

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 16, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021

INTRODUÇÃO

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ):

- Grupo heterogêneo de doenças autoimunes caracterizadas pela presença de artrite crônica (com duração maior do que seis semanas), de origem desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos de idade (classificação porposta pela Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR)).
- Estima-se uma incidência entre 2 a 20/100.000 casos/ano e prevalência em torno de 16 a 150/100.000.
- Pico de incidência em crianças com menos de cinco anos e outro no grupo de 10 a 16 anos.
- A frequência de subtipo de AIJ está disposta no Quadro I abaixo.

Quadro I - Frequências de cada um dos subtipos de AIJ

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

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

Para maiores informações consulte o **Itens 1. e 2.** do PCDT AIJ, PT nº 16, de 03 de setembro de 2021.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

- Identificação da artrite = perceber o aumento de volume articular ou a presença de dois sinais inflamatórios, tais como dor à palpação ou dor com limitação de movimentos.
- Duração da artrite > 6 sem = artrite crônica (como é o caso da AIJ).
- Artrite crônica definida → encaminhar para especialista.
- O exame físico deve considerar as manifestações articulares e extra-articulares, que dependem do subtipo de AIJ e incluem principalmente: psoríase, uveíte anterior, febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada.

LABORATÓRIO

Hemograma e testes que avaliam inflamação, como a determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e a dosagem de proteína C reativa (PCR). Testes imunológicos como a determinação de fator reumatoide (FR) e a detecção do HLA B27 ajudam na separação de subtipos de AIJ e a identificação de fator antinuclear (FAN), na avaliação do risco de uveíte.

IMAGEM

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

CID 10

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

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

REGULAÇÃO E CONTROLE

- Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.
- Pessoas com AIJ devem ser atendidas em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.
- A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
- Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

DIAGNÓSTICO (continuação)

CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS

AII sistêmica → mais grave, com mais possibilidades de complicações fatais como a síndrome de ativação macrofágica (SAM). Febre persistente, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central (SNC) e sintomas hemorrágicos.

AII oligoarticular → (1 a 4 articulações nos 1os 6 meses) mais comum e benigna. A principal complicação extra-articular é a uveíte anterior crônica (UAC).

AII poliarticular com fator reumatoide (FR) positivo → 5 ou mais articulações nos 1os 6 meses. O FR deve estar positivo em 2 análises com intervalo de 6 meses.

AII poliarticular com fator reumatoide negativo → 5 ou mais articulações nos 1os 6 meses. Pode evoluir como uma forma exacerbada e mais grave da AII oligoarticular, inclusive com risco de UAC.

Artrite Relacionada à Entesite → subtipo c/forte associação c/antígeno HLA B27 e pode evoluir como uma espondiloartrite. Diagnóstico → presença de artrite associada a entesite ou, na falta de um deles, seria necessário detectar mais dois dos seguintes critérios: HLA B27 positivo; dor lombo-sacra inflamatória ou dor a digito-pressão de sacroilíacas; início da artrite no sexo masculino; pacientes com mais de seis anos; uveíte anterior aguda; parente de primeiro grau com doença associada ao HLAB27 (espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, doença intestinal inflamatória com sacroilite, artrite reativa, uveíte anterior aguda).

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

Artrite Indiferenciada → quadros incompletos que não preenchem os critérios de inclusão para nenhum dos seis subtipos descritos acima, assim como para aqueles que apresentam características de mais de um dos subtipos.

TRATAMENTO

A conduta terapêutica é orientada para um alvo (“*treat to target*”).

O tratamento ideal deve ser precoce e individualizado, com decisões compartilhadas e com meta final de remissão completa e sustentada da doença.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

- Atentar para condições psicossociais da criança e da família.
- A criança deve frequentar a escola e praticar esportes frequentemente.
- Orientar sobre dieta saudável e controle da necessidade diária de cálcio e vitamina D.
- Podem ser necessários: fisioterapia e terapia ocupacional; atendimento odontológico e raramente cirurgias ortopédicas.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

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

- Antes do início de imunomoduladores, devem-se excluir infecções graves e atualizar a cobertura vacinal, além de pesquisar a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB).
- Para cada subtipo de AII, os tratamentos preconizados devem seguir os fluxogramas específicos.

