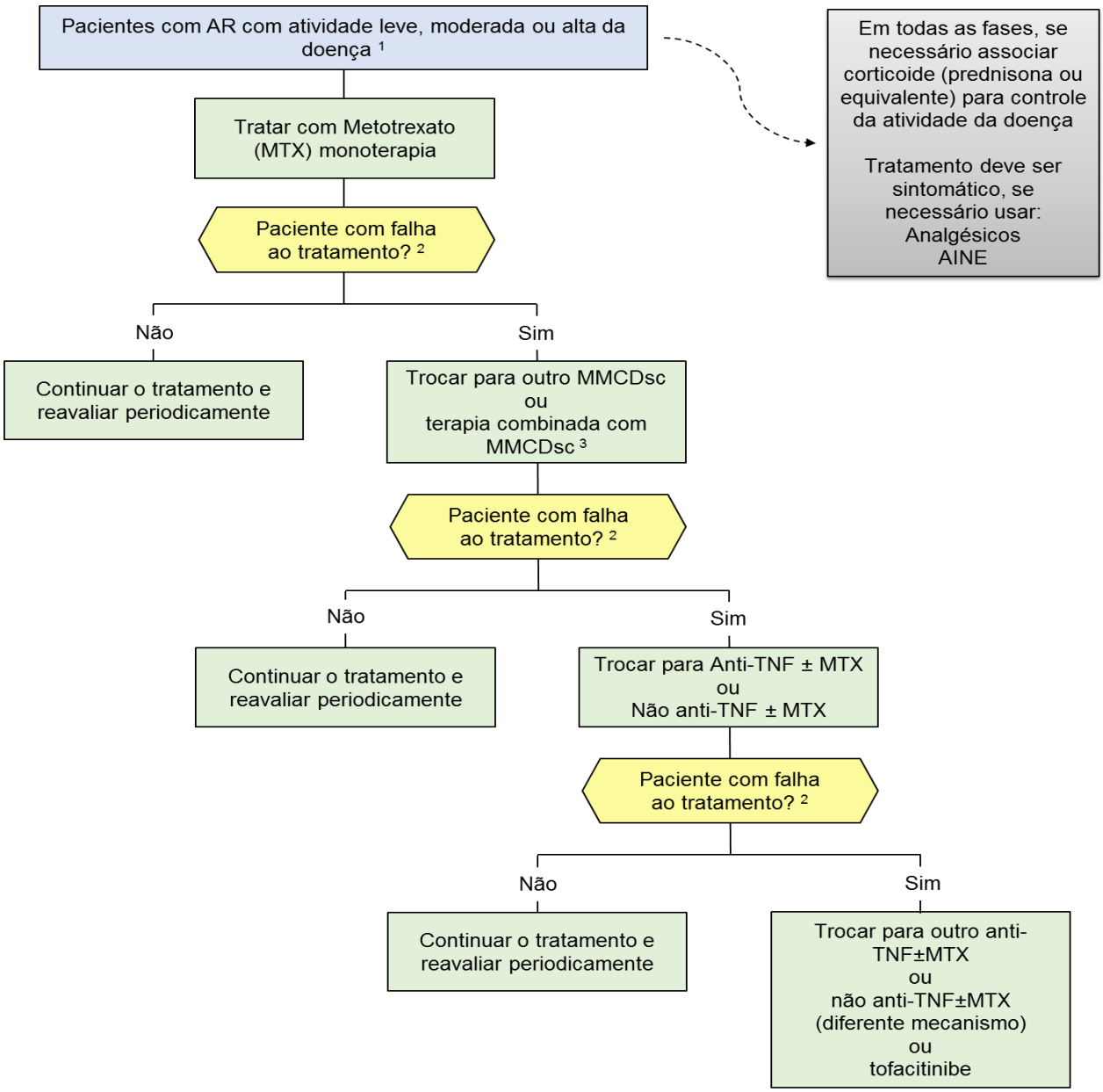


[1] A falha ao tratamento pode se dar por eventos adversos ou ausência de eficácia (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar eficácia deve aguardar pelo menos 3 meses de tratamento com esquema vigente, não devendo ser trocada de linha terapêutica em intervalo de tempo inferior.

[2] Considerar 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

7.0 FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Figura 2. Fluxograma para tratamento de AR



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

[2] A falha ao tratamento pode se dar por eventos adversos ou ausência de eficácia (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar eficácia deve aguardar pelo menos 3 meses de tratamento com esquema vigente, não devendo ser trocada de linha terapêutica em intervalo de tempo inferior.

[3] Considerar 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.

8.0 FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Os medicamentos disponibilizados para o tratamento da Artrite reumatoide no âmbito do SUS são:

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

- ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg; suspensão oral de 50 mg/mL.
- naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg.

Glicocorticoides

- metilprednisolona pó para solução injetável 500mg
- 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 2mL) 25mg/ml.
- sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- sulfato de hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.
- difosfato de cloroquina: comprimidos 150 mg.

Medicamentos modificadores do curso da doença - imunobiológicos

- adalimumabe: solução injetável 40 mg.
- certolizumabe pegol: solução injetável 200 mg.
- etanercepte: solução injetável 25 e 50 mg.
- infliximabe: pó para solução injetável 100 mg/10mL.
- golimumabe: solução injetável 50 mg.
- abatacepte: pó para solução injetável 250mg e solução injetável 125 mg/mL.
- rituximabe: solução injetável (frasco com 50mL) 10mg/mL.
- tocilizumabe: solução injetável (frasco com 4mL) 20mg/mL.

Medicamentos modificadores do curso da doença - Inibidores da 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 apresenta os medicamentos e os esquemas de administração utilizados no tratamento da AR.

Tabela 3. Descrição dos medicamentos

Classe	**Medicamento**	**Via de administração**	**Posologia**
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)	Metotrexato (MTX)	VO, SC ou IM	7,5 – 25mg, 1x/semana
	Hidroxicloroquina	VO	400mg, 1x/dia
	Sulfassalazina	VO	500mg, 1-3g/dia
	Leflunomida	VO	20mg, 1x/dia
Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)	Adalimumabe	SC	40mg a cada 2 semanas
	Certolizumabe pegol	SC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas.
	Etanercepte	SC	50mg, 1x/semana
	Golimumabe	SC	50mg, 1x/ a cada 4 semanas
	Infliximabe	IV	3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6. Após manter a mesma dose a cada 8 semanas
Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	Rituximabe	IV	1000mg 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.

			Após manter a mesma dose 1x/a cada 4 semanas. SC:125 mg 1x/semana
Inibidores da JAK	Tofacitinibe	VO	5mg, 2x/dia
Imunossupressores	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 2,5 mg/kg/dia (dose máxima).
	Ciclofosfamida	IV	600mg/m2 em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses
	Ciclosporina	VO	Iniciar com 2,5mg/kg/dia em duas administrações e aumentar a 0,5 – 0,75mg/kg/dia a cada dois ou três meses. Em caso de falha terapêutica aumentar até 4mg/kg/dia
Glicocorticoides	Prednisona	VO	Alta dose: >10mg/dia Baixa dose: ≤ 10mg/dia
	Prednisolona	VO	solução oral de 1 e 3 mg/ml
AINEs	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x dia (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3 x dia.

*ou fármacos equivalentes

**conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD

Tabela 4. Descrição das categorias dos medicamentos

Categoria de medicações	Descrições
MMCDsc	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais incluindo hidroxicloroquina, cloroquina, leflunomida, metrotrexato ou sulfassalazina não inclui tofacitinibe, que será considerado separadamente.
Monoterapia MMCDsc	Frequentemente definido com o uso de monoterapia MTX, mas também pode ser LEF, SSZ ou HCQ.
Terapia combinada dupla MMCDsc	MTX+HCQ, MTX+SSZ, SSZ+HCQ, ou combinações com LEF (LEF + HCQ, LEF + SSZ)
Terapia combinada tripla MMCDsc	MTX+SSZ+HCQ.
Terapia combinada com MMCDsc	Terapia dupla ou tripla com MMCDsc convencionais
Tofacitinibe (MMCDsae)	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específicos.
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	≤ 10mg/dia de predinisona (ou equivalente).
Glicocorticoides orais 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
Glicocorticoides intravenosa	Metilprednisolona

Imunossupressores	Azotioprina, ciclosporina e ciclofosmamida
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) incluindo naproxeno e ibuprofeno
Analgésicos	Paracetamol e dipirona

Legenda: HCQ=hidroxicloroquina; LEF=leflunomida; MTX=metotrexato; SSZ= sulfassalazina; TNF= fator de necrose tumoral.

Contraindicações para cada medicamento usado para tratamento da AR

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

Naproxeno e Ibuprofeno: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; sangramento gastrointestinal não controlado; elevação de transaminases/aminotransferases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Metotrexato: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Sulfassalazina: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; porfiria; tuberculose sem tratamento; hepatites B ou C agudas; artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.

Leflunomida: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da

normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

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

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

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

Ciclosporina: Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica ameaçadora à vida, infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas ou hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.

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 zoster ativa, hepatites B ou C agudas ou cistite hemorrágica.

Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, 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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas; neoplasias nos últimos 5 anos; insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV; doença neurológica desmielinizante, esclerose múltipla, gestação e amamentação.

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

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 zoster ativa; leucoencefalopatia multifocal progressiva; hepatites B ou C agudas, gestação e amamentação.

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

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 zoster ativa; hepatites B ou C agudas, gestação e amamentação

9.0 MONITORIZAÇÃO

Idealmente o tratamento do paciente com AR deve ser multidisciplinar, incluindo promoção da saúde, controle de comorbidades e imunizações. 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 inseridos em serviços de atenção especializada devem realizar acompanhamento na APS, sendo esta co-responsável pelo seu manejo.

Antes do início do uso de MMCD, deve-se pesquisar 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, com objetivo de adequado planejamento terapêutico. Os exames que devem ser solicitados são: hemograma, transaminases, creatinina,

velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, sorologias para hepatites B e C, HIV, radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD - purified protein derivative)[35].

O tratamento para tuberculose latente (quimioprofilaxia) é indicado para pacientes com teste tuberculínico ≥ 5mm, positividade ao IGRA (interferon- gamma release assays), alterações radiográficas compatíveis com tuberculose (Tb) prévia ou contato próximo com caso de Tb. Após a exclusão de tuberculose doença, a quimioprofilaxia deve ser feita com isoniazida 5-10mg/kg/dia (máximo de 300mg/dia) por 6 meses. A quimioprofilaxia deve seguir as recomendações do Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil [36] .

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR[37]. Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados a intervalos menores (01 a 03 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de anos de evolução), intervalos maiores podem ser considerados (06 a 12 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para 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 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 MMCDsc. Dessa forma, sugere-se a realização de hemograma, creatinina sérica e transaminases conforme sugerido na tabela 5, devendo ser mais frequente no início do tratamento, onde ocorrem a maioria dos eventos adversos. Pacientes que usarão MMCDbio ou tofacitinibe devem ser avaliados para a presença de infecções graves ativas, insuficiência cardíaca moderada ou grave, esclerose múltipla, neurite óptica, hipersensibilidade prévia a MMCDbio, malignidade ou linfoma, imunodeficiência adquirida ou congênita. Contudo a presença dessas comorbidades não é critério definitivo para contraindicação de MMCDbio. Em relação ao tofacitinibe, o mesmo está associado a

maior incidência de herpes zoster, devendo o paciente e a equipe assistente estarem atentos para o surgimento de lesões compatíveis.

Tabela 5. Recomendações para monitoramento laboratorial no uso de MMCDsc

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

*Monitoramento mais frequente nos 3 primeiros meses de terapia ou após aumentar dose. Pacientes com morbidades, exames anormais e múltiplas terapias podem requerem monitoramento mais frequente que o apresentado na tabela.

Redução de dose, interrupção do tratamento ou substituição do regime terapêutico pode ser necessário frente a eventos adversos, podendo variar de caso a caso, conforme medicamento utilizado e apresentação clínica do paciente. Apesar das condutas deverem ser individualizadas, no apêndice II são apresentadas particularidades do monitoramento de acordo com cada medicamento e sugestões de manejo clínico diante de eventos adversos. Importante salientar que é preferível a substituição do tratamento no caso de eventos adversos do que a manutenção da terapia em dosagens, conforme recomendações da seção de tratamento do presente documento.

A AR é uma doença crônica e em geral seu tratamento é para a vida toda. Inexistem evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos para AR, em especial MMCDbio. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão

pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 06 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual dos MMCDbio ou tofacitinibe, mantendo o uso de MMCDsc. A retirada de medicamentos deve ser individualizada, compartilhada com o paciente e preferencialmente com apoio de especialistas. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de dose inicial e de ajuste de doses e troca de medicamentos indicadas neste Protocolo. Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, as recomendações deste Protocolo voltam a ser aplicáveis.

10 – GESTÃO E CONTROLE

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.

