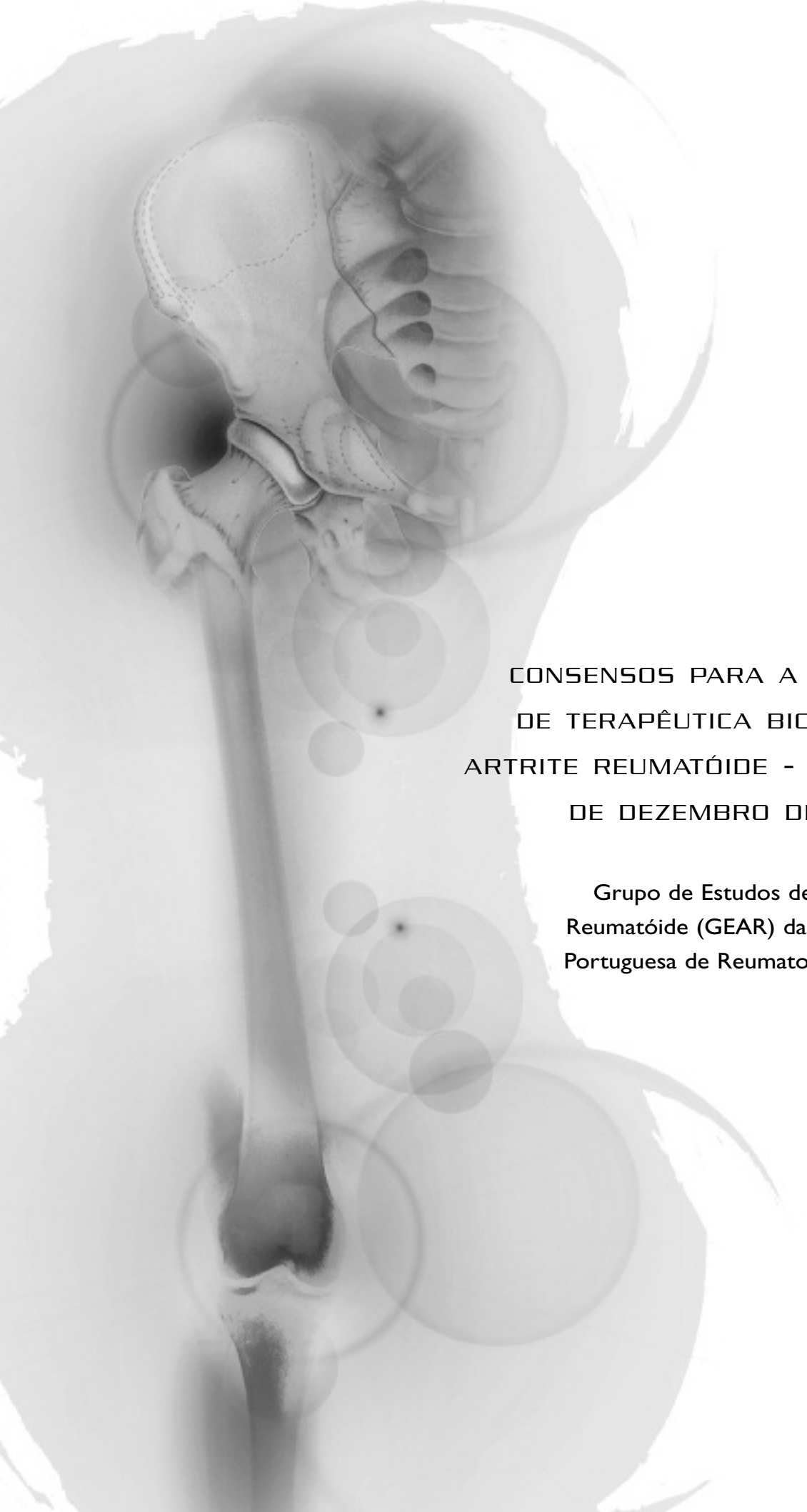

CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2006

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 o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para um segundo antagonista do factor de necrose tumoral alfa ou para rituximab.

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, in accordance to the Rheumatologist's clinical opinion, should try a switch to other tumour necrosis factor alpha antagonist or to rituximab.

Keywords: Biological Therapies; Anti-TNF-α Treatment; Rheumatoid Arthritis; Portugal.

CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2006

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 2006 destes consensos.

O acompanhamento 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 adoptado baseia-se na utilização sistemática de uma ficha de seguimento do doente com AR, que inclui um conjunto de variáveis aprovadas pelo GEAR e por todos os Directores de Serviço do país e que segue em linhas gerais um modelo previamente 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), adalimumab e etanercept em associação ao MTX ou em monoterapia e rituximab nos doentes não respondedores a fármacos antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF-α)), evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

Selecção de doentes para tratamento com 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 2006)

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, durante 6 meses, 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, consubstanciada com a opinião do Reumatologista assistente:

- 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, consubstanciadas com a opinião do Reumatologista assistente:

2a) 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

2b) se DAS inicial > 5,1, mantém-se em terapêutica se:

- DAS ≤ 4 em avaliações sucessivas

Actuação se «não respondedor» a um agente biológico

Se o doente é refractário e/ou apresentar toxicidade a um antagonista do factor de necrose tumoral alfa (TNF-α), o Reumatologista assistente, de acordo com a evidência actual, pode efectuar a troca («switch») para outro antagonista do TNF-α, ou optar por efectuar terapêutica com rituximab.

Contraindicações «absolutas»

- Infecção activa e vacinas vivas
- História recente (<5 anos) 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

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica da tuberculose latente (TL) e activa (TD) em doentes com doenças inflamatórias articulares (DIA), nomeadamente artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, tratadas com antagonistas do TNF-α.[9]

Devido ao elevado risco de tuberculose (TB) em doentes com DIA, deverá proceder-se ao rastreio de TD e TL tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica anti-TNF-α. Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF-α. No caso da actividade da DIA o exigir, o anti-TNF-α poderá ser iniciado ao fim de dois meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL.

Todos os doentes devem realizar radiografia do tórax. Alterações compatíveis com complexo de Gohn devem ser tratadas como TL. Lesões residuais obrigam a excluir TB em actividade e se for confirmada história anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta, esta deverá ser tratada como TL. Suspeitando-se de lesões em actividade, o diagnóstico de TD deve ser confirmado e o tratamento adequado instituído.

A prova tuberculínica (PT), com 2 Unidades de Tuberculina RT23, deverá ser efectuada em todos os doentes. Se a induração for inferior a 5 mm, a prova deve ser repetida 1 a 2 semanas depois, no antebraço oposto, e considerada negativa se o segundo resultado for igualmente inferior a 5 mm.

As PT positivas obrigam a tratamento de TL. Se a PT é realizada em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF-α, mesmo que a prova seja negativa.

O doente deve ser referenciado a um Centro de Diagnóstico Pneumológico ou a um Serviço de Pneumologia se tiver indicação para terapêutica de TL ou TD e ainda se apresentar sintomas sugestivos de TD, factores de risco para TB, complexo de Gohn na radiografia do tórax, lesões residuais na radiografia do tórax com história de TB não tratada, PT com critérios de positividade ou DIA candidato a anti-TNF-α com critérios de imunossupressão.

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 assessment 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.
9. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. Acta Reuma Port 2006; 31:237-245.

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

2007 EULAR Congress

Espanha, Barcelona
13-16 de Junho de 2007

14th EULAR Sonography Course

Espanha, Barcelona
10-13 de Junho de 2007