
**PANORAMA MUNDIAL DOS GUIAS CLÍNICOS DE TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO EM ARTRITE REUMATOIDE**

**GLOBAL OVERVIEW OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF
RHEUMATOID ARTHRITIS**

MELO¹, T. P.; TONIN¹, F. S.; WIENS¹, A.; PONTAROLO¹, R.

1 - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Autor para correspondência: pontarolo@ufpr.br

RESUMO:

As condutas clínicas eficazes e seguras são essenciais para direcionar as tomadas de decisão em saúde, principalmente em doenças crônicas e degenerativas como a Artrite Reumatoide. Nesse sentido, destaca-se importância do conhecimento e da padronização dos principais guias de prática em saúde disponíveis mundialmente. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os guias de tratamento com medicamentos biológicos em artrite de diferentes instituições nacionais e internacionais. Foi realizada busca na base de dados Medline (Pubmed) e na literatura cinzenta utilizando descritores referentes ao tipo de publicações desejadas (guias clínicos) associada a artrite reumatoide. Publicações disponíveis entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014, em inglês, espanhol ou português foram incluídas para a análise. Informações referentes à metodologia de desenvolvimento de cada guia e questões do tratamento com medicamentos biológicos (interrupções e trocas de terapia) foram coletadas. Após a pesquisa, um total de 13 publicações de três continentes diferentes foram incluídas. A maior parte dos guias utiliza revisão da literatura ou revisões sistemáticas aliada a consenso de grupo de especialistas para retirar conclusões sobre os tratamentos. Em geral, o início da terapia biológica é amplamente recomendado após falha com duas estratégias de medicamentos modificadores do curso da doença. Não é unânime a escolha do primeiro biológico (anti-TNF ou biológico com outro mecanismo de ação) nem qual deve ser o procedimento adequado para interrupção ou troca de terapias. Deste modo, observa-se que ainda há uma necessidade contínua de aprimoramento e padronização a nível mundial das informações baseadas em evidências, capazes de estabelecer condutas mais seguras na prática clínica com medicamentos biológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite Reumatoide, medicamentos biológicos, interrupção de tratamento.

ABSTRACT:

The safe and effective clinical management are essential to guide the health decision-making, especially in chronic and degenerative diseases such as rheumatoid arthritis. In this context, we highlight the importance of knowledge and standardization of the main health practice guidelines available worldwide. The aim of this study was to evaluate several national and international institutions guidelines of biological drugs used in arthritis. A search was performed in the Medline database (PubMed) and gray literature using descriptors for the type of publications (clinical guidelines) associated with rheumatoid arthritis. Publications available between January 2010 and December 2014 in English, Spanish or Portuguese were included for analysis. Information regarding the methodology of each guideline and issues of treatment with biological drugs (therapy interruptions and changes)

were collected. After the search, a total of 13 publications in three different continents were included. Most guidelines use literature review or systematic reviews combined with expert group consensus to draw conclusions about treatments. Overall, the onset of biological therapy is widely recommended after failure with two disease-modifying antirheumatic drugs. It is not unanimous the first choice of the biological drug (anti-TNF biological or with another mechanism of action) or what should be the proper procedure for switching or replacement therapies. Thus, there is still a continuing need for improvement and standardization of information worldwide to establishing safer procedures in clinical practice with biological drugs. **Keywords:** Rheumatoid Arthritis, biological agents, treatment discontinuation.

1. INTRODUÇÃO

A necessidade de estabelecer condutas clínicas seguras, eficazes e padronizadas, fomenta continuamente o desenvolvimento de documentos que norteiem as tomadas de decisão em saúde. Existem diversos termos que têm sido usados como sinônimos de guias de prática em saúde, tais como: protocolos, *guidelines*, algoritmo, diretriz, norma técnica, recomendações, entre outros (LEGIDO-QUIGLEY et al., 2012).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um guia é um documento que contém recomendações sobre intervenções em saúde, sejam estas clínicas (como tratamento e diagnóstico, por exemplo), de saúde pública, ou até mesmo de políticas de saúde (WHO, 2002). Por sua vez, de forma menos abrangente que a OMS, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América (EUA), define os guias como "documentos informativos que incluem recomendações destinadas a aperfeiçoar o cuidado ao paciente, a partir de uma revisão sistemática de evidências e para a avaliação de benefícios e danos de diferentes alternativas terapêuticas na atenção à saúde" (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

Qualquer processo de inovação em saúde depende das características da inovação, da intenção dos profissionais que farão uso da mesma, e da organização em que será implantada (contexto sócio-político). O estabelecimento de diretrizes é uma forma de inovação frequente, entretanto, sua estruturação, de maneira geral, têm falhado quanto ao seu desenho sistemático. Tais imperfeições, como o pouco embasamento teórico, podem tornar a diretriz ineficaz, e conseqüentemente gerar gasto de tempo e dinheiro (FLEUREN et al, 2004).

O grupo escocês SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), em seu manual para o desenvolvimento ou atualização de guias de saúde relata diversos itens importantes, tais como: desenvolvimento de revisão sistemática, avaliação dos níveis de evidências das informações, julgamento das recomendações (vantagens, desvantagens, custos, entre outros), revisão por grupo de especialistas e de outros interessados no assunto, publicação, implementação e até o envolvimento do paciente (SIGN, 2011a).