Consultar item 6. Tratamento do PCDT AII, PT nº 16, de 03/09/2021.

Os Fluxogramas de Tratamentos preconizados para cada tipo de AII estão disponibilizados ao final deste PCDT Resumido.

Consulte o item 6.2.3. Esquemas de administração do PCDT AII, PT nº 16, de 03/09/2021.

CASOS ESPECIAIS

Tuberculose latente → antes do início do tratamento com MMCD → avaliação para tuberculose latente ou contato com tuberculose recente e, se positivo → deve ser feito o tratamento de tuberculose latente conforme as diretrizes vigentes do Ministério da Saúde, iniciando MMCD biológico após um mês do tratamento profilático.

Gestação → o MTX, leflunomida e tocilizumabe são contraindicados. Os AINE podem ser utilizados no 1º e 2º trimestres de gestação, e a sulfassalazina também deve ser suspensa no último trimestre. O adalimumabe e o infliximabe podem ser utilizados até a 20ª semana e o etanercepte até a 32ª semana, podendo ser usados durante toda a gestação em casos individualizados.

Infecções ativas

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

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

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

MONITORIZAÇÃO

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

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

O JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) é o índice composto mais utilizado para quantificar a atividade da AII. Inicialmente foi concebido e validado com quatro variáveis (número de articulações ativas, avaliação global pelo paciente (escala analógica visual de 0 a 10 cm), avaliação global pelo médico (escala analógica visual de 0 a 10 cm) e uma prova de atividade inflamatória como a VHS ou a PCR. Existe o JADAS 71 que avalia 71 articulações, outro que analisa 27 (JADAS 27) e o JADAS 10 que seleciona apenas 10. O número de articulações ativas consideradas no JADAS (71, 27 ou 10) somado ao valor de cada uma das outras três variáveis que valem 10 pontos cada, oferece o valor de JADAS que poderá atingir pontuações de 101, 57 ou 40. Para que a VHS ou da PCR sejam pontuadas de 0 a 10, haverá necessidade de se normalizar os dados destes exames.

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

MONITORIZAÇÃO (continuação)

