# CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2005

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

## RESUMO

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide (AR), elaborados por um grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Nestas normas nacionais são discutidos os critérios para início e manutenção de terapêutica biológica, contra-indicações para a sua utilização e actuação se o doente for não respondedor. Para início de terapêutica biológica os doentes com AR devem ter um *disease activity score 28* (DAS 28) superior a 3,2, após pelo menos 3 meses de tratamento com metotrexato (MTX) na dose de 20mg/semana, ou, na impossibilidade de tratamento com MTX nesta dose, após 6 meses de outro fármaco modificador da doença convencional ou associação terapêutica. É previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob estas terapêuticas, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. A monitorização deve ser efectuada trimestralmente. São considerados critérios de resposta após os primeiros 3 meses de terapêutica a verificação de uma redução do DAS28 superior a 0,6. A partir dos 6 meses de terapêutica considera-se a existência de resposta clínica se os doentes com um DAS28 inicial superior a 5,1, tiverem uma redução do DAS28 para níveis inferiores a 4 ou, se os doentes com um DAS28 inicial inferior a 5,1, apresentarem uma redução para menos de 2,6 ou entre 2,6 e 3,2, desde que não ocorra degradação funcional ou radiológica significativa. Nos doentes considerados não respondedores é sugerida a mudança para outro agente biológico.



**Palavras-Chave:** Terapêutica Biológica; Terapêutica Anti-TNF-α; Artrite Reumatóide; Portugal.



## ABSTRACT

The authors present the revised version of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR) guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with biological therapies. In these guidelines the criteria for introduction and maintenance of biological therapies were discussed as well as the contra-indications and procedures in case of non-responders. Biological treatment is indicated in RA patients with a *disease activity score 28* (DAS 28) superior to 3,2 despite treatment with 20mg/week of methotrexate (MTX) for at least 3 months or, if such treatment is not possible, refractory to 6 months of other conventional disease modifying drug or combination therapy. It is also considered the hypothesis of starting a biological treatment in RA patients treated by the previous regimes with a DAS28 score between 2,6 and 3,2 and a significative functional or radiological worsening. The follow-up should be performed each 3 months. The response criteria, at the end of the first 3 months of treatment, is a decrease of 0,6 in the DAS28 score. After 6 months of treatment response criteria is defined as follows: for those with an initial DAS28 score superior to 5,1, a reduction of the DAS28 score below 4 is required; for those with an initial DAS28 score inferior to 5,1, a reduction of the DAS28 score below 2,6 or between 2,6 and 3,2 without a significative functional or radiological worsening is required. Non-responders should try a switch to other biologic treatment.



**Key-Words:** Biological Therapies; Anti-TNF-α Treatment; Rheumatoid Arthritis; Portugal.

# CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2005

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Em 2003, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) publicou na Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) a primeira versão dos Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide (AR). Com a publicação de novos dados sobre estes fármacos e a maior experiência na sua utilização impunha-se a revisão desses consensos. Neste número da ARP publica-se a actualização de Dezembro de 2005 destes consensos.

O seguimento dos doentes com AR em Portugal é feito de acordo com um modelo de seguimento aceite a nível nacional por todos os especialistas em Reumatologia.

O modelo de seguimento baseia-se na utilização sistemática de uma ficha de seguimento do doente com AR que inclui um conjunto de variáveis que foi aprovado e validado pelo GEAR e por todos os Directores de Serviço do país e que segue em linhas gerais um modelo publicado (PMAR)[1].

Os critérios utilizados nestes consensos são baseados na utilização padronizada de instrumentos de avaliação validados: o *disease activity score 28* (DAS 28)[2,3], o *health assessment questionnaire* (HAQ)[4] e a avaliação radiológica pelo *score* de Sharp modificado por van der Heijde[5]. Embora estas recomendações contenham muitos conceitos originais a sua estuturação geral segue a linha de outras recomendações internacionais[6].

## Consensos para utilização de terapêuticas biológicas nos doentes com AR

Os consensos visam a criação de normas nacionais sobre a utilização das terapêuticas biológicas na AR aprovadas pelos reumatologistas da SPR.

Os consensos têm como objectivos:

- melhorar a qualidade da prática médica nesta área da Reumatologia;
- garantir uma utilização racional das terapêuticas biológicas aprovadas para o uso em doentes com AR (infliximab e anakinra em associação ao metotrexato (MTX) e adalimumab e etanercept em associação ao MTX ou em monoterapia) evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

## Selecção de doentes para acesso a terapêuticas biológicas em Portugal

Podem ser candidatos a terapêuticas biológicas os doentes com falência terapêutica a fármacos modificadores da doença (DMARDs) convencionais. Define-se «falência terapêutica» quando um doente tratado com DMARDs convencionais, durante o período de tempo considerado adequado nestes consensos, se encontrar numa das seguintes situações:

- DAS > 3,2 ou
- 2,6 < DAS < 3,2 e
  - agravamento do HAQ>0,22 (6/6M)[7] ou
  - agravamento RX: Larsen>6 / Sharp>5 (12/12M)[8]

Em todos os doentes seleccionados para iniciar terapêutica biológica deve ser sempre preenchida a ficha de seguimento do doente com AR.