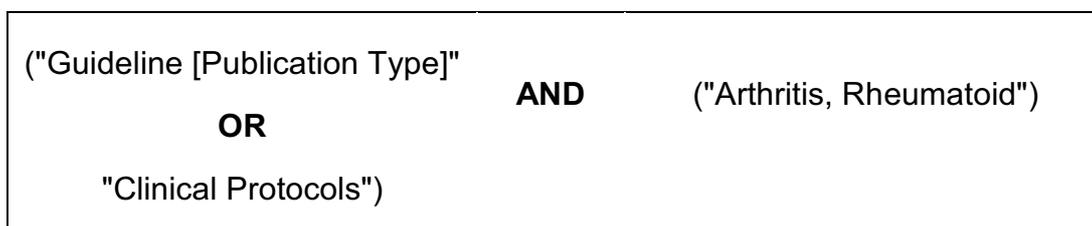
Destaca-se, ainda, a importância de guias bem estabelecidos para as tomadas de decisão nos casos de doenças crônicas como a Artrite Reumatoide (AR). Essa patologia autoimune sistêmica, caracterizada pela inflamação crônica de articulações, apresenta natureza multifatorial severamente debilitante, com morbidade e mortalidade significativas, afetando cerca de 0,5 a 1,0% da população mundial. Assim, o estabelecimento de critérios diagnósticos deve levar em consideração uma associação de sinais e sintomas característicos, aliado a dados laboratoriais e radiológicos complementares. O tratamento da AR tem evoluído com o advento dos medicamentos biológicos, que agem como imunossuppressores para reduzir a inflamação e de evitar o dano às articulações. Porém, ressalta-se que a troca desses medicamentos ainda é comum na prática clínica, seja por motivos como ineficácia, eventos adversos ou má adesão ao tratamento (KNAI et al., 2012; LEGIDO-QUIGLEY et al., 2012).

Por isso, analisar e comparar as metodologias empregadas para o desenvolvimento de guias em AR, assim como analisar as recomendações estabelecidas pelos mesmos nas condutas terapêuticas com medicamentos biológicos, pode auxiliar tanto na identificação de questões bem estabelecidas, quanto naquelas que precisam de mais investimentos e pesquisas.

Assim, o objetivo dessa revisão foi avaliar os guias de tratamento com medicamentos biológicos em AR de diferentes instituições nacionais e internacionais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada busca na base de dados Medline (Pubmed) utilizando descritores referentes ao tipo de publicações desejadas (guias clínicos) intercalados por operador booleano "OR", associada ao descritor para artrite reumatoide junto com o operador booleano "AND" como demonstrado no esquema abaixo:



Além disso, foi realizada busca em literatura cinzenta, que compreendeu principalmente sites de órgãos ou sistemas de saúde de diferentes países do mundo (incluindo o site do Ministério da Saúde do Brasil), ou de sociedades de reumatologia. Em ambas as fontes só foram considerados para análise os guias cujos documentos puderam ser acessados na íntegra, e publicados em inglês, espanhol ou português.

A fim de avaliar apenas a informação mais relevante disponível, considerando os guias publicados de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, quando mais de um guia

da mesma instituição houvesse sido produzido neste período, realizou-se a extração apenas do mais recente (última publicação). Foi estruturada uma planilha para a coleta das informações mais relevantes utilizando o programa Microsoft Excel®, onde foram extraídas e organizadas as informações.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Guias e Medicamentos Biológicos em AR no Brasil

Em 2011 no Brasil, entrou em vigor a Lei N° 12.401 que dispôs sobre assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A mesma definiu Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) como: "documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do 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" (BRASIL, 2011).

O PCDT para AR vigente no Brasil está registrado no Anexo único da Portaria N° 710, de 27 de julho de 2013 do Ministério da Saúde, que considera a "necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a AR no Brasil, e de se estabelecerem diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com essa doença". Este documento traz o conceito da doença, critérios para o diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamentos e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Para desenvolver tal guia, de forma geral as metodologias utilizadas foram: revisões sistemáticas e buscas por outros estudos (como ensaios clínicos e estudos de coorte), e consulta pública (BRASIL, 2013).

A estratégia terapêutica definida para o SUS envolve três etapas. A primeira recomenda que se inicie sempre o tratamento de pacientes com AR com Medicamentos Modificadores de Curso da Doença sintéticos (MMCDs), preferencialmente o metotrexato (MTX) (a não ser em situações específicas de contraindicação). Caso haja falha no tratamento (atividade moderada ou alta da doença após 3 meses em doses plenas), recomenda-se a troca do MMCDs, ou a associação com outro MMCDs. Passados seis meses com pelo menos dois esquemas distintos na primeira etapa, inicia-se a segunda etapa que recomenda a associação de Medicamentos Modificador de Curso da Doença biológico (MMCDb) a um sintético. No caso da necessidade de controle sintomático, podem ser adicionados em qualquer uma das etapas da estratégia terapêutica citada, os AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e os glicocorticoides (GC). Estes devem ser empregados nas menores doses pelo tempo mais curto possível (BRASIL, 2013).

A monoterapia com MMCDb só deve ser realizada caso haja impossibilidade de uso do medicamento sintético. Dentre os MMCDb, deve ser escolhido primeiramente um com ação anti-TNF- α , e dentre eles, averiguar qual seria o mais adequado para o paciente de acordo com os perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Apenas quando esse tipo de MMCDb falhar é que se inicia a terceira etapa, trocando por outro MMCDb de outra classe (não anti-TNF)(BRASIL, 2013).