Recomenda-se que o tratamento de AR seja 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, recomenda-se que o médico responsável pelo tratamento tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente reumatologista. Contudo o tratamento com metotrexato pode ser iniciado em APS, enquanto o paciente aguarda atendimento em serviços especializados. Os níveis de atenção sugeridos estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Níveis de atenção à saúde e referenciamento para serviço especializado para pacientes com AR

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/1,73m2).
Serviço especializado	Em caso de falha da monoterapia inicial, sugere-se que a substituição do MMCDsc por outro MMCDsc em monoterapia ou associação de dois MMCDsc seja feita em serviço especializado com experiência em acompanhamento de pacientes com AR. Sugere-se encaminhamento para serviço especializado em reumatologia 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 3 ou mais articulações associadas a rigidez matinal por mais de 30 minutos; e/ou - teste do aperto (teste do squeeze) positivo.

Teste do squeeze: teste com elevada sensibilidade para avaliar a dor de maneira mais objetiva, sendo referida após o examinador comprimir as articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas. Fonte: TelessaúdeRS, https://www.ufrgs.br/telessauders/nossos-servicos/teleconsultoria/regulasus/

Para início de tratamento e nas substituições terapêuticas, exceto em casos onde haja contraindicação, não há preferência por um MMCDbio frente a outro, uma vez que todos possuem efetividade clínica semelhante. A administração dos MMCDbio, deverá ser realizada 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 prescrição médica, devendo ser garantida a manutenção do mesmo tratamento sempre que possível.

REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* Sep 15 2001;358(9285):903-911.
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.* Jan 2004;31(1):58-65.
3. Ledingham J, Snowden N, Ide Z. Diagnosis and early management of inflammatory arthritis. *Bmj.* Jul 27 2017;358:j3248.
4. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology.* Mar 2011;30 Suppl 1:S3-8.
5. Mould-Quevedo J, Pelaez-Ballestas I, Vazquez-Mellado J, et al. [Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective]. *Gac Med Mex.* May-Jun 2008;144(3):225-231.
6. Alvarez-Hernandez E, Pelaez-Ballestas I, Boonen A, et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* Jul-Aug 2012;8(4):168-173.
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2008;26(1):24-31.
8. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* Mar 2005;4(3):130-136.
9. Jiang X, Frisell T, Askling J, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol.* Feb 2015;67(2):352-362.
10. Knevel R, Huizinga TWJ, Kurreeman F. Genomic Influences on Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* Aug 2017;43(3):347-361.
11. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* Jan 2011;86:3-8.
12. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* Dec 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
13. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health.* Sep-Oct 2008;11(5):869-877.
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.* Jul 2004;43(7):906-914.
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: Ministério da Saúde; 2016.
17. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. http://gradeworkinggroup.org/#. Accessed May, 2017.
18. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* Jan 2017;81:101-110.
19. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research.* Jan 2016;68(1):1-25.
20. project. GWGsD. GRADEpro GDT. https://gradepro.org/. Accessed May, 2016.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* Mar 1988;31(3):315-324.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* Sep 2010;69(9):1580-1588.

23. Venables P, Maini R. Clinical features of rheumatoid arthritis. 2012; https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis.
24. Matteson E, Davis J. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. 2012; https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis.
25. Currier B, Coblyn J. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis. 2012; 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.* Sep 2017;55(5):905-916.
27. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol.* Aug 1996;10(3):435-453.
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 and rheumatism.* Feb 2001;44(2):331-338.
29. Mota L. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia/ José Tupinambá de Sousa Vasconcelos.* Vol 21. 1ª ed. Barueri, SP 2019.
30. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* Feb 8 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.* Sep-Oct 2005;23(5 Suppl 39):S100-108.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2015; http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html. Accessed 2018 Nov 26.
33. Mota L, Kakehasi A, Gomides A, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018;58:2.
34. Nissen SE. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine.* Apr 6 2017;376(14):1390.
35. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* Apr 2013;53(2):158-183.
36. Brasil., Saúde. Md, Saúde. SdVe, Epidemiológica. DdV. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemio-lógica. In: Saúde Md, ed. Brasília2011:284.
37. Katchamart W, Bombardier C. Systematic Monitoring of Disease Activity Using an Outcome Measure Improves Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 2010;37(7):1411.

ANEXO METODOLÓGICO 1

1 - APRESENTAÇÃO

O presente anexo consiste do documento de trabalho do grupo desenvolvedor do protocolo clínico e Diretriz de Tratamento (PCDT) de artrite reumatoide (AR) contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão).

O presente documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto normativo contido no PCDT, aumentar a transparência do documento, e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

2 – PÚBLICO ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO ALVO

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) tem como público alvo profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos com AR, em especial médicos reumatologistas, médicos internistas e médicos de família e 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 especificas 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 farmacológicas e vacinação.

3 – METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ

O Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre, coordenou o trabalho de elaboração desta diretriz, construída 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 desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do 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 painel de especialistas incluiu médicos especialistas em AR e representantes do Ministério da Saúde e dos pacientes. O grupo coordenador da diretriz foi composto por metodologistas do Hospital Moinhos de Vento, com consultores da *American University of Beirute* que participaram da Diretriz do *American College of Rheumatology* (ACR).

O desenvolvimento desta diretriz segue o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde [1] e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde [2]. A diretriz foi desenvolvida com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMaster *Guideline Development Checklist*) [3].

Foi utilizada a metodologia GRADE-ADOLOPMENT [4] para adaptar a diretriz para tratamento de AR elaborada pelo ACR [5]. 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(s), exposição(s)

• Uso dos seguintes medicamentos:
- Drogas modificadoras do curso da doença (MMCDsc): metrotexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida
- MMCD biológicas anti-TNF: adalimimabe, certolizumabe pegol, etanercepe, golimumabe, Infliximabe.
- MMCD biológicas não anti-TNF: Rituximabe (anti-CD20), Tocilizumabe (anti-IL6), abatacept (anti-CTL4Ig).
- Inibidores das JAK: tofacitinibe
- Glicocorticoides: prednisona, prednisolona

Comparador(s), controle(s)

• Tratamento com as drogas 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 gastrointestinais;

• Hepatotoxicidade; • Hipertensão; • Infecções e infestações; • Colesterol

Obtenção de evidências

Para elaborar esse 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 da diretriz do ACR 2015 [5]. A atualização envolveu 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 desenvolvedor da diretriz de AR da região do Leste Mediterrâneo. A estratégia pode ser acessada pelo artigo de Darzi et al., 2017 [6].
Para as questões 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21 e 24 (quadro 2) foi realizada uma atualização da diretriz do ACR 2015. A atualização envolveu 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 da diretriz de AR da região do Leste Mediterrâneo.

Em 29 de janeiro de 2019 realizamos busca em sumários clínicos estruturadas, baseados em evidência, com a finalidade de identificar referências novas relevantes publicados após a realização da busca ou informações que pudessem modificar as recomendações. Realizamos buscas no *Uptodate, BMJ Best Practice e Dynamed*. Os seguintes tópicos foram revisados, sendo revisado o texto e a 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 busca sistemática pelas informações, o uso de 3 sumários eletrônicos distintos de alta qualidade nos sugere que informações relevantes provavelmente teriam sido captados 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.

Quadro 2. Questões do PCDT

Questões
1. Devemos utilizar terapia combinada dupla com MMCDsc ao invés da monoterapia MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc? 2. Devemos utilizar terapia combinada tripla com MMCDsc ao invés da monoterapia com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc? 3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos às MMCDsc, ao invés de MMCDsc sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença? 4. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + Metotrexato (MTX) ao invés da terapia combinada tripla com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 5. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF + MTX ao invés dos MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 6. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés dos MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 7. Devemos utilizar Tofacitinibe oral + MTX ao invés dos MMCDbio anti-TNF+ MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 8. Devemos utilizar Tofacitinibe oral ao invés dos MMCDbio anti-TNF para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 9. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de terapia tripla com MMCDsc em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc? 10. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc? 11. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

12. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

13. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

14. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF + MTX ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF+MTX ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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 utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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 utilizar tofacitinibe ao invés 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 utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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 utilizar tofacitinibe ao invés 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 MMCDcs em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença em surto agudo da doença?

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

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

Obtenção de evidência para valores e preferências dos pacientes

A busca por valores e preferências dos pacientes com AR baseou-se na diretriz do ACR [5] e em sua adaptação para a região do Leste Mediterrâneo, publicada em 2017 [6].Os desfechos considerados basearam-se 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, utilizando 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 utilizado o sistema GRADE [7]. Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro [8] 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 2).

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

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 3).

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 debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número nãoaceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número 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 elaboração das recomendações, foram considerados 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 ainda pode ser uma recomendação 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 as mesmas 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 desenvolvedor da diretriz recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO. Após 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 forma estruturada, seguindo a metodologia preconizada pelo GRADE. Buscou-se um

consenso em relação às recomendações; e na impossibilidade de obtê-lo, realizou-se votação (Quadro 4).

Quadro 5. Consenso do grupo elaborador para as recomendações da diretriz

Questões	**Considerações sobre a decisão / Justificativas**
1. Devemos utilizar terapia combinada dupla com MMCDsc ao invés da monoterapia MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
2. Devemos utilizar terapia combinada tripla com MMCDsc ao invés da monoterapia com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos às MMCDsc, ao invés de MMCDsc sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?	Houve consenso entre o grupo.
4. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + Metotrexato (MTX) ao invés da terapia combinada tripla com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
5. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF + MTX ao invés dos MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
6. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés dos MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
7. Devemos utilizar Tofacitinibe oral + MTX ao invés dos MMCDbio anti-TNF+ MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
8. Devemos utilizar Tofacitinibe oral ao invés dos MMCDbio anti-TNF para pacientes com AR de início	Houve consenso entre o grupo.

recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	
9. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de terapia tripla com MMCDsc em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
10. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
11. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
12. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
13. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?	Houve consenso entre o grupo.
14. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF + MTX ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF+MTX ao invés 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 utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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 utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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 utilizar tofacitinibe ao invés 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 utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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 utilizar tofacitinibe ao invés 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 MANEJO 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, utilizando questionário Declaração de Conflitos de Interesse Diretrizes Clínico-assistenciais (Tabela 1). Participantes que possuíssem 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 votação caso não seja obtido consenso. Os principais conflitos declarados pelos participantes da diretriz se referem a questão 1 (vínculo empregatício com instituições que apresentam interesse no escopo), questão 2 (honorários pagos nos últimos três anos) e questão 3 (benefícios não monetários obtidos de entidades com interesse no escopo) do formulário utilizado.

TABELA 1. QUESTIONÁRIO DE CONFLITOS DE INTERESSE DIRETRIZES CLÍNICO-ASSISTENCIAIS

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * possuíram vínculo empregatício, ou participação no conselho de administração, de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo desta diretriz?	( ) 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 desta diretriz (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 desta diretriz 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 possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que pode ser afetado pelos resultados desta diretriz, tais como ações, royalties 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 recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo desta diretriz (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 da diretriz 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 alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz?	( ) 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 dessa diretriz?	( ) SIM	( ) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes desta diretriz podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você * ou a 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 nesta diretriz?	( ) SIM	( ) NÃO
10.2. Caso sim para questão 10.1, você concorda em declarar ao grupo organizador da diretriz?	( ) SIM	( ) NÃO
10.3. Caso sim para questão 10.2, você concorda que esta informação seja tornada pública?	( ) SIM	( ) NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua capacidade imparcial de julgamento nesta diretriz?	( ) SIM	( ) NÃO

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

Assim como na diretriz original do ACR 2015, esta diretriz enfocou os seguintes princípios:
1. As recomendações são direcionadas às situações clínicas comuns no manejo do paciente com AR de início recente e estabelecida, e não a casos especiais.
2. Custos para aquisição de medicamentos foram considerados na elaboração desta diretriz, porém não foi realizada uma análise de custo-efetividade.
3. Avaliação da atividade da doença usando instrumentos validados e internacionalmente empregados, como DAS28, SDAI e CDAI, deve ser realizada preferencialmente em todas as consultas com pacientes com artrite reumatoide.
4. 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.
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 nesse Protocolo Clínico.
A definição dos principais termos utilizados, a descrição dos fármacos dos quais trata esta diretriz e a descrição das categorias dos fármacos utilizados no processo de desenvolvimento desta diretriz são mostrados nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Principais termos utilizados

Termo	**Definições**
Paciente com AR adulto	Adultos (>18 anos), atendendo aos critérios de classificação da AR da ACR[9,10]
Benefícios e danos à saúde	Eficácia e segurança dos tratamentos, incluindo desfechos desejáveis e não desejáveis
AR de início recente	AR com duração da doença / dos sintomas < 6 meses, onde 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 / dos sintomas > 6 meses.
Atividade da doença	Classificada como baixa, moderada ou alta, de acordo com escalas validadas (DAS28, SDAI e CDAI). Atividade da doença moderada e alta foram combinadas com base nas opiniões dos panelistas, da mesma maneira que foi feito na diretriz de AR da ACR de 2012.
Remissão da AR	Uma comissão conjunta da ACR e EULAR definiu remissão da AR como número de articulações *dolorosas*, número de articulações edemaciadas, níveis da proteína C reativa (mg/dL) e avaliação global do paciente ≤1 cada; ou DAS Simplificado ≤3.3, 1 de 6 medidas de atividade da doença aprovadas pela ACR [†].