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

Quadro II - JADAS na avaliação de doença inativa

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

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

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

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

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

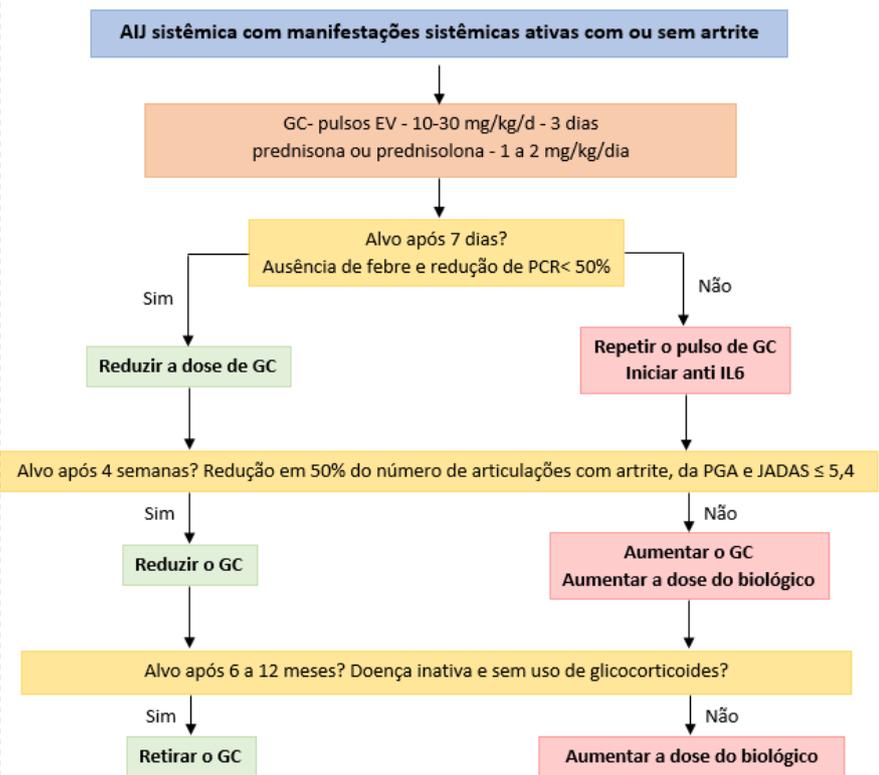
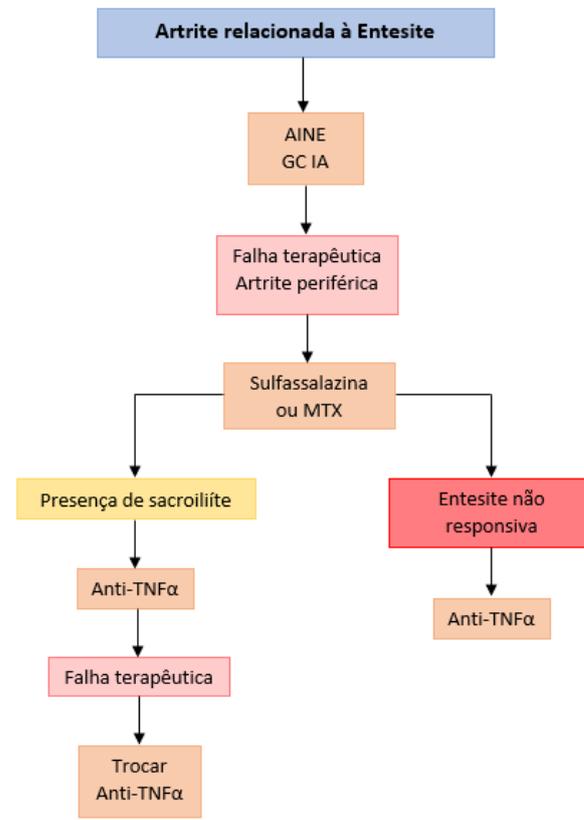
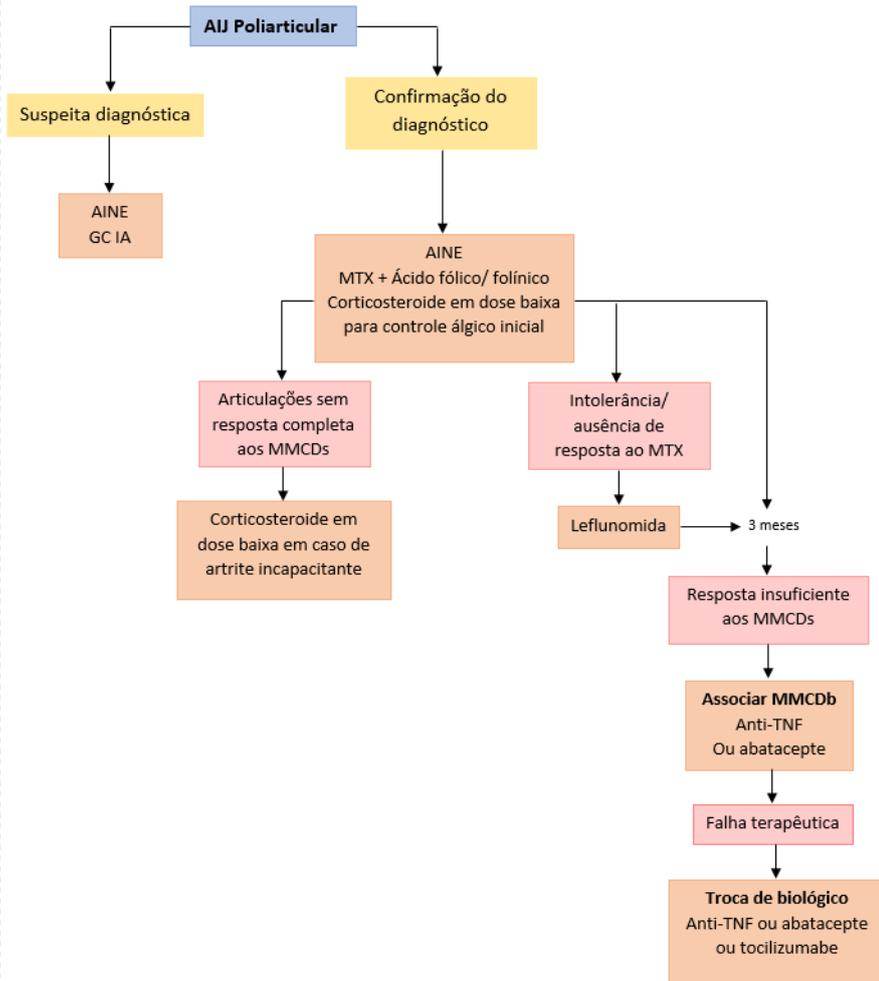
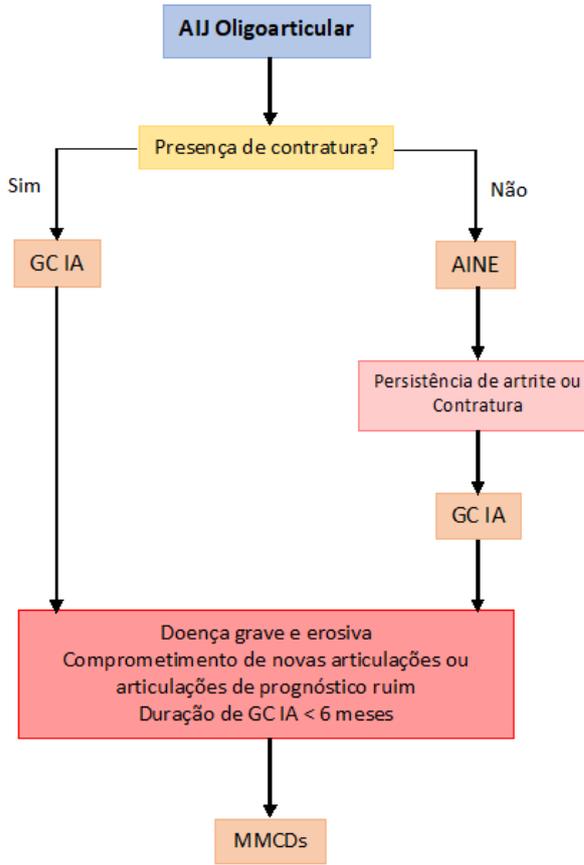
VHS e a PCR são utilizadas para avaliação de atividade de doença e são úteis para avaliação de resposta terapêutica. Devem ser solicitadas antes do início do tratamento e após 4 a 12 semanas, conforme a necessidade.