A única situação que se pode recorrer ao uso de um medicamento não anti-TNF como primeiro biológico é em casos de contraindicação absoluta à todos os anti-TNF, quando se lança mão do uso do Abatacepte (ABA) ou Tocilizumabe (TOC). Diante desta situação, o Rituximabe (RIT) por sua vez só deve ser usado se esses dois não anti-TNF não puderem fazer parte da terapia, e sempre associado ao MTX(BRASIL, 2013).

Considerando as ocasiões de falha na terapia biológica de primeira linha (anti-TNF), se a mesma ocorreu desde o início do tratamento (falha primária), se aconselha trocar por um não anti-TNF. Enquanto que nos casos de falha secundária (paciente iniciou com resposta, mas posteriormente a perdeu), recomenda-se troca por outro anti-TNF ou por outro biológico com diferente mecanismo de ação(BRASIL, 2013).

Como não existe embasamento teórico suficiente, o protocolo deixou de forma flexível a estratégia de interrupção do tratamento. É sugerido que, após remissão sustentada por mais de seis a 12 meses, pode-se tentar a remoção gradual dos medicamentos na seguinte sequência: primeiro o AINE, depois o GC, e finalmente o MMCDb. O MMCDs deve ser mantido.

Para que o PCDT seja corretamente aplicado, é indispensável que os medicamentos estejam disponíveis. Conforme descrito na lista de medicamentos disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) atualizada em abril de 2014, oito medicamentos biológicos: Abatacepte (ABA), Adalimumabe (ADA), Certolizumabepegol (CER), Etanercepte (ETA), Golimumabe (GOL), Infliximabe (INF), Rituximabe (RIT) e Tocilizumabe (TOC). Todos os MMCDb oferecidos no SUS são adquiridos e financiados pelo Ministério da Saúde (MS), e armazenados e dispensados aos pacientes pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES)(BRASIL, 2014).

No Brasil, além do PCDT do MS, existe um outro guia para o tratamento da AR que aborda também os medicamentos biológicos que é o Consenso publicado em 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). A metodologia empregada para desenvolver este documento foi revisão de literatura e sucessivas reuniões de consenso de especialistas (médicos reumatologistas). Além disso, descreve que no Brasil os biológicos de primeira escolha fazem parte do grupo dos anti-TNF. Contudo, simultaneamente, deixa à critério do médico prescritor avaliar a necessidade de introduzir como primeira linha de biológico o ABA ou o TOC. O RIT também é colocado como opção clínica, entretanto com a ressalva de que deve ser evitado, utilizado apenas em casos específicos de pacientes, como por exemplo aqueles portadores de linfoma(MOTA et al., 2012).

Ao comparar os dois guias disponíveis nacionalmente podemos constatar diversas diferenças. Inicialmente a questão da metodologia adotada foi distinta, o PCDT fez uso de revisão sistemática, além de contar com outros tipos de estudos. Enquanto que o Consenso da SBR recorreu à revisão de literatura, mencionando entre as bases de dados consultadas a Medline e a Pubmed como se fossem distintas. Por sua vez, a SBR estabeleceu reuniões de consenso de especialistas, enquanto que para o desenvolvimento do PCDT foi utilizada a consulta pública. Portanto, é notório o fato da metodologia adotada pelo PCDT agregar maior robustez das evidências deste guia, tanto por permitir participação de outros entes interessados (além de médicos reumatologistas) e também por garantir uma busca mais abrangente e menos enviesada.

3.2 Guias de tratamento da AR no mundo

Após a pesquisa realizada conforme descrito anteriormente, puderam ser identificados um total de 13 publicações de três continentes, sobretudo da Europa e América. Os países cujos guias foram analisados na íntegra foram: Brasil (dois guias, como já descrito), EUA, Inglaterra, Alemanha, Argentina, Canadá, Chile, China, Escócia, Espanha, México e Portugal. Além destas, foi encontrada a publicação das recomendações europeias do grupo EULAR (*European League against Rheumatism*). Todas tiveram as informações relativas à metodologia de desenvolvimento e questões relacionadas ao tratamento com medicamentos biológicos (com destaque para aquelas relativas à interrupções e trocas dos medicamentos em estudo) extraídas (**TABELA 1**).

É possível verificar que a metodologia utilizada pela maioria das publicações envolveu a revisão da literatura ou uso de revisões sistemáticas aliada ao consenso de grupo de especialistas (prioritariamente compostos por médicos reumatologistas). O início da terapia biológica é amplamente recomendado após falha com duas estratégias de MMCDs, ou na falta de resposta de um MMCDs juntamente com fatores de pior prognóstico do paciente.

Em relação à troca de terapia após ineficácia do tratamento, a maioria dos protocolos aconselha uso de biológicos anti-TNF como primeira escolha após falha com MMCDs. Apenas falha com anti-TNF justificaria o uso de biológicos com outros mecanismos de ação. Além disso, o período de tempo para uma possível troca de biológico varia, de acordo com a publicação, de 3 meses (como na recomendação americana) a 6 meses (como no PCDT), e poucas consideram o aspecto custo como relevante para a escolha do tratamento (como a da Inglaterra).