Dosagem 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 às MMDCsc	Falha terapêutica aos MMDCsc devido a efeitos colaterais ou falta de eficácia.
Falha terapêutica às MMDCbio	Falha terapêutica aos MMDCbio devido a efeitos colaterais ou falta de eficácia.

† Qualquer uma das medidas de atividade de doença recomendadas pela ACR pode ser escolhida. Legenda: AR= artrite reumatoide; ACR= Colégio Americano de Reumatologia; EULAR= Liga Europeia Contra o Reumatismo; DAS= Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença; MMCDsc= medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; MMCDbio= medicamentos modificadores do curso da doença biológicos.

Tabela 3. Descrição dos medicamentos

Classe	**Medicamento**	**Via de administração**	**Posologia**
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)	Metotrexato (MTX)	VO, SC ou IM	7,5 – 25mg, 1x/semana
	Hidroxicloroquina	VO	400mg, 1x/dia
	Sulfassalazina	VO	500mg, 1-3g/dia
	Leflunomida	VO	20mg, 1x/dia
Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)	Adalimumabe	SC	40mg a cada 2 semanas
	Certolizumabe pegol	SC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas.
	Etanercepte	SC	50mg, 1x/semana
	Golimumabe	SC	50mg, 1x/ a cada 4 semanas
	Infliximabe	IV	3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6. Após manter a mesma dose a cada 8 semanas
Medicamentos modificadores do curso da doença – imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	Rituximabe	IV	1000mg 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 4semanas.
	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

Inibidores da JAK	Tofacitinibe	VO	5mg, 2x/dia
Imunossupressores	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 2,5 mg/kg/dia (dose máxima).
	Ciclofosfamida	IV	600mg/m2 em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses
	Ciclosporina	VO	Iniciar com 2,5mg/kg/dia em duas administrações e aumentar a 0,5 – 0,75mg/kg/dia a cada dois ou três meses. Em caso de falha terapêutica aumentar até 4mg/kg/dia
Glicocorticoides	Prednisona	VO	Alta dose: >10mg/dia Baixa dose: ≤ 10mg/dia
	Prednisolona	VO	solução oral de 1 e 3 mg/ml
AINEs	Naproxeno	VO	500 a 1.000 mg/dia, 2x dia (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível)
	Ibuprofeno	VO	600 a 2.700 mg/dia, 3 x dia.

*ou fármacos equivalentes

**conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD

Tabela 4. Descrição das categorias dos medicamentos

Categoria de medicações	Descrições
MMCDsc	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 MMCDsc	Frequentemente definido com o uso de monoterapia MTX, mas também pode ser SSZ, HCQ ou LEF.
Terapia combinada dupla MMMCDsc	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ, ou combinações com LEF.
Terapia combinada tripla MMCDsc	MTX+SSZ+HCQ.
Terapia combinada com MMCDsc	Terapia dupla ou tripla com MMCDsc 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	≤ 10mg/dia de predinisona (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

Legenda: HCQ=hidroxicloroquina; LEF=leflunomida; MTX=metotrexato; SSZ= sulfassalazina; TNF= fator de necrose tumoral.

ASPECTOS ECONÔMICOS

Aspectos econômicos foram considerados na elaboração desta Diretriz, sendo utilizada a obtenção do custo direto das intervenções com o tratamento farmacológico de acordo com os valores praticados pelo Ministério da Saúde (Tabela 4) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Tabela 4. Relação de Preços AR

Medicamento	Preço Unitário
Metotrexato 25mg/mL (solução injetável) *	R$ 7,73
Metotrexato 2,5mg (comprimido)*	R$ 0,29
Sulfassalazina 500mg*	R$ 0,26
Sulfato de hidroxicloroquina 400mg*	R$ 1,29
Leflunomida 20mg*	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 100mg	R$ 901,95
Certolizumabe 200 mg	R$ 459,10
Rituximabe 500 mg	R$ 1798,15
Tofacitinibe 5mg (**)	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 na diretriz do ACR 2015 e o painel considerou importante para implementação das demais recomendações tecer comentários sobre estratégia com meta terapêutica.
A recomendação da diretriz do ACR 2015 consiste em:
Recomendamos usar estratégia com meta terapêutica, independente 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

A diretriz original do ACR incluía duas questões sobre o tratamento de AR recente com baixa atividade da doença. Essas recomendações foram adotadas conforme apresentadas na diretriz 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 da diretriz original consistem em:

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

Recomendamos utilizar monoterapia com MMCDsc ao invés de terapia combinada tripla com MMCDsc em pacientes com AR recente de baixa atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc (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 MMCDsc, a monoterapia com MMCDsc é mais aceitável que a terapia combinada (dupla ou tripla) pela facilidade de administração e possível melhor tolerância. O Metotrexato (MTX) deve ser o MMCDsc preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, 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 UTILIZAR TERAPIA COMBINADA DUPLA COM MMCDsc AO INVÉS DE MONOTERAPIA COM MMCDsc EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE COM MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM MMCDsc?

Recomendação 1 Sugerimos utilizar monoterapia com MMCDsc ao invés de terapia combinada dupla com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos 2 estudos para analisar o desfecho Escore da Atividade de Doença (DAS), 2 estudos para o desfecho a melhora da resposta aos critérios ACR20, ACR50 e ACR70, 3 estudos para o desfecho questionário de avaliação de saúde (HAQ), 1 estudo para o desfecho progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) e 3

estudos foram incluídos para analisar o desfecho descontinuação do tratamento por efeitos colaterais. A combinação de terapia combinada dupla com MMCDsc aumentou o número de pacientes aos critérios ACR20 e ACR70 em 126% (aumento de 229 para cada 1000 pacientes, qualidade de evidência moderada) e 271% (aumento de 58 para cada 1000 pacientes, qualidade de evidência baixa) respectivamente. A combinação não melhorou a resposta aos critérios ACR50 (Risco Relativo (RR) 2,80, IC 95% 0,97 a 8,07, qualidade de evidência baixa), não modificou a média da DAS (Diferencia 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). Maiores 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 MMCDsc, a monoterapia com MMCDsc é mais aceitável que a terapia dupla pela facilidade de administração e possível melhor tolerância. O metotrexato (MTX) deve ser o MMCDsc preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, 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 UTILIZAR TERAPIA COMBINADA TRIPLA COM MMCDsc AO INVÉS DA MONOTERAPIA COM MMCDsc EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM MMCDsc?

Recomendação 2 Sugerimos utilizar monoterapia com MMCDsc ao invés da terapia combinada tripla com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foram incluídos 3 estudos para analisar o desfecho Escore da Atividade de Doença (DAS - 28), 2 estudos para o desfecho melhora da resposta aos critérios do ACR50, 1 estudo para o desfecho questionário de avaliação de saúde (HAQ), 4 estudos para o desfecho efeitos colaterais graves, 3 estudos para o desfecho infecção, 4 estudos para o desfecho efeitos colaterais gastrointestinais e 3 estudos para o desfecho hepatotoxicidade. Terapia combinada tripla com MMCDsc aumentou o número de

pacientes com ACR50 em 41% (aumento de 109 para cada 1000 pacientes, qualidade de evidência alta), porém não modificou 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), riscos para infecções (RR 1,03, IC95% 0,78 a 1,36, qualidade de evidência moderada), sintomas gastrointestinais (RR 1,48, IC95% 0,82 a 2,67, qualidade de evidência moderada) e risco de hepatotoxicidade (RR 0,68, IC95% 0,45 a 1,03, qualidade de evidência moderada). Maiores 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 MMCDsc, a monoterapia com MMCDsc é mais aceitável que a terapia tripla pela facilidade de administração e possível melhor tolerância. O metotrexato (MTX) deve ser o MMCDsc preferencial para iniciar o tratamento. Em casos de intolerância ao MTX oral, 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 MMCDsc, AO INVÉS DO USO DE MMCDsc 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 MMCDsc 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 7 estudos que avaliaram o desfecho Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 6 estudos avaliaram o Escore de Remissão da Atividade de Doença (DAS-28), 7 estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), 4 estudos avaliaram a progressão radiográfica detectável (Escore de Sharp), 5 estudos avaliaram efeitos colaterais graves, 3 estudos avaliaram infecções graves e 3 estudos avaliaram hipertensão arterial sistêmica. Adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos às MMCDsc reduziu a média da progressão radiográfica detectável em -4,36 (IC 95% -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, IC 95% 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). Maiores detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência, no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: durante o tratamento, anti-inflamatórios não esteróides e glicocorticoides em baixas doses (≤10 mg/dia) por curtos períodos de tempo (< 3 meses) como "ponte" para início do efeito da MMCDsc 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 UTILIZAR MMCDbio ANTI-TNF + METOTREXATO AO INVÉS DA TERAPIA COMBINADA TRIPLA COM MMCDsc EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc?

Recomendação 4 Sugerimos utilizar terapia combinada tripla com MMCDsc ao invés da terapia com MMCDbio anti-TNF + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído 1 estudo que avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR20, ACR50 e ACR70 ,1 estudo avaliou a progressão radiográfica detectável (Escore Sharp), 1 estudo avaliou os efeitos colaterais graves, 2 estudos avaliaram infeções e infestações e 1 estudo avaliou hepatotoxicidade. A combinação das 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 ACR20 (RR 1,20, IC 95% 0,87 a 1,76, qualidade de evidência baixa), ACR50 (RR 1,38, IC 95% 0,90 a 2,10, qualidade de evidência baixa) e ACR70 (RR 1,18, IC 95% 0,66 a2,12, qualidade de evidência baixa), 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 [11] que objetivou comparar MTX e combinações dos MMCDbio + MTX em pacientes com AR sem tratamento prévio com MMCDsc 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 MMCDsc 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. Maiores 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 MMCDsc. No caso de terapia tripla geralmente consiste em MTX + sulfassalazina + hidroxicloroquina, com a leflunomida podendo ser substituta em casos de intolerância,

em especial MTX [12,13]. Considerar falha dos MMCDsc: 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 interrurupção do tratamento por efeitos adversos[5].

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 UTILIZAR MMCDbio NÃO ANTI-TNF + MTX AO INVÉS DOS MMCDbio ANTI-TNF + MTX EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc?

Recomendação 5. Sugerimos utilizar 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 MMCDsc (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).
Resumo das evidências: Foi incluído 1 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), 1 estudo avaliou a progressão radiográfica detectável (Escore de Sharp), 1 estudo avaliou efeitos adversos graves, 1 estudo avaliou infecções graves e 1 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), média do HAQ (DM 0, IC95% -0,08 a 0,08, qualidade de evidência baixa), média da progressão radiográfica detectável em 0,02 (IC 95% -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 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 1000 pacientes, de 71 a menos para 19 a menos, qualidade de evidência muito baixa). Maiores 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 MMCDsc, 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 segurança foram semelhantes entre as intervenções. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todas as 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 UTILIZAR MMCDbio NÃO ANTI-TNF EM MONOTERAPIA AO INVÉS DOS MMCDbio ANTI-TNF EM MONOTERAPIA EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc?

Recomendação 6. Sugerimos utilizar 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 MMCDsc (qualidade da evidência moderada, recomendação fraca).
Resumo das evidências: Foi incluído 1 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), 1 estudo avaliou efeitos colaterais graves, 1 estudos avaliou infecções graves, 1 estudo avaliou neoplasias, 1 estudo avaliou hepatotoxicidade e 1 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 1000 pacientes, qualidade de evidência moderada), não modificou a média do HAQ (DM -0,02, IC95% -0,3 a 0, qualidade de evidência moderada), 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). Maiores detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência, no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: No emprego de MMCDbio geralmente associa-se o MTX. Na impossibilidade de utilizar 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 auto-relatada comparado às MMCDbio anti-TNF, não sendo suficiente para categoriza-lo obrigatorimente 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 todas as 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 UTILIZAR TOFACITINIBE ORAL + MTX AO INVÉS DOS MMCDbio ANTI-TNF+ MTX EM PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc ?

Recomendação 7. Sugerimos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de tofacitinibe + MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído 1 estudo que avaliou o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 1 estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR 20, 1 estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), 1 estudo avaliou efeitos colaterais graves, 1 estudo avaliou infecções graves e 1 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). Maiores 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 MMCDsc, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF+MTX ou MMCDbio não anti-TNF+ MTX. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. 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 UTILIZAR TOFACITINIBE ORAL AO INVÉS DOS MMCDbio ANTI-TNF PARA PACIENTES COM AR DE INÍCIO RECENTE DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc?

Recomendação 8. Sugerimos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de Tofacitinibe oral para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc (qualidade da evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Foi incluído 1 estudo que avaliou o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 1 estudo avaliou a melhora da resposta aos critérios do ACR20, ACR50 e ACR70, 1 estudo avaliou o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), 1 estudo avaliou efeitos colaterais graves, 1 estudo avaliou infecções graves e 1 estudo avaliou a hepatotoxicidade. A terapia Tofacitinibe aumentou o número de pacientes com ACR20 em 65% (aumento de 233 para cada 1000 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 ACR70 (RR 3,24, IC95% 0,69 a 15,33, qualidade de evidência baixa), 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). Maiores 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 utilizar o MTX (por efeitos adversos), a monoterapia com MMCDbio é preferencial, podendo o tofacitinibe ser uma opção terapêutica. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. Tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

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

3. ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA

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

QUESTÃO 9: DEVEMOS UTILIZAR MMCDbio anti-TNF + MTX AO INVÉS DE TERAPIA TRIPLA COM MMCDsc EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM AOS MMCDsc?