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

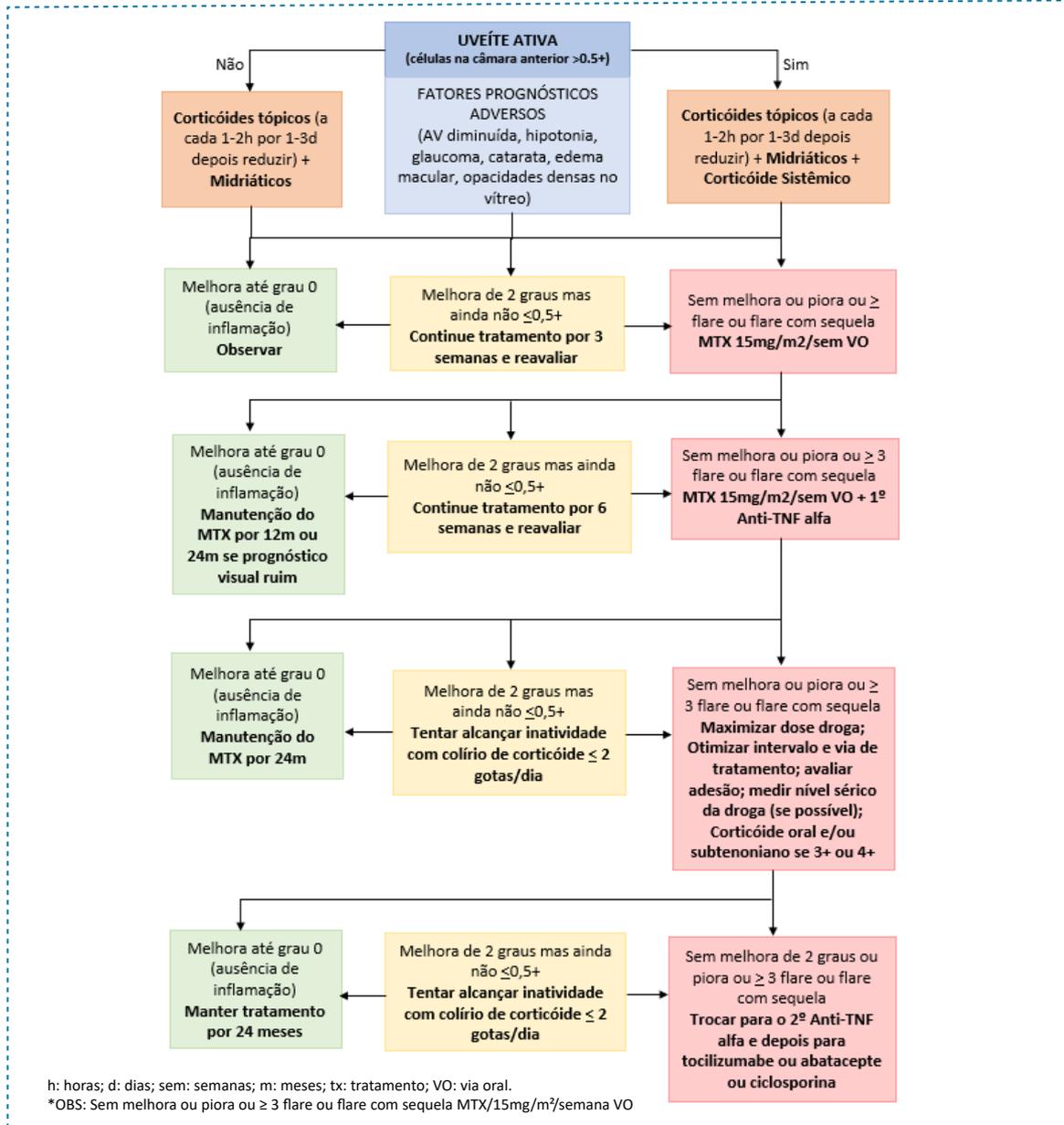
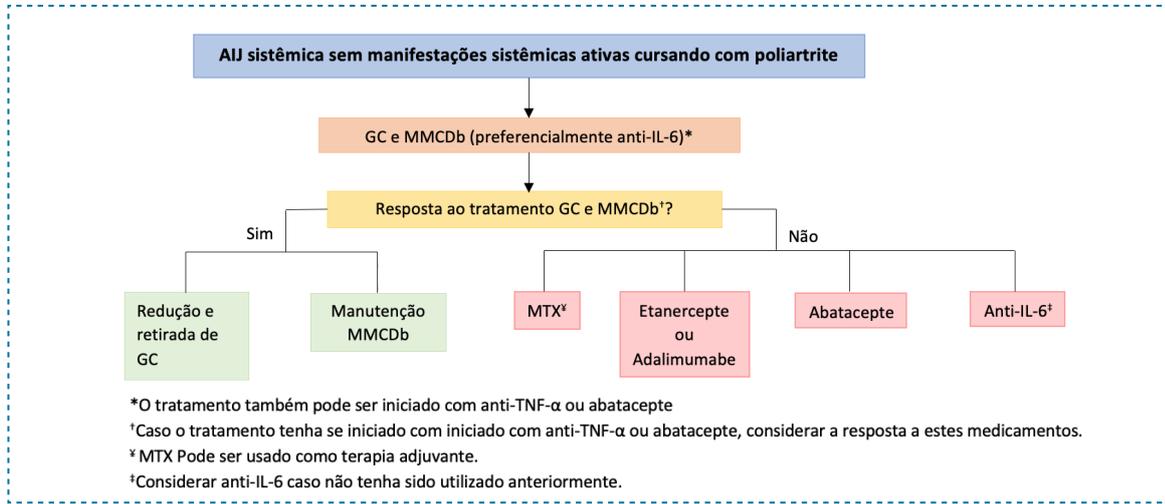
Após seis meses de tratamento, é desejável que o alvo tenha sido alcançado e, ao final de um ano, o doente mantenha-se com doença inativa. Na AIJ sistêmica, os alvos para controle das manifestações sistêmicas devem ser atingidos mais precocemente do que as manifestações articulares. Para os pacientes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