Não é unânime a escolha do primeiro biológico (anti-TNF ou biológico com outro mecanismo de ação), e após falha do primeiro biológico, apenas a recomendação europeia traz uma opção de um medicamento novo não biológico, o Tofacitinibe. Alguns

países ainda consideram o uso de um segundo anti-TNF após a falha do primeiro, mas publicações mais recentes admitem a opção de biológicos com outros mecanismos de ação.

Em decorrência da representatividade e impacto mundiais dos guias Norte-Americano, Europeu e Inglês, a seguir foram destacados alguns aspectos relevantes de cada um deles.

3.2.1 Recomendações EULAR 2013

Em 2013 a EULAR atualizou suas recomendações para o manejo do tratamento da AR com MMCD sintéticos e biológicos de 2010. A metodologia utilizada envolveu a revisão sistemática, especialmente a mais recente, além do estabelecimento de consenso por um grupo de especialistas (reumatologistas, infectologistas, economistas em saúde), membros da EULAR e também pacientes. Foram estruturados três princípios gerais do tratamento em AR: o tratamento de pacientes com AR deve ter como intuito o melhor cuidado e deve ser baseado em uma decisão compartilhada entre o paciente e o reumatologista; os reumatologistas são os especialistas que devem realizar o cuidado primário dos pacientes com AR; e fatores individuais, sociais e custos médicos devem ser considerados no manejo do tratamento pelos reumatologistas (SMOLEN et al, 2010; SMOLEN et al, 2014).

O grupo europeu utiliza a mesma classificação de medicamentos em AR já mencionada anteriormente. Contudo, diferencia os MMCDs em: MMCD sintéticos convencionais (como MTX, sulfassalazina, leflunomida, entre outros) e MMCDs com alvo determinado (medicamentos mais recentes, como o Tofacitinibe). O documento produziu 14 recomendações (**QUADRO 1**), cujos itens de 8 a 12 envolvem diretamente o uso de MMCDb.

TABELA 1 – INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOLOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR (continua)

ÓRGÃO - PAÍS	ANO	METODOLOGIA	REQUISITO PARA INICIAR MEDICAMENTO BIOLÓGICO	1ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	SITUAÇÕES QUE REQUEREM TROCA DE BIOLÓGICO	2ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	3ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	REMISSÃO E OUTRAS INTERRUPTÕES
Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) - Brasil (10)	2012	Revisão da literatura (Medline, Scielo, Pubmed e Embase) Reunião de especialistas com múltiplas rodadas	Falha com 2 esquemas de MMCDs (pelo menos uma combinação) ou 1 falha com MMCDs em doença com combinação de sinais de pior prognóstico ou com contraindicação de MMCDs. ICAD moderada a alta (SDAI, CDAI, DAS28)	anti-TNF (1ª opção), TOC, ABA	Falha após 3 a 6 meses	À critério médico		
Ministério da Saúde (MS) - Brasil (8)	2013	Revisões sistemáticas, ECR e estudos epidemiológicos (Medline/Pubmed, Embase, Cochrane, UpToDate e busca adicional) Consulta Pública	Falha com 2 esquemas de MMCDs por pelo menos 6 meses ou com contraindicação de MMCDs. ICAD moderada ou alta (SDAI, CDAI, DAS28)	anti-TNF (1ª opção), TOC ou ABA (contraindicação anti-TNF), RIT (contraindicação a todos os demais)	Falha após 6 meses (exceto CER, 3 meses). ICAD moderada ou alta (SDAI, CDAI, DAS28)	Falha secundária a anti-TNF (segundo anti-TNF preferencialmente GOL, ABA, RIT ou TOC), e falha primária a anti-TNF (ABA, TOC ou RIT)		Orientado cauteloso e critério médico.
European League Against Rheumatism (EULAR) - Europa (13)	2013	Revisões sistemáticas e re-avaliação das recomendações da EULAR de 2010 Representação internacional de: pacientes, reumatologistas, infectologista, economista da saúde. Votação de recomendações (maioria 70%)	Falha com 1 estratégia MMCDs em pacientes com fatores de pior prognóstico, ou pacientes com resposta insuficiente a MTX e/ou MMCDs	anti-TNF, ABA, TOC, ou RIT (só em caso de linfoma ou doença demielinizante)	Falha após 3 (se não houver melhora alguma nos anti-TNF) e 6 meses	anti-TNF, ABA, TOC, RIT ou Tofacitinibe	anti-TNF, ABA, TOC, RIT ou Tofacitinibe	Permanece o paradigma, necessidade de mais informações.