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

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR50, 1 estudo avaliou a progressão radiográfica de Sharp (modificação de Van der Heijde), 2 estudos avaliaram os efeitos adversos graves e 2 estudos avaliaram infecções graves. Em comparação à terapia tripla com MMCDsc, MMCDbio anti-TNF+MTX não modificou a média de DAS-28 (DM -0,11, IC95% -0,29 a 0,06, qualidade da evidência baixa), não melhorou a resposta aos critérios ACR50 (RR 1,20, IC95% 0,91 a 1,59, qualidade da evidência muito baixa), não modificou o escore de Sharp (modificação de Van der Heijde) (DM -0,25, IC95% -0,86 a 0,36, qualidade da evidência baixa), aumentou o risco de efeitos adversos graves em 52% (RR 1,52, IC95% 1,03 a 2,23, qualidade da evidência muito baixa) e aumentou o risco de infecções graves em 90% (RR1,90, IC95% 1,35 a 2,68), qualidade da evidência baixa). Maiores 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 MMCDsc. No caso de terapia tripla geralmente consiste em MTX + sulfassalazina + hidroxicloroquina, com a leflunomida podendo ser substituta em casos de intolerância, em especial metotrexato [12,13]. Considerar falha dos MMCDsc: 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 interrurupção do tratamento por efeitos adversos [5].

Em casos selecionados (pior prognóstico, retornos prolongados) a terapia combinada (dupla ou tripla) pode ser empregada como estratégia inicial. Casos de pior prognostico incluem fator reumatoide >200u/l e/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 UTILIZAR MMCDbio anti-TNF + MTX AO INVÉS DE MMCDbio não anti-TNF + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDsc?

Recomendação 10: Sugerimos utilizar 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 MMCDsc (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Dois estudos avaliaram o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 2 estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR50, 1 estudo avaliou a progressão radiográfica de Sharp, 2 estudos avaliaram os efeitos adversos graves, 2 estudos avaliaram infecções graves, 2 estudos avaliaram neoplasias, 1 estudo avaliou os efeitos adversos gastrointestinais e 2 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 ACR50 (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. Maiores 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 MMCDsc, 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 segurança foram semelhantes entre as intervenções. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todas as 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 UTILIZAR MMCDbio anti-TNF AO INVÉS DE MMCDbio não anti-TNF EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDsc?

Recomendação 11: Sugerimos utilizar 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 MMCDsc (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 ACR50, 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 ACR50 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 aumento o risco de toxicidade cardiovascular (RR 1,00, IC95% 0,14 a 7,01, qualidade da evidência baixa). Maiores detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência, no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: No emprego de MMCDbio geralmente associa-se o MTX. Na impossibilidade de utilizar 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 auto-relatada comparado às MMCDbio anti-TNF, não sendo suficiente para categoriza-lo obrigatorimente 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 todas as 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 UTILIZAR MMCDbio anti-TNF + MTX AO INVÉS DE TOFACITINIBE + MTX EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA AOS MMCDsc?

Recomendação 12: Sugerimos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de Tofacitinibe + MTX em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc (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 1 em 12 meses, 2 estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR20 em 6 meses e 1 em 12 meses, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR50 em 12 meses, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR70 em 12 meses, 2 estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), 2 estudos avaliaram os efeitos adversos graves, 2 estudos avaliaram infecções graves, 2 estudos avaliaram hepatotoxicidade e 1 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). Maiores 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 MMCDsc, suas combinações e trocas, pode-se empregar MMCDbio anti-TNF+MTX ou MMCDbio não anti-TNF+ MTX. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos

efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. 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. 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 UTILIZAR MMCDbio anti-TNF AO INVÉS DE TOFACITINIBE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, QUE FALHARAM À TERAPIA COM MMCDsc?

Recomendação 13: Sugerimos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de Tofacitinibe em pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Um estudo avaliou a resposta aos critérios do ACR20, resposta aos critérios do ACR50, resposta aos critérios do ACR70, 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 ACR20 (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). Maiores 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 utilizar o MTX (por efeitos adversos), a monoterapia com MMCDbio é preferencial, podendo o tofacitinibe ser uma opção terapêutica. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. 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

QUESTÃO 14: DEVEMOS UTILIZAR MMCDbio não anti-TNF+MTX AO INVÉS 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?

Recomendação 14: Sugerimos utilizar 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 1 ensaio clínico randomizado (ECR) avaliaram o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 1 estudo observacional e 1 ECR avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), 1 estudo observacional e 1 ECR avaliaram efeitos adversos graves, 2 estudos observacionais avaliaram reações no local da injeção e 1 estudo observacional e 1 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). Maiores 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 MMCDsc, 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 UTILIZAR MMCDbio não anti-TNF AO INVÉS 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?

Recomendação 15: Sugerimos utilizar 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 MMCDsc (efeitos adversos ou toxicidade) (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

Resumo das evidências: Três estudos observacionais e 1 ensaio clínico randomizado (ECR) avaliaram o Escore da Atividade de Doença (DAS-28), 3 estudos observacionais avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ) e 1 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 (SMD 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). Maiores 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 MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 UTILIZAR MMCDbio não anti-TNF+MTX AO INVÉS 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?

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

Resumo das evidências: Um estudo observacional avaliou o Escore da Atividade de Doença (DAS-28) e 2 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). Maiores 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 (ex: MMCDbio não anti-TNF+ MTX). O tofacitinibe associado à MTX é outra alternativa terapêutica nesses casos, 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 UTILIZAR MMCDbio não anti-TNF AO INVÉS 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?

Recomendação 17: Sugerimos utilizar 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), 1 estudo avaliou a boa resposta ao EULAR e 1 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). Maiores 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 (ex: MMCDbio não anti-TNF). O tofacitinibe é outra alternativa terapêutica nesses casos, conforme discutido na recomendação 19. Esses medicamentos devem ser associados a MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 UTILIZAR TOFACITINIBE + MTX AO INVÉS 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?

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

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram utilizadas 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 ACR20, o questionário de avaliação de saúde (HAQ), efeitos adversos graves, infecções graves e 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 ACR20 (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). Maiores 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 utilizados. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. Tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

Esses medicamentos devem ser associados a MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 UTILIZAR TOFACITINIBE AO INVÉS 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?

Recomendação 19: Sugerimos utilizar 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 utilizadas 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 ACR20, a resposta aos critérios do ACR50, a resposta aos critérios do ACR70, 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 ACR20 (RR 1,65, IC95% 1,08 a 2,53, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR50 (RR 1,95, IC95% 1,00 a 3,80, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR70 (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). Maiores 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 substitui-lo por um medicamento com mecanismo de ação diferente. Nesses casos, o Tofacitinibe e os MMCDbio não anti-TNF (recomendação 17) podem ser utilizados. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. Tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

Esses medicamentos devem ser associados a MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 UTILIZAR TOFACITINIBE + MTX AO INVÉS 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?

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

Resumo das evidências: Para a avaliação dessa questão, foram utilizadas evidências indiretas. Dois estudos avaliaram o Escore da Atividade de Doença (DAS-28) em 6 meses e 1 em 12 meses, 2 estudos avaliaram a melhora das respostas aos critérios do ACR20 em 6 meses e 1 em 12 meses, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR50 em 12 meses, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR70 em 12 meses, 2 estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), 2 estudos avaliaram os efeitos adversos graves, 2 estudos avaliaram infecções graves, 2 estudos avaliaram hepatotoxicidade e 1 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 ACR20 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 ACR50 (RR 0,96, IC95% 0,83 a 1,12, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR70 (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). Maiores 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. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. Tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

Esses medicamentos devem ser associados a MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 UTILIZAR TOFACITINIBE AO INVÉS 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?

Recomendação 21: Sugerimos utilizar 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 utilizadas evidências indiretas. Um estudo avaliou a resposta aos critérios do ACR20, a resposta aos critérios do ACR50, a resposta aos critérios do ACR70, o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI), efeitos adversos graves, infecções graves e hepatotoxicidade. Em comparação com MMCDbio anti-TNF, Tofacitinibe aumentou a resposta aos critérios ACR20 (RR 1,65, IC95% 1,08 a 2,53, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR50 (RR 1,95, IC95% 1,00 a 3,80, qualidade da evidência baixa), não alterou a resposta aos critérios ACR70 (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). Maiores detalhes podem ser encontrados nos Perfis de evidência, no final deste arquivo.

Considerações terapêuticas: Nos 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. Tofacitinibe possui menor experiência de uso e há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos e eficácia do tofacitinibe, pois o perfil de segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecido, sendo mais associado a herpes zoster. Tofacitinibe pode ser uma alternativa para locais de difícil acesso a centros de infusões ou com dificuldades para armazenamento de MMCDbio.

Esses medicamentos devem ser associados a MMCDsc, preferencialmente ao MTX, sempre que possível. Usar as drogas em monoterapia somente nos pacientes que apresentam intolerância ou toxicidade aos MMCDsc.

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 MMCDsc EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA 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 MMCDsc 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), 3 estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR20, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR50, 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR70, 1 estudo avaliou a progressão radiográfica pelo escore Larsen e 2 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 ACR20 (RR 1,71, IC95% 0,94 a 3,14, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios do ACR50 (RR 1,54, IC95% 0,71 a 3,35, qualidade da evidência muito baixa), não alterou a resposta aos critérios do ACR70 (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), não alterou o risco de efeitos adversos graves (RR 2,05, IC95% 0,49 a 8,51, qualidade da evidência muito baixa). Maiores 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 possíveis, 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 (ex.: 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 MMCDsc EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDA DE MODERADA OU ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA?

Recomendação 23: Sugerimos não adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDsc 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), 1 estudo avaliou a melhora das respostas aos critérios do ACR20, 3 estudos avaliaram o questionário de avaliação de saúde (HAQ), 1 estudo avaliou o componente físico do SF-36, 1 estudo avaliou o componente mental do SF-36, 2 estudos avaliaram os efeitos adversos graves, 2 estudos avaliaram efeitos adversos cardiovasculares (principalmente hipertensão) e 1 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 ACR20 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), não alterou o risco de osteoporose (RR 4,49, IC95% 0,22 a 90,99, qualidade da evidência baixa). Maiores 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 a 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 MMCDsc. Nesse caso, importante salientar que a necessidade de glicocorticoides em associação aos MMCDsc 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 ESTABELECIDA 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 a 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). Maiores 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 a 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 MMCDsc.

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, indígenas) são importantes para 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[14].

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 analisar-se 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 a 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 utilizar terapia combinada dupla com MMCDsc ao invés da monoterapia MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc?

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 (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia dupla MMCD		Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia dupla MMCD
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI = -1.17 (Escala de: 0 para 9.4)											
105 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum [b]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	69	36	-	A média da DAS foi 0	DM 0.05 menor (0.38 menor para 0.28 maior)
Melhora da resposta ACR 20 (atividade da doença AR)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
373 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave [c]	não grave	nenhum [b]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	34/187 (18.2%)	76/186 (40.9%)	**RR 2.26** (1.60 para 3.21)	182 por 1.000	229 mais por 1.000 (109 mais para 402 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
373 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave [c]	grave [d]	nenhum [b]	⊕⊕◯◯ BAIXA	12/187 (6.4%)	40/186 (21.5%)	**RR 2.80** (0.97 para 8.07)	64 por 1.000	116 mais por 1.000 (2 menos para 454 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (atividade da doença AR)											
373 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave [c]	grave [d]	nenhum [b]	⊕⊕◯◯ BAIXA	4/187 (2.1%)	15/186 (8.1%)	**RR 3.71** (1.24 para 11.08)	21 por 1.000	58 mais por 1.000 (5 mais para 216 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DMI= -0.2 (Escala de: 0 para 3)											
368 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum [b]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	202	166	-	A média do HAQ; DMI= -0.2 foi 0	DM 0.08 menor (0.46 menor para 0.3 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) (tempo de seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
137 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave [e]	nenhum [b]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	11/69 (15.9%)	6/68 (8.8%)	RR **0.55** (0.22 para 1.41)	159 por 1.000	72 menos por 1.000 (124 menos para 65 mais)
Descontinuação por efeitos adversos											
471 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave [f]	nenhum [b]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	18/237 (7.6%)	30/234 (12.8%)	RR **1.67** (0.96 para 2.92)	76 por 1.000	51 mais por 1.000 (3 menos para 146 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:** Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra [15].

b. Número insuficiente de estudos para avaliar o Outros

c. Evidência indireta: esta PICO aborda pacientes com AR recente e nenhuma falha prévia de DMARD, no entanto, pacientes neste estudo tinham sido previamente administrados monoterapia com sulfasalazina e não conseguiram atingir um índice DAS inferior a 2.4 [16].

d. Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra [16].

e. Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra [17].

f. Intervalos de confiança amplos em torno da estimativa do efeito devido ao pequeno tamanho da amostra [17, 15].

