



CONSENSOS SOBRE A UTILIZAÇÃO
DE ANTAGONISTAS DO TNF- α
NA TERAPÊUTICA DA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Grupo de Consensos para as Terapêuticas
Biológicas na Espondilite Anquilosante da
Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

Os autores apresentam os Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF- α na terapêutica da espondilite anquilosante, 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. Os antagonistas do TNF- α estão indicados em doentes espondilíticos que cumpram os critérios de classificação de Nova Iorque modificados mas em que é permitido que a documentação de sacro-ileíte seja efectuada através de TAC ou RMN. Estes devem ter doença activa definida por um BASDAI ≥ 4 e refractária à terapêutica convencional, definida para o envolvimento articular axial, periférico e entesopático. A monitorização deve ser efectuada trimestralmente sendo considerados critérios de resposta a verificação de BASDAI 50 ou ASAS 20. São ainda efectuadas considerações sobre contra-indicações e actuação se não respondedor. Os consensos resultaram de um trabalho conjunto de reumatologistas membros da SPR, em representação de todos os centros de Reumatologia do Continente e Ilhas.

Palavras-chave: Terapêutica biológica, terapêutica anti-TNF- α , espondilite anquilosante, Portugal

ABSTRACT

The authors present the Portuguese Society of Rheumatology (SPR) guidelines for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) with TNF- α antagonists. 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. Anti-TNF- α treatment is indicated in AS patients that fulfill the New York modified criteria (sacroileitis can be documented by CT or MRI), with active disease defined by a BASDAI score ≥ 4 and refractory to conventional therapies (for the axial, peripheral or enthesis involvement). The follow-up should be performed each 3 months and the response criteria are BASDAI 50 or ASAS 20. The contra-indications and procedures for non-responders are discussed. The guidelines were elaborated by SPR members, representing all the Portuguese Rheumatology Units and Departments.

Key-words: Biologic therapies, anti-TNF- α treatment, ankylosing spondylitis, Portugal

CONSENSOS SOBRE A UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DO TNF- α NA TERAPÊUTICA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

A utilização de novos fármacos no tratamento da Espondilite Anquilosante (EA), como sejam os antagonistas do Factor de Necrose Tumoral α (TNF- α), implica uma reapreciação crítica dos parâmetros utilizados na avaliação e monitorização dos doentes.

De facto estes fármacos, para além de demonstrarem eficácia nesta doença terão o potencial (ainda não comprovado) de modificação estrutural, podendo assim constituir-se como verdadeiros agentes modificadores da doença (DMARD).

Porém, os seus custos, potenciais efeitos adversos, muitos deles graves e a relativa escassez de dados de estudos a longo prazo exigem a criação de consensos^{1,2} sobre a sua utilização.

Estes consensos propõem o estabelecimento de Normas Nacionais para a utilização de terapêuticas biológicas na EA, tendo como objectivos:

- 1º Melhorar a qualidade da prática médica nesta área da Reumatologia;
- 2º Propôr uma utilização racional dos DMARD biológicos, evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade;
- 3º Seleccionar adequadamente os doentes espondilíticos que terão maior benefício com a terapêutica biológica e promover a sua correcta utilização.

Os DMARD biológicos são recomendados para os doentes com o **diagnóstico de EA** que apresentem **doença activa** e que são **refractários à terapêutica convencional**. Deve ser também considerada, a persistência da actividade da doença, o prognóstico e ainda factores preditivos de resposta.

Estes Consensos assentam em três aspectos fundamentais, que são os seguintes:

- I) Critérios para início de DMARD biológico;
- II) Critérios para manutenção e
- III) Actuação se «não respondedor».

I) Critérios para início de DMARD biológico

Foram definidos como critérios para início de DMARD biológico a presença simultânea de:

- a) **diagnóstico definitivo de EA,**
- b) **doença activa, e**
- c) **refractária à terapêutica convencional instaurada.**

a) Para o estabelecimento de **diagnóstico definitivo de EA** introduziu-se uma adaptação aos critérios de Nova Iorque modificados³, ou seja, admite-se o diagnóstico de EA perante a evidência de sacroiliíte na radiologia convencional (Rx), na tomografia axial computadorizada (TAC) ou na ressonância magnética nuclear (RMN) das articulações sacroilíacas, em associação a pelo menos um dos critérios clínicos (Quadro 1).

b) Para se considerar que a **doença está activa** é necessário que o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*⁴ (BASDAI) seja igual ou superior a 4 em duas ocasiões com pelo menos quatro semanas de intervalo, sem qualquer alteração da terapêutica, associado à opinião do especialista baseada em variáveis clínicas, laboratoriais (reagentes de fase aguda) e imagiológicas. No caso do BASDAI ser inferior a 4, prevalece a opinião do especialista.

A opinião do especialista deve basear-se em vários parâmetros, nomeadamente o *core set* do grupo *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS)⁵

Quadro 1. Adaptação dos Critérios de Nova Iorque Modificados³

1. Sacroiliíte radiológica (\geq II bilateral; III ou IV unilateral), TAC ou RMN e pelo menos 1 dos seguintes:
2. Dor lombar inflamatória e rigidez \geq 3 meses de evolução
3. Limitação da mobilidade da coluna lombar nos planos frontal e sagital
4. Expansão torácica diminuída para o sexo e idade

Quadro 2. Critérios de Resposta do ASAS⁵

- Função (BASFI)
- Dor (EVA de dor ou média da dor do BASDAI)
- Avaliação global da doença pelo doente (EVA)
- Rigidez (média da rigidez do BASDAI)

(Quadro 2) onde são avaliados vários domínios por instrumentos validados: a **Função** pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*⁶ (BASFI), a **Dor** através de uma escala visual analógica (EVA de dor ou média da dor do BASDAI), a **Avaliação global da doença pelo doente** também através de uma EVA e a **Rigidez** através da média das duas questões sobre rigidez do BASDAI (nomeadamente a 5^a e 6^a questão).