ÓRGÃO - PAÍS	ANO	METODOLOGIA	REQUISITO PARA INICIAR MEDICAMENTO BIOLÓGICO	1º OPÇÃO DE BIOLÓGICO	SITUAÇÕES QUE REQUEREM TROCA DE BIOLÓGICO	2º OPÇÃO DE BIOLÓGICO	3º OPÇÃO DE BIOLÓGICO	REMISSÃO E OUTRAS INTERRUPÇÕES
American College of Rheumatology (ACR) - EUA (14)	2012	Recomendações da ACR de 2008, ensaios clínicos, estudos quase-experimentais, coortes e caso-controle (Pubmed). Revisões sistemáticas (revisões sistemáticas e overviews. Busca manual. Representação internacional de: reumatologistas, pacientes, e metodologias com expertise em tratamento da AR e SBE	AR inicial: Presença de pelo menos um fator de pior prognóstico e após 3 meses de uso de MTX ou combinação de MMCDs	anti-TNF (ADA, CER, ETA, INF ou GOL), ABA ou RIT	Falha após 3 meses. Atividade da doença alta ou moderada.			
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Inglaterra (15)	2013		Falha com 2 MMCDs incluindo o MTX (a menos que este seja contraindicado) após 6 meses, DAS28>5,1	anti-TNF (ADA, ETA ou INF) priorizando o tratamento menos custoso, CER, GOL, ABA, TOC	Não trocar/suspender se tiver resposta adequada (aumento do DAS28>=1,2) em 6 meses	RIT, ADA, ETA, INF ou ABA (quando não puder usar RIT); GOL, TOC (quando não puder usar RIT ou quando RIT não respondeu)		Faltam informações.
The German Society of Rheumatology - Alemanha (16)	2014	Atualização da revisão sistemática da EULAR (Medline, Cochrane e Embase) Grupos de trabalho (reumatologistas vinculados à universidades e pacientes), técnica Delphi "informal"	Falha com 3 esquemas com não biológicos ou 2 esquemas se os fatores de prognóstico ruins	ABA, ADA, CER, ETA, GOL, INF, TOC	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses	anti-TNF, ABA, RIT (histórico de câncer ou tuberculose), TOC (principalmente em casos de contraindicação à MTX), RIT.	Após segunda falha com anti-TNF, usar biológico de outra classe	Se a remissão for atingida (DAS<1,6 por ≥ 6 meses) e continuada após retirada dos glicocorticóides, o biológico pode ser lentamente reduzido pelo aumento do intervalo ou redução das doses.

ÓRGÃO - PAÍS	ANO	METODOLOGIA	REQUISITO PARA INICIAR MEDICAMENTO BIOLÓGICO	1ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	SITUAÇÕES QUE REQUEREM TROCA DE BIOLÓGICO	2ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	3ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	REMISSÃO E OUTRAS INTERRUPTÕES
Sociedad Argentina de Reumatología - Argentina (17)	2013	Revisão da literatura (Pubmed, Web of Knowledge, Cochrane)	Falha ou com MTX na dose máxima (25mg/semana), ou na combinação de MTX com MMCDs, ou ainda intolerância aos mesmos.	ETA, INF, ADA, CER, GOL	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses. Mudança do DAS 28 < 1,2	RIT (em caso de AR ativa com resposta inadequada a 1 ou mais anti-TNF), ABA ou TOC (resposta inadequada a anti-TNF)		Não se recomenda suspensão de biológicos mesmo após a remissão.
Canadian Rheumatology Association - Canadá (18)	2012	Revisão sistemática (<i>guidelines</i>), coortes e ensaios clínicos controlados e randomizados disponíveis nas bases Medline, Embase, e CINAHL e na literatura cinzenta) Técnica Delphi modificada para médicos especialistas ou não em AR, pesquisadores, e pacientes	Falha com 2 esquemas de MMCDs (pelo menos uma combinação) após 3 meses com a dose correta ou em casos de contraindicação à MMCDs, alta atividade da doença, ou fatores de prognóstico ruins, pode ser iniciado após apenas uma ou nenhuma falha com MMCDs	anti-TNF associado à MTX ou ABA ou RIT ou TOC	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses	segundo anti-TNF	ABA ou RIT ou TOC	Em remissão sustentada após retirada de AINE e corticóides, pode ser reduzir o biológico com cautela, monitorização e após decisão compartilhada entre médico e paciente. Em caso de recaída, a terapia deve ser reiniciada.
Ministerio de Salud - Chile (19)	2013	Revisão da literatura (meta-análises, revisões sistemáticas de procedimentos diagnósticos e tratamentos da AR, e <i>guidelines</i>) Reuniões de consenso com especialistas em reumatologia representantes de sociedades científicas.	Falha com dois ou mais MMCDs (um deles deve ser MTX ou leflunomida).	anti-TNF (INF, ETA, ADA) ou ANA				

ÓRGÃO - PAÍS	ANO	METODOLOGIA	REQUISITO PARA INICIAR MEDICAMENTO BIOLÓGICO	1ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	SITUAÇÕES QUE REQUEREM TROCA DE BIOLÓGICO	2ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	3ª OPÇÃO DE BIOLÓGICO	REMISSÃO E OUTRAS INTERRUPTÕES
Hong Kong Society of Rheumatology - China (20)	2011	Baseado nas recomendações da EULAR	DAS28≥2,6	A escolha depende das preferências do paciente do médico, da viabilidade de financiamento, e da história médica. Pode ser usado em doença grave e prognóstico ruins.	16 semanas. Não redução de 1,2 pontos do DAS28, ou valor do DAS28>5,1	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT (sem evidência de eficácia em pacientes soronegativos)		
Sociedade Portuguesa de Reumatologia - Portugal (21)	2011	Modelo de avaliação dos desfechos de pacientes do país, busca por evidências recentes e recomendações internacionais Painel com especialistas, profissionais de saúde e pacientes. Revisão sistemática	Falha ou com MTX na dose (20mg/semana), ou na combinação de MMCDs, ou ainda intolerância aos mesmos por 3 meses.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF) ou ANA ou ABA ou TOC	Falha após 3 meses. Mudança do DAS 28 < 1,2	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT		Remissão por pelo menos 12 meses, pode ser considerada a retirada do biológico ou espaçando ou reduzindo doses
Colégio Mexicano de Reumatologia - México	2014		Falha à MTX e DAS28 > 5,1.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF), ou ABA	Falha após 6 meses, possibilidade de decisão médica.	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT (este com falha à pelo menos 1 anti-TNF)	TOC, ABA, ou RIT	Em caso de cirurgia avaliar as particularidades do paciente, meia vida dos biológicos para tentar retirada.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Escócia (22)	2011	Atualização da versão anterior. Busca por dados clínicos e científicos.	Falha com pelo menos 1 estratégia MMCDs.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA, INF), ANA, TOC, ABA, RIT				