Questão 2. Devemos utilizar terapia combinada tripla com MMCDsc ao invés da monoterapia com MMCDsc em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, sem tratamento prévio com MMCDsc?

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia tripla MMCD		Risco com monoterapia MMCD	Risco com terapia tripla MMCD
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); DMI= -1.17 (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
481 (3 ECRs)	grave a	grave b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	242	239	-	A média do DAS-28 foi 0	DM 0.27 menor (0.62 menor para 0.08 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR) (tempo de seguimento: variação 6-24 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
689 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	125/470 (26.6%)	107/219 (48.9%)	**RR 1.41** (1.18 para 1.69)	266 por 1.000	109 mais por 1.000 (48 mais para 184 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DM= -0.375											
160 (1 ECR)	grave c	não grave	não grave	grave d	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	82	78	-	A média do HAQ foi 0	DM 0.12 menor (0.29 menor para 0.05 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
992 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave e	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	63/621 (10.1%)	33/371 (8.9%)	**RR 1.04** (0.69 para 1.57)	101 por 1.000	4 mais por 1.000 (31 menos para 58 mais)
Infecções (tempo de seguimento: variação 3 meses para 6 meses)											
797 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave e	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	59/523 (11.3%)	54/274 (19.7%)	**RR 1.03** (0.78 para 1.36)	113 por 1.000	3 mais por 1.000 (25 menos para 41 mais)
Efeitos adversos gastrointestinais (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
992 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave e	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	119/621 (19.2%)	145/371 (39.1%)	**RR 1.48** (0.82 para 2.67)	192 por 1.000	92 mais por 1.000 (34 menos para 320 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 2 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: variação 3-24 meses)											
481 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave e	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	47/242 (19.4%)	31/239 (13.0%)	**RR 0.68** (0.45 para 1.03)	194 por 1.000	62 menos por 1.000 (107 menos para 6 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:** Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Dois [18,19] (de Jong et al., 2014; Saunders et al., 2008) de três estudos incluídos não foram blindados.

b. I^2= 74%

c. Apenas um estudo com moderado tamanho amostral (N=162) incluído na análise

d. Estudo simples cego

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

Questão 3. Devemos adicionar glicocorticoides em doses baixas por longos períodos às MMCDsc, ao invés de MMCDsc sem glicocorticoides em pacientes com AR recente de moderada ou alta atividade da doença?

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com MMCD sem glicocorticoides	Risco em adicionar glicocorticoides por longos períodos em doses baixas aos MMCD		Risco com MMCD sem glicocorticoides	Risco em adicionar glicocorticoides por longos períodos em doses baixas aos MMCD
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); DMI= -1.17											
1118 (7 ECRs)	grave [a]	grave [b]	não grave	não grave	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	571	547	-	A média do DAS-28 foi 0	DM 0.34 menor (0.82 menor para 0.14 maior)
Remissão DAS-28											
1012 (6 ECRs)	grave [a,d]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	154/504 (30.6%)	188/508 (37.0%)	**RR 1.29** (0.98 para 1.69)	306 por 1.000	89 mais por 1.000 (6 menos para 211 mais)

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave) DM= -0.375											
1099 (7 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum [c]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	564	535	-	A média do HAQ foi 0	DM 0.04 menor (0.2 menor para 0.12 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI=5											
607 (4 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum [c]	⊕⊕⊕◯ MODERADA	317	290	-	A média do Escore Sharp foi 0	DM 4.36 menor (7.75 menor para 0.98 menor)
Efeitos adversos graves											
1130 (5 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	64/564 (11.3%)	60/566 (10.6%)	RR **0.94** (0.68 para 1.30)	113 por 1.000	7 menos por 1.000 (36 menos para 34 mais)
Infecções graves											
558 (3 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [e]	nenhum [c]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	9/283 (3.2%)	4/275 (1.5%)	RR **0.52** (0.18 para 1.50)	32 por 1.000	15 menos por 1.000 (26 menos para 16 mais)

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
Hipertensão											
657 (3 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [e]	nenhum [c]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	21/332 (6.3%)	25/325 (7.7%)	**RR 2.04** (0.40 para 10.40)	63 por 1.000	66 mais por 1.000 (38 menos para 595 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:** Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Não está claro se os participantes e avaliadores foram cegos no ECR [20, 21].

b. I2= 86%

c. Número insuficiente de estudos para avaliar risco de viés

d. Participantes e avaliadores não foram cegos nos dois ECRs que contribuíram para essa análise [22, 23, 24,25].

e. O tamanho total da amostra é pequeno e o número total de eventos é <300 [22, 23, 20, 21].

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

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	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
Melhora da resposta ACR 20 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	43/130 (33.1%)	51/128 (39.8%)	RR **1.20** (0.87 para 1.67)	331 por 1.000	66 mais por 1.000 (43 menos para 222 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	28/130 (21.5%)	38/128 (29.7%)	RR **1.38** (0.90 para 2.10)	215 por 1.000	82 mais por 1.000 (22 menos para 237 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Melhora da resposta ACR 70 (atividade da doença AR)											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	18/130 (13.8%)	21/128 (16.4%)	RR **1.18** (0.66 para 2.12)	138 por 1.000	25 mais por 1.000 (47 menos para 155 mais)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI=5											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	130	128	-	A média do escore Sharp; DMI=5 foi 0	DM 3.23 menor (6.03 menor para 0.43 menor)
Efeitos adversos graves											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum [c]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/130 (0.8%)	2/128 (1.6%)	RR **2.03** (0.19 para 22.12)	8 por 1.000	8 mais por 1.000 (6 menos para 162 mais)
Infecções e infestações											
419 (2 ECRs)	grave [a,d]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum [c]	⊕⊕◯◯ BAIXA	24/213 (11.3%)	35/206 (17.0%)	RR **1.54** (0.99 para 2.41)	113 por 1.000	61 mais por 1.000 (1 menos para 159 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Hepatotoxicidade											
258 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum [c]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	2/130 (1.5%)	7/128 (5.5%)	RR 3.55 (0.75 para 16.79)	15 por 1.000	39 mais por 1.000 (4 menos para 243 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:** Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. O ECR examinado não foi cegado, aumentando o risco de viés de expectativa potencial e não descreveu adequadamente os procedimentos de alocação [26].

b. O tamanho total da amostra é pequeno e o número total de eventos é <300 (a threshold rule-of-thumb value)[26, 27].

c. Número insuficiente de estudos para avaliar o risco de viés

d. Não está claro se os participantes foram cegados [27].

Nota: Além das evidências acima, levamos em consideração para tomada de decisão uma metanálise em rede[11] que objetivou comparar MTX e combinações das MMCDbio + MTX em pacientes com AR sem tratamento prévio com MMCDsc 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 MMCDsc 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 utilizar 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 MMCDsc?

Avalição 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 (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio TNFi + MTX	Com MMCDbio não TNFi + MTX		Risco com MMCDbio TNFi + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não TNFi + MTX
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); DMI=-1.17 (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	328	318	-	A média DAS-28 foi 0	DM 0.03 menor (0.25 menor para 0.19 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR; tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	151/328 (46.0%)	147/318 (46.2%)	RR 1.00 (0.85 para 1.19)	460 por 1.000	0 menos por 1.000 (69 menos para 87 mais)
Questionário de avaliação de saúde (HAQ); DMI=-0.375 (tempo de seguimento: 12 meses)											

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	328	318	-	A média do HAQ foi 0	DM 0 (0.08 menor para 0.08 maior)
Porcentagem de pacientes com progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) DMI=5 (tempo de seguimento: 12 meses)											
579 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	289	290	-	A média do Escore de Sharp foi 0	MD 0.2 mais alto (0.49 menor para 0.89 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	grave [a]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	30/328 (9.1%)	32/318 (10.1%)	**RR 1.10** (0.69 para 1.77)	91 por 1.000	9 mais por 1.000 (28 menos para 70 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	9/328 (2.7%)	7/318 (2.2%)	**RR 0.78** (0.29 para 2.06)	27 por 1.000	6 menos por 1.000 (19 menos para 29 mais)
Reações no local da injeção (tempo de seguimento: 12 meses)											

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
646 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	grave [a]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	30/328 (9.1%)	12/318 (3.8%)	**RR 0.41** (0.22 para 0.79)	91 por 1.000	54 menos por 1.000 (71 menos para 19 menos)

IC: Intervalo de confiança; DM**:**Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Grande intervalo de confiança que inclui danos potenciais e benefícios potenciais

b. Evidência indireta da população com AR estabelecida

Questão 6. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés dos MMCDbio anti-TNF em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc

Avalição 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 (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28)											
325 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	163	162	-	A média DAS-28 foi 0	DM 1.5 menor (1.8 menor para 1.1 menor)
Melhora da resposta ACR 50 (atividade da doença AR)											
325 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	45/162 (27.8%)	77/163 (47.2%)	**RR 0.59** (0.44 para 0.79)	278 por 1.000	114 menos por 1.000 (156 menos para 58 menos)

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
Questionário de avaliação de saúde (HAQ)											
325 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	162	163	-	A média do HAQ foi 0	DM 0.2 menor (0.3 menor para 0)
Efeitos adversos graves											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	21/162 (13.0%)	23/162 (14.2%)	**RR 0.91** (0.53 para 1.58)	130 por 1.000	12 menos por 1.000 (61 menos para 75 mais)
Infecções graves											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	7/162 (4.3%)	6/162 (3.7%)	**RR 1.17** (0.40 para 3.40)	43 por 1.000	7 mais por 1.000 (26 menos para 104 mais)
Neoplasias											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/162 (0.6%)	1/162 (0.6%)	**RR 1.00** (0.06 para 15.85)	6 por 1.000	0 menos por 1.000 (6 menos para 92 mais)

Avalição da qualidade							Sumário de Resultados				
Hepatotoxicidade (ALT acima de 2,5 vezes o limite superior do valor normal)											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	5/162 (3.1%)	11/162 (6.8%)	**RR 0.45** (0.16 para 1.28)	31 por 1.000	17 menos por 1.000 (26 menos para 9 mais)
Colesterol											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/162 (1.2%)	2/162 (1.2%)	**RR 1.00** (0.14 para 7.01)	12 por 1.000	0 menos por 1.000 (11 menos para 74 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:** Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Evidência indireta da população com AR estabelecida [28].

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

Questão 7. Devemos utilizar Tofacitinibe oral + MTX ao invés dos MMCDbio anti-TNF+ MTX em pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?

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 (95% CI)	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
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28< 2.6; tempo de seguimento: 6 meses; avaliado com: porcentagem de participantes que alcançam a remissão DAS-28)											
355 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	12/178 (6.7%)	11/177 (6.2%)	RR **0.92** (0.42 para 2.03)	67 por 1.000	5 menos por 1.000 (39 menos para 69 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (tempo de seguimento: 6 meses)											
395 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	94/199 (47.2%)	101/196 (51.5%)	RR **1.09** (0.89 para 1.33)	472 por 1.000	43 mais por 1.000 (52 menos para 156 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI=−0.375 (tempo de seguimento: 3 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
378 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	190	188	-	A média do HAQ-DI foi 0	DM 0.06 menor (0.07 menor para 0.05 menor)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	7/204 (3.4%)	10/204 (4.9%)	**RR 1.43** (0.55 para 3.68)	34 por 1.000	15 mais por 1.000 (15 menos para 92 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	1/204 (0.5%)	2/204 (1.0%)	**RR 2.00** (0.18 para 21.88)	5 por 1.000	5 mais por 1.000 (4 menos para 102 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 12 meses)											
28 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	3/14 (21.4%)	5/14 (35.7%)	**RR 1.67** (0.49 para 5.67)	214 por 1.000	144 mais por 1.000 (109 menos para 1.001 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM:Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Evidência indireta: este PICO aborda pacientes com AR recente, enquanto o ECR usado incluiu participantes com AR estabelecida [26].

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

c. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral [26].

Questão 8. Devemos utilizar Tofacitinibe oral ao invés dos MMCDbio anti-TNF para pacientes com AR de início recente de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Risco com MMCDbio anti-TNF	Risco com Tofacitinibe oral		Risco com MMCDbio anti-TNF	Risco com Tofacitinibe oral
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28< 2.6); (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/53 (3.8%)	3/49 (6.1%)	**RR 1.62** (0.28 para 9.30)	38 por 1.000	23 mais por 1.000 (27 menos para 313 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (tempo de seguimento: 12 semanas)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	19/53 (35.8%)	29/49 (59.2%)	**RR 1.65** (1.08 para 2.53)	358 por 1.000	233 mais por 1.000 (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	10/53 (18.9%)	18/49 (36.7%)	**RR 1.95** (1.00 para 3.80)	189 por 1.000	179 mais por 1.000 (0 menos para 528 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/53 (3.8%)	6/49 (12.2%)	**RR 3.24** (0.69 para 15.33)	38 por 1.000	85 mais por 1.000 (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) (maior pontuação indica atividade de doença mais grave); DMI=–0.375 (tempo de seguimento: 12 semanas)											
92 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	46	46	-	A média do HAQ-DI foi 0	DM 0.19 menor (0.49 menor para 0.11 maior)
Efeitos adversos graves (tempo de seguimento: 24 semanas)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Infecções graves (tempo de seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (tempo de seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	12 menos por 1.000 (18 menos para 144 mais)

IC: Intervalo de confiança; DM**:**Diferença média; **RR:** Risco relativo

Explicações

a. Evidência indireta: esta PICO aborda a AR recente, porém a evidência disponível mais próxima foi um ECR de participantes com RA estabelecida [29].

b. Intervalos de confiança amplos em torno do tamanho do efeito devido ao pequeno tamanho amostral [29].