Medicamento	Avaliação	Conduta frente a alterações
AINE	Hemograma, creatinina, AST/TGO,ALT/TGP e análise de urina a cada 6 meses.	Hipersensibilidade ou sangramento do trato gastrointestinal ou doença hepática e renal aguda ou crônica, ou 3º trimestre da gestação: suspensão do medicamento.
Metotrexato (MTX) e Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP 4 ou 12 sem quando há aumento de dose e p/pacientes em dose estável a cada 8 ou 12 sem.	Aumento de AST/TGO e ALT/TGP >2 vezes limite superior da normalidade: redução da dose ou suspensão temporária.
Sulfasalazina	Hemograma, AST/TGO, ALT/TGP, creatinina no início e a cada 1 a 2 sem, durante incremento de dose e trimestral em manutenção. Imunoglobulinas a cada 6 meses	Reações de hipersensibilidade tais como exantema, úlceras orais e síndrome de Stevens-Johnson: suspensão do tratamento
Ciclosporina	Hemograma, creatinina, AST/TGO,ALT/TGP no início e a cada 4 a 12 semanas.	Se aumento de creatinina em 30% reduzir dose de 25%-50%
Anti-TNF-α	Hemograma, AST/TGO, ALT/TGP e creatinina no início e a cada 3 a 6 meses.	Infecções ativas, ou doenças desmielinizantes ou Insuficiência cardíaca classe funcional III e IV: suspensão do medicamento.
Tocilizumabe (TCZ)	Hemograma (cada 4 a 8 semanas nos primeiros 6 meses e posteriormente a cada 12 semanas), AST/TGO e ALT/TGP (cada 8 semanas nos primeiros 6 meses e posteriormente a cada 12 semanas), colesterol total e frações e triglicérides (cada 8 semanas no início e posteriormente a cada 6 meses)	<p>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP 1 a 3 vezes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Modificar dose de tocilizumabe se necessário 2. Diminuir dose 4mg/kg ou interromper infusão até que volte ao normal 3. Reiniciar 4mg/kg ou 8mg/kg quando normal 4. SC: passar semanas alternadas até normal e voltar semanal se necessário/adequado <p>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP 3 a 5 vezes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interromper a dose até < 3 x normal 2. Quando atingir < 3 x normal, recomencar 4mg/kg ou 8mg/kg 3. Aumento persistente > 3 x normal, suspender TCZ <p>Aumento de AST/TGO e ALT/TGP > 5 vezes Suspender TCZ</p> <p>Neutrófilo > 1000/mm³ Manter dose</p> <p>Neutrófilo 500-1000/mm³</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interromper TCZ 2. Quando > 1000, recomencar 4mg/kg (se SC 162 mg a cada duas semanas) e aumentar para 8mg/kg (se SC 162 mg semanal) quando apropriado <p>Neutrófilo <500/mm³ Suspender TCZ</p> <p>Plaquetas < 50.000 mm³ Suspender TCZ</p>

FLUXOGRAMAS – TRATAMENTOS PRECONIZADOS PARA CADA SUBTIPO DE AIJ



Legenda Medicamentos - AINE: anti-inflamatório não esteroidal, GC IA: glicocorticoide intra-articular, MTX: metotrexato, GC: glicocorticoide, MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético, MMCDb: Medicamento Modificador do Curso da Doença biológico.



Legenda Medicamentos - AINE: anti-inflamatório não esteroidal, GC IA: glicocorticoide intra-articular, MTX: metotrexato, GC: glicocorticoide, MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético, MMCDb: Medicamento Modificador do Curso da Doença biológico.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 16, de 03 de setembro de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midiás/protocolos/20211112_portaria_conjunta_16_pcdt_aij.pdf