Legenda: AR (Artrite Reumatóide), MTX (metotrexato), MMCDs (medicamento modificador do curso da doença sintético), Obrigatório/Mandatório, Recomendação/Sugestão, Situações especiais. FONTE: O autor (2015)

QUADRO 1 - RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DA AR – EULAR 2013

Nº	RECOMENDAÇÕES	NE	GR
1	Terapia com MMCD sintéticos devem ser iniciados assim que o diagnóstico for feito	1 ^a	A
2	O tratamento deve objetivar a remissão ou diminuição da atividade da doença em todos os pacientes	1 ^a	A
3	O monitoramento deve ser frequente durante a atividade da doença (a cada 1-3 meses); se não houver melhoria por no máximo 3 meses depois do início do tratamento ou se o objetivo não foi alcançado em 6 meses, a terapia deve ser ajustada	2b	B
4	MTX deve ser parte da primeira estratégia de tratamento em pacientes com AR ativa	1 ^a	A
5	Nos casos de contraindicação ao MTX (ou intolerância precoce), sulfassalazina ou leflunomida devem ser considerados como parte da (primeira) estratégia de tratamento	1 ^a	A
6	Em pacientes que nunca utilizaram MMCD, independente da adição de GC, a monoterapia ou as associações MMCD sintéticos convencionais devem ser usadas	1 ^a	A
7	Baixas doses de GC devem ser consideradas como parte da estratégia de tratamento inicial (em associação com um ou mais MMCD sintéticos convencionais), por até 6 meses, mas devem ser reduzidos assim que clinicamente viável	1 ^a	A
8	Se o objetivo do tratamento não for alcançado com a primeira estratégia de MMCD, na ausência ou insuficiência de fatores de prognóstico, deve ser considerada troca do MMCD sintético; e no caso da presença de fatores de prognóstico ruins, pode ser considerada a adição de MMCD biológico	5	D
9	Pacientes que respondem insuficientemente ao MTX e /ou a outra MMCD sintéticos, com ou sem GC, MMCD biológicos, deve ser feito ajuste com o MTX	1b	A
10	Se houver falha do primeiro MMCD biológico, o paciente deve ser tratado com um segundo MMCD biológico; se inicialmente foi utilizado um anti-TNF e houve falha, pode ser introduzido ou outro anti-TNF ou um MMCD biológico de outra classe	1a	A
11	Tofacitinibe pode ser considerado após falha com MMCD biológico	1b* 5**	A* D**
12	Se o paciente estiver em uma remissão persistente após redução de GC, pode se considerar a remoção de MMCD biológico, especialmente se o tratamento envolver associação com MMCD sintético	2b	B
13	Nos casos de remissão sustentada por longos períodos de tempo, redução cautelosa da dose de MMCD sintético pode ser considerada, como uma decisão compartilhada entre médico e paciente	4	C
14	Quando a terapia precisa de ajuste, fatores além dos relacionados à atividade da doença, como a progressão do dano estrutural, comorbidades e aspectos de segurança, devem ser levados em consideração	3b	C

LEGENDA: NE = Nível de evidência; GR = Grau de recomendação; *valores baseados em evidências;** valores baseados no consenso de especialistas

FONTE: Traduzido e adaptado de SMOLEN et al., 2014 (20)

A recomendação do item 8 obteve os piores valores de NE e de GR, e o trabalho discutiu justamente o fato da escassez de publicações que embasem quando seria o melhor momento para iniciar o tratamento com MMCDb, o que é uma condição que de fato gera melhores e persistentes desfechos mesmo após a retirada desta classe. Outra consideração importante, corresponde ao item 10, onde após a primeira falha de

um MMCDb, outro de mesma classe (anti-TNF- α) ou de outras classes (ABA, TOC, e, em certas circunstâncias o RIT) podem ser considerados, com exceção ao Anakinra (ANA). Este último foi relatado como o único que não apresentou similaridade na efetividade (SMOLEN *et al*, 2014). O uso do RIT é recomendado quando ocorre resposta insuficiente à anti-TNF. Entretanto, em situações especiais como histórico de linfoma ou tuberculose latente ou morador de zona endêmica de tuberculose, pode ser realizada a terapia de primeira escolha com RIT. O TOC apresenta a possibilidade (por garantir eficácia comparável) de uso em monoterapia, quando o paciente não puder fazer uso de MMCDs (SMOLEN *et al*, 2014).

De forma inovadora, dois tópicos merecem destaque neste guia: inserção de um medicamento da classe dos sintéticos com alvo definido (Tofacitinibe) como alternativa após falha com pelo menos um, mas preferencialmente dois MMCDb; e acrescentou também a possibilidade de uso de medicamentos biossimilares aos biológicos de referência. Todavia o paradigma da manutenção da remissão em pacientes que interrompem tratamentos com MMCDb permanece como uma perspectiva futura (SMOLEN *et al*, 2014).