Questão 9. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de terapia tripla com MMCDsc em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam aos MMCDsc?

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 (95% IC)	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
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno - SMD = 0.2; efeito moderado - SMD = 0.5; efeito grande - SMD = 0.8) (seguimento: 48 semanas; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
514 (2 ECRs)	muito grave [a,b]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	258	256	-	-	SMD **0.11 menor** (0.29 menor para 0.06 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 48 semanas)											
310 (1 ECR)	muito grave [a]	não grave	não grave	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	55/155 (35.5%)	66/155 (42.6%)	**RR 1.20** (0.91 para 1.59)	**População do estudo**	
										355 por 1.000	**71 mais por 1.000** (32 menos para 209 mais)
										Baixo risco	
										200 por 1.000	**40 mais por 1.000** (18 menos para 118 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Progressão radiográfica detectável (modificação de Van der Heijde do Escore Sharp); MID=5 (seguimento: 48 semanas; maior pontuação indica doença mais extensa; escala de: 0 para 448)											
304 (1 ECR)	muito grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	151	153	-	A média da progressão radiográfica detectável (modificação de Van der Heijde do Escore Sharp) foi **0**	MD **0.25 menor** (0.86 menor para 0.36 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	muito grave [b,d]	muito grave [e]	não grave	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	37/326 (11.3%)	55/320 (17.2%)	**RR 1.52** (1.03 para 2.23)	113 por 1.000	**59 mais por 1.000** (3 mais para 140 mais)
Infecções graves (seguimento: 48 semanas)											
646 (2 ECRs)	muito grave [b,d]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	34/326 (10.4%)	63/320 (19.7%)	**RR 1.90** (1.35 para 2.68)	104 por 1.000	**94 mais por 1.000** (37 mais para 175 mais)

IC: Intervalo de confiança; **SMD:** Diferença média padronizada; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n=353) [30]. Depois de 24 semanas, os pacientes de cada grupo podiam trocar para o grupo oposto caso não tivessem obtido resposta terapêutica adequada. Os desfechos primários em 48 semanas só incluíram os pacientes que continuaram no grupo original. Por isso, eles estão sujeitos a viés de atrito.

b. Scott et al., 2015 [31]: Sem alocação sigilosa e cegamento apropriados.

c. Intervalo de confiança amplos ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral [30] para todos os desfechos e para os desfechos efeitos adversos graves, infecções graves, efeitos adversos gastrointestinais e mortalidade) [31].

d. Dados para essa questão foram obtidos de um ECR duplo-cego (n=353) [30]. Depois de 24 semanas, os pacientes de cada grupo podiam trocar para o grupo oposto caso não tivessem obtido resposta terapêutica adequada. Os pacientes que trocaram de tratamento foram contabilizados no N de ambos os grupos para a análise de segurança. Os efeitos adversos foram atribuídos à terapia atual do paciente no momento da sua ocorrência, o que pode incorretamente atribuir efeitos adversos que aconteceram devido a terapia anterior.

e. Alta heterogeneidade, I^2=83% [30, 31].

Questão 10. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de MMCDbio não anti-TNF + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	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
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17 (seguimento: variação 1 anos para 2 anos; avaliado com: maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	474	493	-	A média do Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.32 maior** (0.1 menor para 0.74 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	213/474 (44.9%)	213/493 (43.2%)	**RR 0.93** (0.72 para 1.21)	449 por 1.000	**31 menos por 1.000** (126 menos para 94 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Progressão radiográfica detectável (Escore Sharp); MID=3 (seguimento: variação 1 anos para 2 anos; avaliado com: maior pontuação indica progressão mais severa da doença)											
517 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	257	260	-	A média da progressão radiográfica detectável (Escore Sharp) foi **0**	MD **0.36 menor** (6.41 menor para 5.69 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	59/474 (12.4%)	84/493 (17.0%)	**RR 1.42** (0.91 para 2.20)	124 por 1.000	**52 mais por 1.000** (11 menos para 149 mais)
Infecções graves (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	15/474 (3.2%)	33/493 (6.7%)	**RR 2.30** (0.83 para 6.35)	32 por 1.000	**41 mais por 1.000** (5 menos para 169 mais)
Neoplasias (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	muito grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	8/474 (1.7%)	9/493 (1.8%)	**RR 1.08** (0.42 para 2.79)	17 por 1.000	**1 mais por 1.000** (10 menos para 30 mais)
Efeitos adversos gastrointestinais (seguimento: variação 1 para 2 anos)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
646 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/318 (0.3%)	1/328 (0.3%)	RR 0.97 (0.06 para 15.43)	3 por 1.000	0 menos por 1.000 (3 menos para 45 mais)
Reações infusionais / reações no local da injeção (seguimento: variação 1 para 2 anos)											
967 (2 ECRs)	não grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	23/474 (4.9%)	17/493 (3.4%)	RR 2.94 (1.87 para 4.62)	49 por 1.000	94 mais por 1.000 (42 mais para 176 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Dois ECRs, um duplo-cego [32] e um onde os pacientes não eram cegados [33] contribuíram para essas análises.

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

c. No estudo que contribuiu para essa análise, os pacientes não eram cegados [33].

d. Intervalo de confiança amplo, que inclui potenciais benefícios e riscos; taxa de eventos muito baixa

Questão 11. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de MMCDbio não anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

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 (95% IC)	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
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17 (seguimento: 6 meses)											
325 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	163	162	-	A média do Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **1.4 maior** (1.2 maior para 1.6 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida); MID=−0.375 (seguimento: 6 meses)											
325 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	163	162	-	A média do HAQ foi **0**	MD **0.2 maior** (0.07 maior para 0.33 maior)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 6 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
325 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	77/163 (47.2%)	45/162 (27.8%)	RR 0.59 (0.44 para 0.79)	472 por 1.000	**194 menos por 1.000** (265 menos para 99 menos)
Efeitos adversos graves (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	23/162 (14.2%)	21/162 (13.0%)	RR 0.91 (0.53 para 1.58)	142 por 1.000	**13 menos por 1.000** (67 menos para 82 mais)
Infecções graves (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	6/162 (3.7%)	7/162 (4.3%)	RR 1.17 (0.40 para 3.40)	37 por 1.000	**6 mais por 1.000** (22 menos para 89 mais)
Câncer (seguimento: 6 meses)											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/162 (0.6%)	1/162 (0.6%)	RR 1.00 (0.06 para 15.85)	6 por 1.000	**0 menos por 1.000** (6 menos para 92 mais)
Toxicidade cardiovascular											
324 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/162 (1.2%)	2/162 (1.2%)	RR 1.00 (0.14 para 7.01)	12 por 1.000	**0 menos por 1.000** (11 menos para 74 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Pequeno tamanho amostral

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

Questão 12. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF + MTX ao invés de tofacitinibe + MTX em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tofacitinibe + MTX	Com MMCDbio anti-TNF		Risco com tofacitinibe + MTX	Diferença de risco com MMCDbio anti-TNF
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) score < 2.6 (seguimento: 6 meses)											
1117 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	56/553 (10.1%)	60/564 (10.6%)	**RR 1.05** (0.74 para 1.48)	101 por 1.000	**5 mais por 1.000** (26 menos para 49 mais)
Pacientes com escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) < 2.6 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	55/376 (14.6%)	66/386 (17.1%)	**RR 1.17** (0.84 para 1.62)	146 por 1.000	**25 mais por 1.000** (23 menos para 91 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 6 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
1157 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	376/572 (65.7%)	368/585 (62.9%)	**RR 0.96** (0.89 para 1.04)	657 por 1.000	**26 menos por 1.000** (72 menos para 26 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	264/376 (70.2%)	261/386 (67.6%)	**RR 0.96** (0.88 para 1.06)	702 por 1.000	**28 menos por 1.000** (84 menos para 42 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	179/376 (47.6%)	177/386 (45.9%)	**RR 0.96** (0.83 para 1.12)	476 por 1.000	**19 menos por 1.000** (81 menos para 57 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	109/376 (29.0%)	100/386 (25.9%)	**RR 0.89** (0.71 para 1.13)	290 por 1.000	**32 menos por 1.000** (84 menos para 38 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI); MID=−0.375 (seguimento: 3 meses)											
1140 (2 ECRs)	grave [a]	grave [e]	não grave	grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.04 maior** (0.04 menor para 0.11 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
1170 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	37/580 (6.4%)	31/590 (5.3%)	RR 0.82 (0.52 para 1.31)	64 por 1.000	11 menos por 1.000 (31 menos para 20 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
1170 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	12/580 (2.1%)	7/590 (1.2%)	RR 0.57 (0.23 para 1.44)	21 por 1.000	9 menos por 1.000 (16 menos para 9 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)											
789 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	34/390 (8.7%)	30/399 (7.5%)	RR 0.86 (0.54 para 1.36)	87 por 1.000	12 menos por 1.000 (40 menos para 31 mais)
Neoplasias											
762 (1 ECR)	grave [c]	não grave	não grave	muito grave [f]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	0/376 (0.0%)	0/386 (0.0%)	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Alocação sigilosa e cegamento não foram descritos apropriadamente no estudo de van Vollenhoven et al. 2012 [26]. O estudo Fleischmann et al. 2017 [29] apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.

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

c. O estudo de Fleischmann et al. 2012 [29] apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.

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

e. Alta heterogeneidade, não explicada (I^2 93%).

f. Taxa de eventos muito baixa.

Questão 13. Devemos utilizar MMCDbio anti-TNF ao invés de tofacitinibe em pacientes com artrite reumatoide estabelecida de moderada ou alta atividade da doença, que falharam à terapia aos MMCDsc?

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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tofacitinibe	Com MMCDbio anti-TNF		Risco com tofacitinibe	Diferença de risco com MMCDbio anti-TNF
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [a]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	29/49 (59.2%)	19/53 (35.8%)	**RR 0.61** (0.39 para 0.93)	592 por 1.000	**231 menos por 1.000** (361 menos para 41 menos)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [a]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	18/49 (36.7%)	10/53 (18.9%)	**RR 0.51** (0.26 para 1.00)	367 por 1.000	**180 menos por 1.000** (272 menos para 0 menos)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	6/49 (12.2%)	2/53 (3.8%)	**RR 0.31** (0.07 para 1.46)	122 por 1.000	**84 menos por 1.000** (114 menos para 56 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI) MID=−0.375 (seguimento: 12 semanas)											
92 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.19 maior** (0.15 maior para 0.23 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [c]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	0/49 (0.0%)	1/53 (1.9%)	**RR 2.78** (0.12 para 66.62)	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)
Infecções graves (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [c]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	0/49 (0.0%)	0/53 (0.0%)	não combinado	não combinado	não combinado
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 24 semanas)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/49 (2.0%)	0/53 (0.0%)	**RR 0.31** (0.01 para 7.40)	20 por 1.000	**14 menos por 1.000** (20 menos para 131 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