Deve ter ainda em consideração o prognóstico, as proteínas de fase aguda (velocidade de sedimentação e proteína C reactiva) e as alterações imagiológicas (documentadas por Rx, TAC ou RMN).

Para permitir o seu controlo evolutivo, todas estas variáveis deverão ficar registadas.

c) A definição de **refratariedade à terapêutica convencional instituída** para os doentes incluídos nestes consensos foi dividida de acordo com o tipo de envolvimento:

- axial
- periférico ou
- entesopático.

Para os doentes com envolvimento axial, considerou-se que são refractários à terapêutica quando ocorrer ausência de resposta a pelo menos dois anti-inflamatórios não esteróides (AINE) nas seguintes condições:

1) Tratamento durante um período igual ou superior a quatro semanas nas doses máximas recomendadas e toleradas (caso não se verifique qualquer contra-indicação), ou

2) Tratamento inferior a quatro semanas, se suspenso apenas por intolerância, toxicidade ou contra-indicações.

Para documentar a refratariedade à terapêutica no envolvimento periférico, é necessário a ausência de resposta a pelo menos dois AINE nas condições descritas anteriormente e, no caso do envolvimento ser oligoarticular, deve proceder-se à sinoviortese química.

Quer no envolvimento poliarticular, quer no oligoarticular refractário à sinoviortese, os doentes devem ser medicados com sulfassalazina (SLZ) em

dose não inferior a 2g/dia, durante um período igual ou superior a quatro meses. Podem ser considerados candidatos a DMARD biológico os doentes que fizeram terapêutica com duração inferior a quatro meses caso tivesse ocorrido intolerância, toxicidade ou contra-indicações.

Embora sem evidência baseada em resultados de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, fica ao critério do médico assistente a eventual utilização do metotrexato (MTX), isoladamente ou em combinação com a SLZ, nos casos em que não se verificar resposta a esta última.

No envolvimento entesopático, considera-se refratariedade, a ausência de resposta a pelo menos dois AINE nas condições descritas anteriormente, em associação à ausência de resposta a duas infiltrações locais com corticosteróides, a menos que contra-indicado.

Sempre que se pondere uma terapêutica biológica têm que ser escrupulosamente avaliadas e devidamente ponderadas as eventuais existências de contra-indicações (Quadro 3). Em conformidade com dados da literatura e a realidade epidemiológica portuguesa, é fundamental proceder-se ao rastreio de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, antes do início da terapêutica e proceder de acordo com as orientações propostas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)⁷.

II) Critérios para Manutenção em DMARD Biológico

Os doentes devem ser avaliados trimestralmente (12/12 semanas) segundo protocolo de monitorização, que deve incluir, nomeadamente, o BASDAI e os parâmetros de avaliação incluídos nos critérios de resposta do ASAS.

A primeira decisão sobre a manutenção do doente em DMARD biológico deve ocorrer às doze semanas. O doente mantém a terapêutica se for

Quadro 3. Contra-Indicações à Utilização de DMARD Biológico⁷

- Infecção activa, incluindo VHB+, VHC+ e HIV+
- História recente (inferior a 5 anos) de neoplasia, com excepção de basalioma
- Gravidez conhecida ou previsível
- Insuficiência cardíaca congestiva (grau III-IV NYHA)
- História de doença desmielinizante
- Infecções de repetição em qualquer localização

respondedor, ou seja, se apresentar uma redução no BASDAI superior ou igual a 50% relativamente ao valor inicial ou melhoria igual ou superior a 20% do inicial no *score* dos critérios de resposta do ASAS (Quadro 4).

Quadro 4. Critérios de Resposta do ASAS⁵

Melhoria de 20% em três parâmetros, sem agravamento superior a 20% no quarto:

- Função (BASFI)
- Dor (EVA de dor ou média da dor do BASDAI)
- Avaliação global da doença pelo doente (EVA)
- Rigidez (média da rigidez do BASDAI)

Posteriormente, serão reavaliados trimestralmente mantendo o DMARD biológico se continuarem a ser respondedores.

III) Actuação se «Não Respondedor» a um DMARD Biológico

No caso de o doente ser «não respondedor», ou seja, não ter atingido os critérios de resposta anteriormente descritos, deve suspender o DMARD biológico ou eventualmente proceder-se à mudança para outro DMARD biológico («switch») de acordo com a opinião do médico, embora sem qualquer evidência de eficácia desta estratégia terapêutica publicada até à presente data.

Sendo de esperar novos avanços nestas matérias, a curto ou médio prazo, os autores e os subscritores destes consensos, assinalam a necessidade de revisão e eventual adaptação dos mesmos, de forma periódica.

Referências

1. Braun J, Pham T, Sieper J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24
2. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, Hallegua DS, Bruckel J, ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 386-94
3. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
5. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8): 1876-86.
6. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
7. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-9.

Endereço para correspondência:

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

2006 EULAR Congress

Holanda, Amesterdão
21-24 de Junho de 2006

Provável limite de envio de resumos:
31 de Janeiro de 2006