3.2.1 Protocolo dos Estados Unidos da América – ACR 2012

A ACR atualizou as recomendações de 2008 sobre o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMD) e agentes biológicos em AR em 2012. A classificação utilizada para os medicamentos é um pouco diferente das já mencionadas, podendo ser resumida em: MARMD (como o MTX, e os chamados MARMD não MTX, como hidroxicloroquina, leflunomida, minociclina e sulfassalazina); e os agentes biológicos, que são subclassificados em biológicos anti-TNF- α (ADA, CER, ETA, INF, e GOL) e biológicos não anti-TNF- α (ABA, RIT e TOC) (SINGH *et al.*, 2012).

As recomendações desse documento foram listadas nas quatro sessões seguintes: 1. Indicações para trocas de MARMD e de agentes biológicos são distintas entre pacientes com AR recente (menos de 6 meses de duração) e AR estabelecida (mais de 6 meses de duração ou de acordo com a classificação ACR 1987); 2. O uso de agentes biológicos em pacientes com hepatite, câncer, ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tem seu uso qualificado para tais condições; 3. Triagem para tuberculose (TB) em pacientes que iniciam ou que já estão em tratamento com agentes biológicos; 4. Vacinação tanto nos pacientes que iniciam quanto nos em uso de MARMD ou agentes biológicos como parte do tratamento (SINGH *et al.*, 2012).

Segundo a publicação, para pacientes com AR recente, com baixa atividade de doença ou com atividade moderada sem prognóstico ruim devem iniciar com monoterapia de MARMD, já os pacientes com atividade moderada e com prognóstico ruim recomenda-se a utilização de associação de MARMD (dois ou três). Diferentemente,

os pacientes com alta atividade da doença e sem prognóstico ruim devem recorrer a monoterapia com MARMD ou hidroxicloroquina e MTX, já os pacientes com alta atividade de doença e prognóstico ruim podem usar um agente biológico anti-TNF- α com ou sem MTX, ou associação de MARMD (dois ou três)(SINGH et al., 2012).

No caso da AR já estabelecida, se o paciente apresentar baixa atividade da doença sem prognóstico ruim, é indicada monoterapia de MARMD, e se houver falha, é adicionando um segundo MARMD (MTX ou hidroxicloroquina ou leflunomida), e se ainda assim houver falha é possível optar por uma nova adição ou troca por um agente biológico anti-TNF. Se após esse novo tratamento ocorrer um evento adverso não grave ou falha, pode ser realizada a troca por outro anti-TNF ou por um agente biológico de outra classe. No caso de desenvolvimento de evento adverso grave, a troca deve ser por um agente biológico não anti-TNF (SINGH et al., 2012).

Para os pacientes com baixa atividade da doença com prognóstico ruim, ou atividade de doença moderada ou alta, o tratamento deve ser iniciado com MTX em monoterapia ou em associação com MARMD. Na ocorrência de falha, é possível adicionar ou trocar o MARMD, ou adicionar ou trocar por um anti-TNF, ou ainda adicionar ou trocar por ABA ou RIT (SINGH et al., 2012).

O tempo de uso de medicamento anti-TNF necessário para se realizar troca de biológico por falha terapêutica é de três meses, enquanto que para os não anti-TNF é de 6 meses. É recomendado pela ACR o uso de RIT no caso de pacientes com tumores malignos nos últimos cinco anos ou tratados para câncer de pele não melanoma também nos últimos 5 anos (SINGH et al., 2012).

3.3.2 Protocolo Inglês – NICE

Em agosto de 2013 ocorreu a mais recente atualização do *guideline* de Artrite Reumatoide do órgão inglês *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Segundo este protocolo, o cuidado deve ser centrado no paciente, e as decisões devem ser compartilhadas entre os profissionais de saúde e o paciente. O manejo farmacológico da AR pode utilizar os grupos de medicamentos: MMCD (sintéticos), GC, medicamentos biológicos e medicamentos para controle dos sintomas (inibidores seletivos de ciclooxygenase 2, analgésicos, e AINE)(NICE, 2013).

Com relação aos medicamentos biológicos, o RIT deve ser utilizado em associação com MTX no caso de atividade da doença, ou no caso de resposta inadequada ou intolerância a MMCDs, incluindo tratamento prévio com pelo menos um anti-TNF- α . O tratamento com RIT e MTX deve ser continuado se obtiver resposta satisfatória, e o monitoramento deve ser semestral. No caso do ADA, ETA e INF, para que sejam iniciados a AR deve estar ativa e não terem sido obtidos desfechos satisfatórios com dois MMCDs. Tais medicamentos anti-TNF- α devem ser utilizados em

associação com o MTX sempre que possível, e a resposta acompanhada a cada seis meses, e se neste intervalo não houver resposta, o medicamento biológico deve ser removido. O *guideline* recomenda que na escolha entre os anti-TNF- α deve se dar preferência ao que gerar menor custo (considerando as doses e o número de doses para cada paciente)(NICE, 2013).

O ABA não é recomendado pela NICE para o tratamento da AR, e se o paciente estiver fazendo uso deste medicamento com tal propósito, o uso deve ser interrompido. Segundo o grupo, tal impedimento no uso foi colocado pelo fato do ABA não apresentar resultados de custo-efetividade comparável a outras alternativas de MMCDb (NICE, 2013). O TOC por sua vez é uma alternativa para os pacientes não respondedores aos anti-TNF e ao RIT, e também é uma escolha quando se carece de monoterapia com medicamento biológico(NICE, 2013).