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 utilizar MMCDbio não anti-TNF + MTX ao invés 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				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF + MTX	Com MMCDbio não anti-TNF + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF + MTX
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) – Estudos observacionais; MID=-1.17 (seguimento: 6-31 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
1079 (4 estudos observacionais) [a]	grave [b]	não grave	grave [c]	não grave	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	511	568	-	A média do score (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.37 menor** (0.52 menor para 0.21 menor)
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) – ECR; MID= -1.17 (seguimento: 13 meses)											
292 (1 ECR) [d]	grave [e]	não grave	grave [f]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	146	146	-	A média do score (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.38 menor** (0.69 menor para 0.08 menor)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – Estudos observacionais; MID=- 0.375 (seguimento: 6 meses; escala de: 0 para 3)											
47 (1 estudo observacional) [g]	grave [h]	não grave	grave [i]	grave	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	21	26	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.36 maior** (0.08 maior para 0.64 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) – ECR; MID= -0.375 (seguimento: 13 meses; escala de: 0 para 3)											
292 (1 ECR) [d]	grave [e]	não grave	grave [f]	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	146	146	-	A média do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.02 menor** (0.13 menor para 0.09 maior)
Efeitos adversos graves - Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)											
1111 (1 estudo observacional) [j]	não grave	não grave	grave [k]	grave [l]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	56/507 (11.0%)	82/604 (13.6%)	**RR 1.23** (0.89 para 1.69)	110 por 1.000	**25 mais por 1.000** (12 menos para 76 mais)
Efeitos adversos graves - ECR (seguimento: 13 meses)											
292 (1 ECR) [d]	grave [e]	não grave	grave [f]	grave [l]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	8/146 (5.5%)	16/146 (11.0%)	**RR 2.00** (0.88 para 4.53)	55 por 1.000	**55 mais por 1.000** (7 menos para 193 mais)
Reações infusionais / reações no local da injeção (seguimento: 6 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
1227 (2 estudos observacionais) [m]	não grave	não grave	grave [f]	grave [l]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	29/573 (5.1%)	67/654 (10.2%)	**RR 0.75** (0.04 para 13.86)	51 por 1.000	**13 menos por 1.000** (49 menos para 651 mais)
Infecções graves – Estudos observacionais (seguimento: 6 meses)											
1111 (1 estudo observacional) [j]	não grave	não grave	grave [k]	grave [l]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	9/507 (1.8%)	23/604 (3.8%)	**RR 2.15** (1.00 para 4.59)	18 por 1.000	**20 mais por 1.000** (0 menos para 64 mais)
Infecções graves - ECR (seguimento: 13 meses)											
292 (1 ECR) [d]	grave [e]	não grave	grave [f]	grave [l]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	10/146 (6.8%)	7/146 (4.8%)	**RR 1.03** (0.22 para 4.78)	68 por 1.000	**2 mais por 1.000** (53 menos para 259 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Kekow et al. 2012 [34]; Wakabayashi et al., 2012 [35]; Finckh et al. 2007 [36];

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

c. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente (aproximadamente 52%, 50%, 85% e 66% no estudo de Emery et al.2014 [37], Kekow et al. 2012 [34]; Wakabayashi et al., 2012 [35]; e Finckh et al. 76 [36], respectivamente.

d. Gottenberg et al., 2016 [38]

e. Risco de viés grave devido ao não cegamento

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

g. Kekow et al., 2012 [34]

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

i. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente (aproximadamente 50%) (Kekow 2012 [34])

j. Emery et al., 2014 [37]

k. Nem todos os pacientes receberam MTX concomitantemente (aproximadamente 52%) (Emery et al., 2014 [37])

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

m. Finckh et al., 2007 [36]; Emery et al., 2014 [37]

Questão 15. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno - SMD = 0.2; efeito moderado - SMD = 0.5; efeito grande - SMD = 0.8) (seguimento: 6 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
1740 (3 estudos observacionais) [a]	não grave	não grave	grave [b]	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1212	528	-	-	SMD **0.02 maior** (0.16 menor para 0.2 maior)
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID= -1.17 (seguimento: 12 meses)											
195 (1 ECR) [d]	grave [e]	não grave	não grave	grave [f]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	102	93	-	A média do escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.09 maior** (0.3 menor para 0.49 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ) (qualidade de vida) (Interpretação da diferença de média padronizada de acordo com a diretriz de Cohen: efeito pequeno - SMD = 0.2; efeito moderado - SMD = 0.5; efeito grande - SMD = 0.8) (seguimento: 6 meses; escala de: 0 para 3)											
1198 (3 estudos observacionais) [a]	não grave	não grave	grave [b]	grave [g]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	881	317	-	-	SMD **0.3 maior** (0.02 menor para 0.63 maior)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
Morte ou efeitos adversos graves							
196 (1 estudo observacional) [h]	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	Nenhuma morte ou efeito adverso grave foram relatados.

IC: Intervalo de confiança; **SMD:** Diferença média padronizada; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Chatzidionysiou et al., 2013 [39]; Kekow et al., 2012 [34]; Soliman et al., 2012 [40].

b. Mais de 50% dos participantes recebiam MTX

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

d. Manders et al., 2015 [41]

e. Manders et al., 2015 [41]: sem sigilo de alocação e cegamento.

f. Apenas um estudo com pequeno tamanho amostral.

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

h. Kekow et. al., 2012 [34].

Questão 16. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF+MTX ao invés 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF+MTX	Com MMCDbio não anti-TNF+MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF+MTX	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF+MTX
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17 (seguimento: mediana 11 meses; maior pontuação indica atividade de doença mais grave)											
108 (1 estudo observacional) [a]	não grave	não grave	grave [b]	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	19	89	-	A média do escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.35 maior** (0.1 menor para 0.8 maior)
Infecções graves											
5334 (2 estudos observacionais) [d]	não grave	não grave	grave [e]	grave [f]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	297/3790 (7.8%)	116/1544 (7.5%)	**RR 0.94** (0.76 para 1.15)	78 por 1.000	**5 menos por 1.000** (19 menos para 12 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Finck et al., 2010 [42]

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estavam tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Finckh et al., 2010 [42]).

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

d. Johnston et al., 2013 [43] e Harrold et al., 2015 [44].

e Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estavam tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013 [43]).

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

Questão 17. Devemos utilizar MMCDbio não anti-TNF ao invés 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF	Com MMCDbio não anti-TNF		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com MMCDbio não anti-TNF
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17 (seguimento: mediana 11-12 meses)											
513 (2 estudos observacionais)	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	265	248	-	A média do escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS-28) foi **0**	MD **0.3 menor** (0.56 menor para 0.03 menor)
Boa resposta ao critério EULAR (atividade da doença) (seguimento: 12 meses)											
303 (1 estudo observacional)	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	60/182 (33.0%)	64/121 (52.9%)	**RR 1.60** (1.23 para 2.10)	330 por 1.000	**198 mais por 1.000** (76 mais para 363 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
4332 (1 estudo observacional)	não grave	não grave	grave [b]	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	283/3053 (9.3%)	113/1279 (8.8%)	RR 0.95 (0.77 para 1.17)	93 por 1.000	5 menos por 1.000 (21 menos para 16 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Alto risco de viés de seleção: os pacientes no grupo que recebeu rituximabe tinham uma atividade da doença maior e haviam tido mais falhas terapêuticas prévias (Gomez-Reino et al., 2012 [45]).

b. Evidência indireta: a maioria dos pacientes desse estudo, mas não todos, estavam tomando MMCD sintéticos com os MMCDbio (Johnston et al., 2013 [43]).

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

Questão 18. Devemos utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF + MTX	Com oral tofacitinibe + MTX		Risco com MMCDbio anti-TNF + MTX	Diferença de risco com tofacitinibe + MTX
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) score <2.6 (seguimento: 6 meses)											
355 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	12/178 (6.7%)	11/177 (6.2%)	**RR 0.92** (0.42 para 2.03)	67 por 1.000	**5 menos por 1.000** (39 menos para 69 mais)
ACR20 response (seguimento: 6 meses)											
395 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	94/199 (47.2%)	101/196 (51.5%)	**RR 1.09** (0.89 para 1.33)	472 por 1.000	**43 mais por 1.000** (52 menos para 156 mais)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); MID=-0.375 (seguimento: 3 meses)											
378 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	190	188	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi **0**	MD **0.06 menor** (0.07 menor para 0.05 menor)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	7/204 (3.4%)	10/204 (4.9%)	**RR 1.43** (0.55 para 3.68)	34 por 1.000	**15 mais por 1.000** (15 menos para 92 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											
408 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	1/204 (0.5%)	2/204 (1.0%)	**RR 2.00** (0.18 para 21.88)	5 por 1.000	**5 mais por 1.000** (4 menos para 102 mais)
Hepatotoxicidade (AST acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)											
407 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	0/204 (0.0%)	1/203 (0.5%)	**RR 3.01** (0.12 para 73.57)	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 3 meses)											
407 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	0/204 (0.0%)	2/203 (1.0%)	**RR 5.02** (0.24 para 104.01)	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

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

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 [26])

Questão 19. Devemos utilizar tofacitinibe ao invés 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF	Com tofacitinibe		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com tofacitinibe
Melhora da resposta ACR 20											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	19/53 (35.8%)	29/49 (59.2%)	**RR 1.65** (1.08 para 2.53)	358 por 1.000	**233 mais por 1.000** (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [c]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	10/53 (18.9%)	18/49 (36.7%)	**RR 1.95** (1.00 para 3.80)	189 por 1.000	**179 mais por 1.000** (0 menos para 528 mais)
Melhora da resposta ACR 70											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	2/53 (3.8%)	6/49 (12.2%)	**RR 3.24** (0.69 para 15.33)	38 por 1.000	**85 mais por 1.000** (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
92 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [c]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.19 menor** (0.49 menor para 0.11 maior)
Efeitos adversos graves											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	**12 menos por 1.000** (18 menos para 144 mais)
Infecções graves											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	0/53 (0.0%)	0/49 (0.0%)	não estimável	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	**12 menos por 1.000** (18 menos para 144 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado a terapia com MMCD sintéticos, mas a falha a MMCDbio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012 [29]).

b. Pequeno tamanho amostral (Fleischman et al., 2012 [29]).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012 [29]).

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 [29]).

Questão 20. Devemos utilizar tofacitinibe + MTX ao invés 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				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tofacitinibe + MTX	Com MMCDbio anti-TNF		Risco com tofacitinibe + MTX	Diferença de risco com MMCDbio anti-TNF
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) score < 2.6 (seguimento: 6 meses)											
1117 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	grave [b]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	56/553 (10.1%)	60/564 (10.6%)	**RR 1.05** (0.74 para 1.48)	101 por 1.000	**5 mais por 1.000** (26 menos para 49 mais)
Pacientes com escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) < 2.6 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [d]	não grave	grave [b]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	55/376 (14.6%)	66/386 (17.1%)	**RR 1.17** (0.84 para 1.62)	146 por 1.000	**25 mais por 1.000** (23 menos para 91 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 6 meses)											
1157 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	grave [b]	grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	376/572 (65.7%)	368/585 (62.9%)	**RR 0.96** (0.89 para 1.04)	657 por 1.000	**26 menos por 1.000** (72 menos para 26 mais)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
762 (1 ECR)	grave [d]	não grave	grave [b]	grave [e]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	264/376 (70.2%)	261/386 (67.6%)	**RR 0.96** (0.88 para 1.06)	702 por 1.000	**28 menos por 1.000** (84 menos para 42 mais)
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [d]	não grave	grave [b]	grave [e]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	179/376 (47.6%)	177/386 (45.9%)	**RR 0.96** (0.83 para 1.12)	476 por 1.000	**19 menos por 1.000** (81 menos para 57 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
762 (1 ECR)	grave [d]	não grave	grave [b]	grave [e]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	109/376 (29.0%)	100/386 (25.9%)	**RR 0.89** (0.71 para 1.13)	290 por 1.000	**32 menos por 1.000** (84 menos para 38 mais)
Índice da incapacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI); MID=−0.375 (seguimento: 3 meses)											
1140 (2 ECRs)	grave [a]	grave [f]	grave [b]	grave [e]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	564	576	-	A média do índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.04 maior** (0.04 menor para 0.11 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 12 meses)											
1170 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	grave [b]	muito grave [e]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	37/580 (6.4%)	31/590 (5.3%)	**RR 0.82** (0.52 para 1.31)	64 por 1.000	**11 menos por 1.000** (31 menos para 20 mais)
Infecções graves (seguimento: 12 meses)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
1170 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	grave [b]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	12/580 (2.1%)	7/590 (1.2%)	**RR 0.57** (0.23 para 1.44)	21 por 1.000	**9 menos por 1.000** (16 menos para 9 mais)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal) (seguimento: 12 meses)											
789 (2 ECRs)	grave [a]	não grave	grave [b]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	34/390 (8.7%)	30/399 (7.5%)	**RR 0.86** (0.54 para 1.36)	87 por 1.000	**12 menos por 1.000** (40 menos para 31 mais)
Neoplasias											
762 (1 ECR)	grave [d]	não grave	grave [b]	muito grave [g]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	0/376 (0.0%)	0/386 (0.0%)	não estimável	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Alocação sigilosa e cegamento não foram descritos apropriadamente no estudo de van Vollenhoven et al., 2012 [26]. O estudo Fleischmann 2017 [46] apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.

b. Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado terapia com MMCD sintéticos.

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

d. O estudo Fleischmann 2017 [46] apresentou problemas relacionados a dados incompletos de desfecho.

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

f. Alta heterogeneidade, não explicada (I^2 93%).

g. Taxa de eventos muito baixa.