Esta ficha de seguimento é também o instrumento de avaliação que será usado na monitorização da eficácia terapêutica dos fármacos biológicos e servirá de suporte para a manutenção da base de dados da SPR dos doentes com AR sob terapêutica biológica.

## Consensos GEAR/SPR (revistos em Dezembro 2005)

### Critérios para início de DMARD biológicos

1. Doente que pode fazer MTX, pode ser candidato a terapêutica biológica se ocorrer falência do MTX em dose mínima de 20 mg/semana (por via

oral ou parentérica), pelo menos 3 meses em dose estável. Nestas circunstâncias poderá fazer uma terapêutica biológica que exija ou não MTX em simultâneo.
2. Doente que pode fazer MTX e em que ocorre intolerância/toxicidade ao MTX ou se ocorrer recusa pelo doente (por escrito e com assinatura), deverá fazer outro fármaco modificador da doença convencional ou uma associação deste tipo de fármacos antes de ser considerado candidato a terapêutica biológica.
3. Doente que não pode fazer MTX e que se encontra medicado com outro fármaco modificador da doença convencional ou com associações, pode ser candidato a terapêutica biológica se se verificar falência sob terapêutica (segundo definição acima) após pelo menos 6 meses de tratamento em dose estável. Nestas circunstâncias poderá fazer uma terapêutica biológica que não exija MTX em simultâneo.

### Critérios para manutenção em terapêutica biológica em função de avaliação de 3/3 meses

1. Primeira decisão aos 3 meses após início da terapêutica biológica:
- mantém biológico se respondedor, isto é, se melhorar o DAS28 em pelo menos 0,6.

2. Decisões subsequentes, depois de 6 meses de terapêutica biológica:
- se DAS inicial ≤ 5,1, mantém-se em terapêutica se:
- DAS ≤ 2,6
  ou
- 2,6 < DAS ≤ 3,2 em duas avaliações sucessivas
  e
  HAQ não piora significativamente 6/6 meses
  ou
  variação RX não significativa em 12/12 meses
- se DAS inicial > 5,1, mantém-se em terapêutica se:
- DAS ≤ 4 persistentemente

### Actuação se «não respondedor» a um agente biológico

Se o doente não responder a um primeiro agente biológico deve-se proceder à troca («*switch*») para outro agente biológico. No caso do doente não responder a um segundo agente biológico aprovado como primeira linha poderá ponderar-se a utilização do rituximab. Estas opções terão que ser baseadas na opinião do Reumatologista assistente.

### Contraindicações «absolutas»

- Infecção activa e vacinas vivas
- História recente (<10A) de neoplasia (excepção basalioma)
- Gravidez conhecida ou previsível
- Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV NYHA)
- Antecedentes de doença desmielinizante

### Rastreio de tuberculose antes de iniciar terapêutica biológica*

1. Radiografia do tórax relatado por radiologista: se lesão suspeita avaliação do doente por infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose
2. Se antecedentes de tuberculose: avaliação do doente por infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose.
3. Intradermo-reacção (IDR) realizado em centro experiente e padronizado.
- IDR<5 mm =>Repetir o teste dentro de 2 semanas. Se novo teste inferior a 5mm não é necessária nenhuma atitude. Se o teste for superior a 5mm seguir os procedimentos a seguir indicados.
- IDR≥5 mm => Isoniazida (INZ) 300mg/dia e piridoxina durante 9 meses, iniciando-se a terapêutica biológica pelo menos 1 mês após o início da INZ
- IDR≥20 mm ou flictena=> procurar outras localizações de tuberculose e referenciar a consulta infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose.

*Em processo de revisão pela SPR, será publicado brevemente um parecer sobre esta questão.

### Gravidez

1. se gravidez antes de iniciar biológico => não iniciar
2. se início de gravidez sob biológico => interromper biológico

### Critérios de suspensão temporária/adiar início

1. infecção «de novo»
2. cirurgia *major* programada

#### Referências

1. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. Jornal CIAR 2001; 11: 113-118.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the as-

sessment of rheumatoid arhtritis activity. Arthritis Rheum 1995; 38: 38-43.
3. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.
4. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23: 137-145.
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 2000; 27: 261-263.
6. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNFα) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63:ii2-ii12.
7. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1:20-26.
8. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Bors M. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. J Rheumatol 2001;28:904-910.

**Endereço para correspondência:**
Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em
www.spreumatologia.pt