4. CONCLUSÃO

O cenário nacional do uso de medicamentos biológicos está relativamente próximo aos demais guias mundiais avaliados. É bastante frequente tanto no Brasil quanto nos outros países, a indicação de anti-TNF como primeira linha de biológicos. Após a falha com tais medicamentos, a segunda escolha apresenta maior variabilidade entre os guias consultados. Mesmo assim, é comum o uso de terapias com ABA, RIT e TOC em situações peculiares como falhas prévias e condições clínicas que inviabilizam outras alternativas terapêuticas.

Merece destaque as recomendações da EULAR, que, de forma pioneira, insere o Tofacitinibe como alternativa à falha de medicamentos biológicos e também por trazer evidências no campo do uso de medicamentos biossimilares. É plausível imaginar que em virtude da introdução dessa nova classe de medicamentos, bem como da fabricação de biossimilares, os guias nacionais e internacionais sofrerão atualizações em breve.

De maneira geral, as orientações sobre a remoção de biológicos em paciente com remissão sustentada ainda são escassas. O que existe de sugestão nos guias é o aconselhamento de cautela no momento de interrompê-lo, destacando o monitoramento da atividade da doença. Entretanto quase não foram encontradas informações sobre a forma como se deve interromper a terapia e observam-se diferenças nos tempos que o paciente precisa permanecer em remissão ou baixa atividade da doença, para então tentar a remoção do medicamento.

Assim, grande parte dos guias dos países pesquisados não foram capazes de realizar uma abordagem com plenitude para as situações avaliadas. A dificuldade em estabelecer estratégias de troca e suspensão de medicamentos biológicos pode, pelo menos em parte, ser oriunda do tipo de informação usada para o estabelecimento desses documentos. De forma

geral os protocolos/recomendações são baseados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos, e a duração e a maneira como tais estudos são realizados não permitem maiores esclarecimentos sobre as questões em estudo.

A necessidade contínua de informações baseadas em evidências capazes de estabelecer condutas seguras na prática clínica com biológicos em AR é notória. Os guias da EULAR e da NICE, inclusive, colocam como agenda futura a busca por melhores estratégias de descontinuação de biológicos. Assim, é evidente, tanto nos consultórios de reumatologistas quanto à nível governamental, o interesse crescente no estudo da interrupção segura dessas terapias.

5. REFERÊNCIAS

ALBRECHT, K. *et al.* **German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs.** *Rheumatology International*, v. 34, n. 1, p. 1–9, jan. 2014.

BRASIL. **Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.** Diário Oficial da União, 2011.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **PORTARIA Nº 710 , DE 27 DE JUNHO DE 2013 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.** *Diário Oficial da União*. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html>. ,2013

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. **Lista de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.** Versão 2.0., 2014.

BYKERK, V. P. *et al.* **Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs.** *The Journal of rheumatology*, v. 39, n. 8, p. 1559–82, ago. 2012.

CARDIEL, M.H. *et al.* **Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología.** *Reumatología Clínica*, v. 10, n. 4, p. 227–240, 2014.

CHILE. MINISTERIO DE SALUD. **Guía Clínica Artritis Reumatoidea**. Serie Guías clínicas Minsal, p. 41, 2013.

FLEUREN, M.; WIEFFERINK, K.; PAULUSSEN, T. **Determinants of innovation within health care organizations: literature review and Delphi study**. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 16, n. 2, p. 107–23, abr. 2004.

FONSECA, J. E. *et al.* **Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - October 2011 update**. *Acta reumatologica portuguesa*, v. 36, p. 385–388, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Clinical practice guidelines we can trust**. Washington: The National Academies Press, 2011.

KNAI, C. *et al.* **Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe**. *Health Policy*, v. 107, p. 157–167, 2012.

LEGIDO-QUIGLEY, H. *et al.* **Clinical guidelines in the European Union: Mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states**. *Health Policy*, v. 107, n. 2-3, p. 146–156, 2012.

MOTA, L. M. H. *et al.* **Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide**. *Rev Bras Reumatol*, v. 52, n. 2, p. 135–174, 2012.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **NICE clinical guideline 79 - Rheumatoid arthritis - The management of rheumatoid arthritis in adults**. 2013.

NITSCHKE, A.; HOFMAN, J.; MARTINS, S. **Guías Argentinas de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea 2011**. 2011.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **Management of early rheumatoid arthritis**. (SIGN Guideline N° 123). fev. 2011b.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **SIGN 50: A guideline developer's handbook**. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, p. 1–21, out. 2011a. Disponível em: <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>>.

SINGH, J. A *et al.* 2012 **Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis care & research*, v. 64, n. 5, p. 625–39, mai. 2012.

SMOLEN, J. S. *et al.* **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.** *Annals of the rheumatic diseases*, v. 69, n. 6, p. 964–75, jun. 2010.

SMOLEN, J. S. *et al.* **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.** *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 3, p. 492–509, mar. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Handbook for Guideline development.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 17, p. 3–4, 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf>.

ZHAO, J. *et al.* **Expert consensus on the treatment of rheumatoid arthritis with Chinese patent medicines.** *Journal of alternative and complementary medicine*, v. 19, n. 2, p. 111–118, fev. 2013.