Questão 21. Devemos utilizar tofacitinibe ao invés 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com MMCDbio anti-TNF	Com tofacitinibe		Risco com MMCDbio anti-TNF	Diferença de risco com tofacitinibe
Melhora da resposta ACR 20											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	19/53 (35.8%)	29/49 (59.2%)	RR **1.65** (1.08 para 2.53)	358 por 1.000	**233 mais por 1.000** (29 mais para 548 mais)
Melhora da resposta ACR 50											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	10/53 (18.9%)	18/49 (36.7%)	RR **1.95** (1.00 para 3.80)	189 por 1.000	**179 mais por 1.000** (0 menos para 528 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Melhora da resposta ACR 70											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/53 (3.8%)	6/49 (12.2%)	**RR 3.24** (0.69 para 15.33)	38 por 1.000	**85 mais por 1.000** (12 menos para 541 mais)
Índice da incapacidade física do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI)											
92 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	46	46	-	A média do índice de incapacidade física do questionário de avaliação em saúde foi **0**	MD **0.19 menor** (0.49 menor para 0.11 maior)
Efeitos adversos graves											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	**12 menos por 1.000** (18 menos para 144 mais)
Infecções graves											
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	0/53 (0.0%)	0/49 (0.0%)	não estimável	0 por 1.000	**0 menos por 1.000** (0 menos para 0 menos)
Hepatotoxicidade (ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
102 (1 ECR)	não grave	não grave	grave [a]	muito grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	1/53 (1.9%)	0/49 (0.0%)	**RR 0.36** (0.02 para 8.63)	19 por 1.000	**12 menos por 1.000** (18 menos para 144 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Evidência indireta: os pacientes randomizados haviam falhado a terapia com MMCD sintéticos, mas a falha a MMCDbio não era um critério de inclusão (Fleischmann et al., 2012 [29]).

b. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido a pequeno tamanho amostral (Fleischmann et al., 2012 [29]).

c. 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 [29])

Questão 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?

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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em altas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em altas doses
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17 (seguimento: variação 12 meses para 24 meses)											
86 (2 ECRs) [a,b]	não grave	não grave	grave [c]	grave [d]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	38	48	-	A média do escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.37 menor** (0.89 menor para 0.15 maior)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); MID= -0.375 (seguimento: 12 meses)											
115 (3 ECRs) [e]	não grave	grave [f]	grave [c]	muito grave [g]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	52	63	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi **0**	MD **0.12 menor** (0.37 menor para 0.12 maior)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) [b]	grave [h]	não grave	grave [c]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	6/12 (50.0%)	12/14 (85.7%)	**RR 1.71** (0.94 para 3.14)	500 por 1.000	**355 mais por 1.000** (30 menos para 1.070 mais)

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Melhora da resposta ACR 50 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) [b]	grave [h]	não grave	grave [c]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	5/12 (41.7%)	9/14 (64.3%)	**RR 1.54** (0.71 para 3.35)	417 por 1.000	**225 mais por 1.000** (121 menos para 979 mais)
Melhora da resposta ACR 70 (seguimento: 12 meses)											
26 (1 ECR) [b]	grave [h]	não grave	grave [c]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	2/12 (16.7%)	8/14 (57.1%)	**RR 3.43** (0.89 para 13.15)	167 por 1.000	**405 mais por 1.000** (18 menos para 2.025 mais)
Progressão radiográfica pelo escore de Larsen; MID=4.6; escala de 0 a 448											
91 (1 ECR) [b]	grave [h]	não grave	grave [c]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	A diferença média no escore de Larsen em 12 meses com metilprednisolona intramuscular foi 20.59 (mediana 0.00) comparada com 2.77 (mediana 0.00) com placebo.				
Efeitos adversos graves											
89 (2 ECRs) [a,b]	grave [h]	não grave	grave [c]	muito grave [d]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	3/40 (7.5%)	7/49 (14.3%)	**RR 2.05** (0.49 para 8.51)	75 por 1.000	**79 mais por 1.000** (38 menos para 563 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Choy et al, 2005 [47]

b. Durez et al. 2007[48]

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

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

e. Durez et al, 2007 [48]; Choy et al., 2005 [47]; Ciconelli et al., 1996 [49].

f. Alta heterogeneidade (I^2= 54%) (Durez et al., 2007 [48]; Choy et al., 2005 [47]; Ciconelli et al., 1996 [49]).

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

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

Questão 23. Devemos adicionar glicocorticoides em baixas doses por longo prazo aos MMCDcs 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 (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em baixas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em baixas doses
Escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28); MID=-1.17											
350 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	119	231	-	A média do escore (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) foi **0**	MD **0.49 menor** (0.73 menor para 0.35 menor)
Melhora da resposta ACR 20 (seguimento: 3 meses)											
348 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	36/119 (30.3%)	111/229 (48.5%)	**RR 1.59** (1.17 para 2.15)	303 por 1.000	**178 mais por 1.000** (51 mais para 348 mais)
Questionário de avaliação em saúde (HAQ); MID=-0.375											
486 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	179	307	-	A média Questionário de avaliação em saúde (HAQ) foi **0**	MD **0.32 menor** (0.36 menor para 0.29 menor)
SF-36 (Componente físico) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
348 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA	119	229	-	A média do componente físico do SF-36 foi **0**	MD **2.4 maior** (0.74 maior para 4.06 maior)
SF-36 (Componente mental) (seguimento: 3 meses; escores menores indicam maior incapacidade)											
348 (1 ECR)	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	119	229	-	A média SF-36 do componente mental do SF-36 foi **0**	MD **1 maior** (0.94 menor para 2.94 maior)
Efeitos adversos graves (seguimento: 3 meses)											
410 (2 ECRs)	não grave	grave [c]	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	4/145 (2.8%)	6/265 (2.3%)	**RR 0.87** (0.13 para 5.93)	28 por 1.000	**4 menos por 1.000** (24 menos para 136 mais)
Efeitos adversos cardiovasculares (hipotensão) (seguimento: 3-24 meses)											
410 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	2/145 (1.4%)	9/265 (3.4%)	**RR 2.81** (0.62 para 12.69)	14 por 1.000	**25 mais por 1.000** (5 menos para 161 mais)
Osteoporose											
	não grave	não grave	não grave	muito grave [b]	nenhum		0/43 (0.0%)	2/48 (4.2%)		**Baixo risco**	

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
91 (1 ECR)						⊕⊕◯◯ BAIXA			RR 4.49 (0.22 para 90.99)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 9 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

a. Dados foram obtidos de um ensaio que não descreveu adequadamente os processos de randomização e cegamento (Buttgereit et al., 2013 [50]).

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

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				
№ de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem adição	Com adição de glicocorticoides em baixas doses		Risco sem adição	Diferença de risco com adição de glicocorticoides em baixas doses
Remissão pelo score (ou pontuação) da Atividade de Doença (DAS- 28) (< 1.6) (seguimento: 12 meses)											
210 (1 ECR)	grave [a]	não grave	grave [b]	grave [c]	nenhum	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	32/105 (30.5%)	42/105 (40.0%)	**RR 1.31** (0.90 para 1.90)	305 por 1.000	**94 mais por 1.000** (30 menos para 274 mais)

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença média; **MID:** Diferença minimamente importante

Explicações

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

b. Evidência indireta: os pacientes randomizados tinham AR recente e não estabelecida (Todoerti et al., 2010 [25]).

c. Intervalo de confiança amplo ao redor da estimativa de efeito devido ao pequeno tamanho amostral (Todoerti et al., 2010 [25]).

7- REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Handbook for Guideline development. 2014; http://www.who.int/iris/handle/10665/145714. Accessed 2018 Nov 26.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas.* Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
3. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ.* Feb 18 2014;186(3):E123-142.
4. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* Jan 2017;81:101-110.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research.* Jan 2016;68(1):1-25.
6. Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolopment. *Health Qual Life Outcomes.* Sep 21 2017;15(1):183.
7. Grading of Recommendations Assessment D, and Evaluation (GRADE),,. http://gradeworkinggroup.org/#. Accessed 2018 Nov 26.
8. GRADEpro GDT. https://gradepro.org/. Accessed 2018 Nov 26.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* Mar 1988;31(3):315-324.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* Sep 2010;69(9):1580-1588.
11. Hazlewood G, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, C B. The comparative efficacy and toxicity of initial disease-modifying anti-rheumatic drug choices for patients with moderate-severe early rheumatoid arthritis: A bayesian network meta-analysis. *Arthritis Rheumatism.* 2011;63(10).
12. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, 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.* Jan 2016;75(1):75-83.
13. Markusse IM, de Vries-Bouwstra JK, Han KH, et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* Sep 25 2014;16(5):430.
14. Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, Albuquerque C, et al. Rheumatoid arthritis in brazil - the "real" study: a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):1160-1161.
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. *British journal of rheumatology.* Oct 1997;36(10):1082-1088.
16. Capell HA, Madhok R, Porter DR, 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.* Feb 2007;66(2):235-241.
17. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, 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.* Apr 1999;58(4):220-225.
18. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, 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.* Jul 2014;73(7):1331-1339.
19. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis and rheumatism.* May 2008;58(5):1310-1317.

20. Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *The Journal of the Association of Physicians of India.* Aug 2014;62(8):673-676.
21. Fedorenko E LG, Sigidin YA, et al. Remission as the main goal of treatment in early rheumatoid arthritis pa-tients: comparative efficacy of four treatment regimens. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3).
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. *Clinical rheumatology.* Jan 2014;33(1):125-130.
23. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, 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 research & therapy.* Apr 9 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 research & therapy.* May 14 2012;14(3):R112.
25. Todoerti M, Scire 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. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Apr 2010;1193:139-145.
26. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, 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.* May 5 2012;379(9827):1712-1720.
27. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* Jul 2014;73(7):1356-1361.
28. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* May 4 2013;381(9877):1541-1550.
29. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, 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 and rheumatism.* Mar 2012;64(3):617-629.
30. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *The New England journal of medicine.* Jul 25 2013;369(4):307-318.
31. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, 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.* Mar 13 2015;350:h1046.
32. Schiff M, Keiserman M, Codding C, 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.* Aug 2008;67(8):1096-1103.
33. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, 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.* Jan 2014;73(1):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 : targets & therapy.* 2012;6:191-199.
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. *Modern rheumatology.* Feb 2012;22(1):116-121.
36. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, 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 and rheumatism.* May 2007;56(5):1417-1423.
37. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* Nov 6 2014;371(19):1781-1792.

38. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, 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.* Sep 20 2016;316(11):1172-1180.
39. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2013;42(3):190-195.
40. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt 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 & research.* Aug 2012;64(8):1108-1115.
41. Manders SH, Kievit W, Adang E, 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.* May 22 2015;17:134.
42. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, 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.* Feb 2010;69(2):387-393.
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. *Seminars in arthritis and rheumatism.* Aug 2013;43(1):39-47.
44. Harrold LR, Reed GW, Magner 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.* Sep 18 2015;17:256.
45. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz 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.* Nov 2012;71(11):1861-1864.
46. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, 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.* Jul 29 2017;390(10093):457-468.
47. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL, Intramuscular Methylprednisolone Study G. 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.* Sep 2005;64(9):1288-1293.
48. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, 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 and rheumatism.* Dec 2007;56(12):3919-3927.
49. Ciconelli RM, Ferraz MB, Visioni 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. *British journal of rheumatology.* Feb 1996;35(2):150-154.
50. Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis.* Feb 2013;72(2):204-210.

ANEXO METODOLÓGICO 2

Classificação da atividade da doença

Índices compostos da atividade de doença (ICAD)	Descrição
DAS 28: Disease Activity Score, 28 joints (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 x raiz quadrada(dolorosas28) + 0,28 x raiz quadrada(edemaciadas28) + 0,70 x ln(VHS) + 0,014 x EVAp.
SDAI: Simplified Disease Activity Score (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: dolorosas28 + edemaciadas28 + PCR + EVAp + EVAm

CDAI: Clinical Disease Activity Score (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: dolorosas28 + edemaciadas28 + EVAp + EVAm.

Fonte: Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide.

Avaliação da capacidade funcional

HAQ: Health Assessment Questionnaire (0 a 3)

Nº	Atividade	Sem difuculdade	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 sua cabeça e os seus 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 seu 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 suas roupas no chão?

15 Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?

16 Abrir potes ou vidros deconserva 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 tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?

Avaliação dos Escores do HAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente

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

Fonte: Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide.

Monitorização de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide

MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINE)		
Ibuprofeno e naproxeno.	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Prednisona, succninato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona.	Hemograma, creatinina, glicemia: A cada 1 a 3 meses. Controle da pressão arterial	Avaliar a redução da dose ou interromper o tratamento frente a taxas alteradas. Monitorar efeitos colaterais do uso de corticosteroides.
MMCDsc		
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN:

		suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50ml/minuto: administrar 50% da dose. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 10ml/minuto: evitar uso.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 50ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.
Tofacitinibe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. - Anemia,leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente utilizadas acima da	- Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e

	dose máxima, que não devem ser utilizadas). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.	ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
MMCDbio		
Anti-TNF	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. - Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Abatacepte	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Rituximabe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento
Tocilizumabe	Avaliação de tuberculose latente 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,	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm3: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm3 e reiniciar com 4 mg/kg. - Neutrófilos abaixo de 500/mm3: interromper o uso do medicamento. - Plaquetas entre 50.000 e 100.000c/mm3: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm3 e reiniciar com 4 mg/kg. - Plaquetas abaixo de 50.000/mm3:

	HDL, LDL, triglicerídios: A cada 6 a 12 meses.	interromper o uso do medicamento. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 4 mg/kg. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídios: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

MMCD: medicamentos modificadores do curso de doença; AST: aspartato-aminotransferase/TGO: transaminase glutâmicooxalacética; ALT: alanino-aminotransferase/TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; LSN: limite superior da normalidade; HDL: lipoproteína de densidade alta; LDL: lipoproteína de densidade baixa. Fonte: Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide.