

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

111 anos
1899-2011

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



Ministério da Saúde



NÚMERO: 067/2011

DATA: 30/12/2011

ASSUNTO: Prescrição de Agentes Biológicos nas Doenças Reumáticas
PALAVRAS-CHAVE: Agentes Biológicos
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Os medicamentos abrangidos pela presente Norma apenas podem ser prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP) e artrite idiopática juvenil (AIJ) (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
2. São elegíveis para tratamento com agentes biológicos os doentes com AR, EA, AP ou AIJ que mantêm doença ativa (Cf. ponto II- CRITÉRIO alínea b) apesar da terapêutica adequada e otimizada com os fármacos clássicos recomendados (*Nível de Evidência A, Grau de recomendação I*).
3. A fundamentação para prescrição e manutenção de agentes biológicos, baseada em instrumentos aceites e validados, tem que estar disponível no processo clínico e em suporte informático (base de dados informática específica que contenha os instrumentos validados para a avaliação da eficácia e segurança destes medicamentos) (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).
4. Previamente ao início da terapêutica com o agente biológico têm que ser cumpridos os procedimentos de segurança gerais e específicos de cada fármaco (II- CRITÉRIO d)) (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
5. Os doentes sob terapêutica biológica devem ter avaliações em consultas especializadas, pelo menos trimestralmente (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
6. Durante o tratamento com agentes biológicos têm que ser respeitados os procedimentos de segurança (Cf. ponto II- CRITÉRIO alínea f), registados no registo informático específico acima referido eventuais efeitos adversos e comunicados estes efeitos adversos em impresso próprio ao Infarmed. (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
7. Para manutenção da terapêutica biológica é necessário que esta prove ser eficaz e segura no doente individual (II- CRITÉRIO g) (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).

8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma, assim como os agentes biológicos atualmente aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) encontram-se em anexo.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico e no registo informático específico.

II – CRITÉRIOS

- a) Os doentes candidatos a terapêutica biológica representam o extremo mais grave do espectro destas doenças, já de si pouco frequentes e complexas, pelo que devem ser acompanhados por médicos especialistas e experientes no seu diagnóstico, tratamento e seguimento. As consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da AR, EA, AP e AIJ devem ter coordenação assegurada por um médico especialista com treino na utilização destes medicamentos.
- b) São elegíveis para tratamento com fármacos biológicos os doentes que mantêm doença ativa, apesar da terapêutica adequadamente instituída e otimizada com fármacos de síntese recomendados. Para determinação da atividade da doença devem ser utilizados instrumentos válidos, específicos para cada patologia:
 - i. artrite reumatóide: o DAS 28 é, entre nós, o instrumento mais divulgado. São elegíveis para tratamento com agentes biológicos os doentes com $DAS\ 28 \geq 3,2$ ou $2,6 < DAS < 3,2$ e evidência de agravamento funcional (aumento do HAQ $> 0,22$ em 6 meses) ou estrutural (aumento do índice de *Larsen* > 6 ou do índice de *Sharp van der Heijde* > 5 em 12 meses) e que falham, ou apresentam resposta inadequada, a fármacos modificadores da doença (DMARDs) convencionais, concretamente o metotrexato (MTX) em dose estável mínima de 20mg (oral ou parentérica) durante 3 meses. Nesta situação, o médico especialista pode prosseguir diretamente com a introdução de terapêutica biológica (sobretudo em doentes que apresentam factores de mau prognóstico) ou optar por efetuar outro DMARD de síntese, isolado ou em combinação, durante, pelo menos, 3 meses, antes de iniciar terapêutica biológica (sobretudo em doentes sem fatores de mau prognóstico). Em caso de intolerância, toxicidade ou recusa (o doente deve assinar declaração escrita) da terapêutica com MTX, o doente pode ser considerado elegível para tratamento com um agente biológico, se apresentar resposta inadequada após tratamento em dose estável e otimizada, durante pelo menos 3 meses com outro DMARD convencional isolado ou em associação. Se o MTX não puder ser incluído no esquema terapêutico, o doente deve ser elegível para um agente biológico que não requeira administração concomitante de MTX¹;
 - ii. espondilite anquilosante: o BASDAI e o ASDAS são considerados os instrumentos apropriados para medir a atividade da doença axial. São elegíveis para tratamento com agentes biológicos os doentes com EA axial que mantêm BASDAI ≥ 4 ou ASDAS ≥ 2.1 em duas ocasiões separadas com, pelo menos, 1 mês de intervalo, apesar de medicação com AINEs em dose máxima recomendada por um período mínimo de 2 semanas, exceto se contra-indicação ou efeitos adversos. Tem que haver falência ou resposta inadequada a pelo menos 2 AINEs. Em caso de doença estritamente axial não existe evidência que suporte a terapêutica com DMARDs de síntese. Os doentes com envolvimento periférico

- devem ser tratados previamente com um DMARD de síntese, preferencialmente a sulfassalazina, a não ser que haja contra-indicação ou efeitos adversos. Nos doentes com mono ou oligoartrite deve ser tentada, previamente, pelo menos uma injeção intra-articular de corticosteroide de longa duração. No caso de entesite sintomática deve ser feita, pelo menos, uma infiltração local com corticosteroide, exceto se contra-indicado²;
- iii. artrite psoriásica: é uma doença heterogénea e não existe um *score* de atividade global da doença. Se apresentar um comportamento “AR-like” podem ser utilizados os mesmos instrumentos que para a AR; se houver, apenas, envolvimento axial podem ser utilizados os mesmos instrumentos aplicados na EA. Nas outras circunstâncias, deve ser feita a contagem articular (66 articulações), a quantificação de entesites dolorosas e de dactilites, a avaliação global da atividade da doença pelo médico e pelo doente, assim como a sua repercussão funcional e o doseamento de reagentes de fase aguda. No caso da AP periférica, são elegíveis para tratamento com agentes biológicos os doentes com 5 ou mais articulações tumefactas (numa contagem de 66 articulações) em duas ocasiões separadas, pelo menos por 1 mês de intervalo e falência ou resposta inadequada a, pelo menos, um DMARD de síntese (metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, ciclosporina) em dose estável adequada, durante pelo menos 3 meses, exceto se houver intolerância, toxicidade ou contra-indicação. No caso de mono/oligoartrite os corticóides intra-articulares de longa duração devem, também, ser considerados. A decisão de tratar com agentes biológicos os doentes com menos de 5 articulações envolvidas, entesite ou dactilite deve ser feita caso a caso, de acordo com a opinião do médico especialista e tendo em consideração a gravidade da doença, o dano estrutural, a elevação de reagentes de fase aguda e o impacto nas atividades da vida diária, função e qualidade de vida³. No caso da AP de envolvimento axial os critérios para início de agente biológico são idênticos à EA²;
- iv. artrite idiopática juvenil: não existe um *score* de actividade global da doença, pelo que da avaliação deve constar a contagem de articulações ativas e limitadas (75 articulações), a avaliação global da atividade da doença pelo médico e pelo doente/pais, a investigação da presença de manifestações sistémicas ou complicações oculares, o doseamento de reagentes de fase aguda e a avaliação da repercussão funcional através do CHAQ. São elegíveis para tratamento com agentes biológicos os doentes que mantêm 5 ou mais articulações ativas em 2 avaliações separadas, por um intervalo de pelo menos 3 meses, apesar da terapêutica convencional adequada que inclui o MTX em dose eficaz (pelo menos 15 mg/m²/semana oral ou parentérico) estável, pelo menos, durante 3 meses, a não ser que haja contra-indicação ou intolerância e injeções intra-articulares de corticosteroide de longa duração, quando indicado. A decisão de tratar doentes com oligoartrite activa, entesite, uveíte crónica associada a AIJ ou manifestações sistémicas, deve ser efetuada numa base individual e tendo em conta marcadores de prognóstico, efeitos secundários da terapêutica e a capacidade funcional⁴.
- c) Quando da prescrição, o médico especialista é responsável pela avaliação objetiva da atividade da doença, assim como da realização de todos os procedimentos de segurança e avaliação de eventuais contra-indicações¹⁻⁴. Os doentes com patologia reumática tratados com agentes biológicos são, obrigatoriamente, registados numa base de dados específica que contenha os

instrumentos validados para a avaliação da eficácia e segurança destes medicamentos e avaliados periodicamente utilizando esses instrumentos de avaliação¹⁻⁶ incluídos no registo informatizado, a partilhar com o Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P) ou outro organismo dependente do Ministério da Saúde e por este indicado. O médico prescriptor tem o dever de informar o doente sobre vantagens e efeitos secundários mais frequentes destes fármacos. A partilha de cuidados de saúde com o médico de família e pediatra assistente é imprescindível e a circulação de informação deve ser feita por escrito, abrangendo os seguintes aspectos mínimos: diagnóstico; terapêuticas em curso, incluindo vantagens e riscos potenciais da sua utilização; nome e forma de administração do agente biológico; eventos adversos mais frequentes; monitorização da eficácia e da segurança; meios de contacto direto para ser utilizado sempre que surjam dúvidas quanto à forma de administração do medicamento ou relativas a eventuais efeitos adversos do mesmo;

- d) Os procedimentos de segurança prévios ao primeiro tratamento com qualquer fármaco biológico incluem⁷:
- i. cumprimento das recomendações conjuntas da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Pneumologia⁸ para diagnóstico e tratamento de tuberculose latente e ativa disponíveis no *site* da Direção-Geral da Saúde;
 - ii. serologias do VIH, VHB e VHC;
 - iii. avaliação da existência de infeções ativas e/ou recorrentes, nomeadamente das peças dentárias, vias urinárias, vias respiratórias e seios perinasais;
 - iv. atualização do Plano Nacional de Vacinação (PNV), vacina pneumocócica e anti-gripal;
 - v. exclusão de gravidez;
 - vi. doseamento das imunoglobulinas, no caso de tratamento com rituximab;
 - vii. os cuidados de segurança adicionais específicos ao tratamento com tocilizumab são:
 - (i) não iniciar em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$ ou transferases superiores a 5 x o limite superior do intervalo de referência;
 - (ii) iniciar com precaução em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $2 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou transferases superiores a 1,5 x o limite superior do intervalo de referência.
 - viii. são contra-indicações absolutas para o início de agentes biológicos:
 - (i) infeções ativas;
 - (ii) administração de vacinas vivas há menos de 1 mês;
 - (iii) história de neoplasia há menos de 5 anos;
 - (iv) insuficiência cardíaca congestiva classe III-IV NYHA;
 - (v) história de doença desmielinizante (esclerose múltipla, nevrite óptica, síndrome de Guillain-Barré).

- ix. não devem ser efetuados esquemas terapêuticos com mais do que um agente biológico em simultâneo. Devem ser cumpridos os prazos aceites entre a suspensão de um fármaco biológico e o início de outro (etanercept 3 semanas; abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab 8 semanas; rituximab 16 semanas para antagonista do TNF e 24 semanas para outros fármacos biológicos; tocilizumab 4 semanas para anti-TNF)7.
- e) Os doentes sob terapêutica biológica devem ser avaliados com uma frequência trimestral, ou, mais frequentemente, caso a doença não esteja devidamente controlada. Em cada avaliação deve ser documentada a atividade da doença, existência ou não de efeitos adversos e efetuados os ajustes terapêuticos necessários. Esta informação deve ser inserida no registo informático específico, onde cada doente deve ter, no mínimo, três avaliações por ano.
- f) Procedimentos de segurança e registo de eventuais efeitos adversos durante o tratamento com agentes biológicos⁷:
- i. em caso de reação alérgica grave deve suspender-se o agente biológico;
 - ii. antes de retratar com rituximab cumprir tempo mínimo de 24 semanas sobre tratamento anterior e dosear imunoglobulinas;
 - iii. os doentes medicados com infliximab que suspendem a terapêutica por um período ≥ 12 semanas devem fazer pré-medicação com 100 mg de hidrocortisona EV nas 3 primeiras administrações após a reintrodução do infliximab;
 - iv. suspender temporariamente biológicos em caso de infecção ativa, cirurgia ou gravidez;
 - v. o período recomendado de suspensão antes de cirurgias programadas é de: etanercept e certolizumab 2 semanas; infliximab, adalimumab e tocilizumab 4 semanas; abatacept 8 semanas, rituximab 24 semanas. Os dados de segurança do tratamento com golimumab em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos são limitados, mas deve ser considerada a longa semi-vida do medicamento (12 ± 3 dias);
 - vi. o período recomendado de suspensão antes de gravidez programada é de: etanercept 3 semanas; infliximab e adalimumab 8 semanas; certolizumab 20 semanas; tocilizumab 12 semanas; abatacept 14 semanas; rituximab 24 semanas; anakinra 2-3 dias;
 - vii. a terapêutica biológica não deve ser iniciada em mulheres grávidas ou a amamentar; se ocorrer uma gravidez, o fármaco biológico deve ser suspenso.
- g) A manutenção da terapêutica biológica deve basear-se na demonstração da segurança do fármaco e da sua eficácia, ou seja, da existência de uma resposta adequada. Os indicadores de resposta, mais frequentemente utilizados, são, para a AR o delta DAS28 e a resposta ACR, para a EA e AP axial a resposta ASDAS e a diminuição do BASDAI e para a AP periférica a resposta PsARC⁹ ou DAS28. Para determinar a resposta à terapêutica, o instrumento utilizado habitualmente na AIJ com evolução poliarticular é a resposta ACR Pedi e na AIJ sistémica a presença/ausência de manifestações sistémicas (febre, *rash*, esplenomegalia e adenopatias) e os marcadores de inflamação (VS e PCR).
- h) A terapêutica biológica só deve ser mantida nos doentes que, documentadamente, dela beneficiam:

- i. artrite reumatóide: a primeira decisão é efetuada aos 3 meses e deve ser suportada pela opinião do médico especialista. Os doentes devem manter terapêutica biológica, apenas, se for observada uma melhoria de pelo menos 0,6 no DAS 28 *score* em relação ao início do biológico. Aos 6 meses, deverá ser efetuada nova reavaliação e a terapêutica mantida, apenas, se ocorrer uma melhoria de, pelo menos, 1,2 no DAS *score* em relação ao valor no início da terapêutica;
- ii. espondilite anquilosante: a decisão é efetuada aos 3 meses, tendo em consideração a melhoria da atividade inflamatória e a opinião do médico especialista. São critérios de resposta: 1) diminuição do BASDAI em 50 % ou em ≥ 2 unidades numa escala de 0-10 ou 2) redução do ASDAS em $\geq 1,1$ unidades;
- iii. artrite psoriásica: na AP periférica a decisão aos 3 meses é baseada na obtenção de resposta PsARC ou redução de, pelo menos 0,6 no DAS 28, nas formas AR-*like*. Aos 6 meses a decisão de manter a terapêutica deve acontecer se mantiver resposta PsARC ou se a redução do DAS 28 for pelo menos 1,2 em relação ao valor no início do tratamento; na AP axial o critério de resposta é idêntico ao da EA;
- vi. artrite idiopática juvenil: a decisão é efetuada aos 3 meses baseada na obtenção de uma resposta ACR Pedi 30, no caso da AIJ com evolução poliarticular ou na ausência de manifestações sistémicas e normalização dos parâmetros inflamatórios, no caso da AIJ com evolução sistémica.

Em caso de resposta inadequada a um agente biológico, deve verificar-se se a terapêutica concomitante está otimizada. Se o doente apresentar falência completa ou parcial após o período de tempo considerado adequado, o médico especialista deve suspender o agente biológico em curso e pode decidir efetuar uma mudança para outro fármaco biológico. Essa mudança deverá ser efetuada de acordo com os fármacos aprovados para a indicação em causa. A mudança pode ser feita para um fármaco biológico da mesma classe (no caso da AR, EA, AP e AIJ) ou para um fármaco com mecanismo de ação diferente (no caso da AR e AIJ).

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- c) Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma, os hospitais, ao abrigo do despacho n.º 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, têm de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:
 - i. % de doentes com artrite reumatóide em tratamento com agentes biológicos, de entre todos os doentes com artrite reumatóide, no ano;

- ii. % de doentes com artrite psoriásica periférica em tratamento com agentes biológicos, de entre todos os doentes com artrite psoriásica periférica, no ano;
- iii. % de doentes com artrite idiopática juvenil em tratamento com agentes biológicos, de entre todos os doentes com artrite idiopática juvenil, no ano;
- iv. % de doentes com espondilite anquilosante (GCD 8, Diagnóstico 720.0) em tratamento com agentes biológicos, de entre todos os doentes com espondilite anquilosante, no ano;
- v. % de doentes com artrite psoriásica axial em tratamento com agentes biológicos, de entre todos os doentes com artrite psoriásica axial, no ano
- vi. % de doentes que efetuaram terapêutica com MTX, antes do início da terapêutica biológica (aplicável à AR, AIJ poliarticular e AP com envolvimento predominante periférico poliarticular). (numerador: número de doentes que efetuaram MTX antes do início da terapêutica biológica; denominador: total de doentes que iniciaram terapêutica biológica nesse período, de acordo com as patologias consideradas);
- vii. % de doentes que iniciaram terapêutica biológica com DAS28<3.2 (aplicável à AR e AP com envolvimento predominante periférico poliarticular) e com BASDAI<4 (aplicável à EA e AP com envolvimento predominantemente axial). (numerador: número de doentes que iniciaram terapêutica biológica com DAS28<3.2 ou com BASDAI<4; denominador: total de doentes que iniciaram terapêutica biológica no período considerado, de acordo com as patologias consideradas).

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) As doenças reumáticas articulares inflamatórias (DRAI) são entidades pouco frequentes que apresentam um elevado grau de complexidade diagnóstica e terapêutica¹⁰⁻¹³. A sofisticação e custo dos vários meios de diagnóstico necessários, a utilização de variados critérios diagnósticos específicos e em evolução, a exigência de monitorização periódica, que inclui observação articular minuciosa e o uso de instrumentos exclusivos para cada uma das doenças e o número crescente de DMARD, sobretudo biológicos, cujo emprego representa riscos para o doente¹⁴⁻¹⁷ e avultados gastos para o Sistema Nacional de Saúde¹⁸, aconselha que estes doentes sejam seguidos por especialistas experientes e especificamente dedicados. Acresce que o tratamento biológico é usado por apenas uma minoria dos doentes com DRAI. Existe evidência científica substancial que suporta a sensatez e a prudência de referir os doentes com DRAI para as consultas especializadas no diagnóstico e tratamento destas doenças¹⁹.
- b) O objetivo primário do tratamento das DRAI é a remissão, pois a persistência de inflamação articular é causadora de dano estrutural, de impotência funcional, de incapacidade e de redução da esperança de vida²⁵⁻²⁸. Com uma remissão duradoura é possível travar a lesão estrutural, normalizar a função e manter a participação social e laboral, o que se traduz em menores custos para o próprio e para a sociedade²⁹. A remissão clínica é, hoje, um objetivo alcançável para muitos doentes, desde que tratados corretamente. A utilização precoce de DMARD de síntese, em doses adequadas, com monitorizações frequentes e com um objetivo terapêutico bem definido, constituem a estratégia correta da abordagem das DRAI³⁰. Os

DMARD de síntese constituem o pilar do tratamento da AR, da AP periférica e da AIJ com evolução poliarticular, mas não existe documentação robusta da eficácia de DMARD de síntese na EA ou nas manifestações sistémicas da AIJ³¹⁻³⁷. Os doentes não controlados com fármacos de síntese, particularmente quando apresentam marcadores de mau prognóstico, deverão ter acesso a tratamento com agentes biológicos. Está bem documentada a sua eficácia na redução dos sintomas e sinais inflamatórios, na melhoria da qualidade de vida, mas, também, na redução do dano estrutural, no caso da AR, AP e AIJ^{37, 38}. Com base na evidência existente para a AR, os agentes biológicos são, em regra, mais eficazes no controlo da artrite quando associados ao MTX, embora possam ser utilizados em monoterapia caso exista contra-indicação ou intolerância a DMARD de síntese. Pelo contrário, no tratamento da EA ou da AP axial não há documentação da necessidade de usar um DMARD de síntese associado ao agente biológico^{39, 40};

- c) A prescrição de um agente biológico pelo médico especialista, obriga à avaliação objetiva da atividade da doença, utilizando os instrumentos de avaliação validados^{5, 6, 41, 42}, quer para a indicação de início da terapêutica, quer para a manutenção da mesma, através da avaliação da eficácia e da segurança¹⁻⁴. Por outro lado, previamente ao início da terapêutica devem ser, obrigatoriamente, realizados todos os procedimentos de segurança e avaliadas as eventuais contra-indicações a quem é efetuada a prescrição⁷. Para permitir a monitorização e auditoria da utilização destas terapêuticas os doentes com patologia reumática, tratados com agentes biológicos, devem ser, obrigatoriamente, registados em registo informático específico e avaliados periodicamente de acordo com os instrumentos de avaliação incluídos nesse registo. Face ao risco potencial de efeitos adversos graves dos agentes biológicos, o médico especialista prescriptor tem o dever de informar o doente sobre vantagens e efeitos secundários mais frequentes destes fármacos, levando a uma partilha da responsabilidade da prescrição dos mesmos com o doente e/ou seus familiares. A consulta de cuidados primários e a consulta especializada têm um papel insubstituível na partilha de cuidados de saúde prestados a estes doentes⁴³. Esta colaboração entre médicos dos dois níveis de cuidados é fundamental para a prevenção da iatrogenia, quer clinicamente, quer através do pedido e avaliação dos controlos laboratoriais periódicos necessários;
- d) As terapêuticas biológicas têm um risco acrescido de complicações infecciosas, nomeadamente respiratórias, cutâneas e urinárias e, por isso, é muito importante proceder a uma avaliação detalhada de situações clínicas associadas a aumento desse risco e que incluem a idade avançada, outras patologias crónicas concomitantes, infeções de repetição e uso de corticosteroides em doses superiores a 10mg por dia^{44, 45} ou, nas crianças, superior a 1-2 mg/kg/dia ou 20 mg/dia⁴⁶. Além do risco de infeção de novo, existem outras situações clínicas que potencialmente podem ser agravadas com o uso de biológicos, como infeções indolentes prévias (tuberculose ou virais)⁴⁷⁻⁴⁹, a insuficiência cardíaca, as doenças desmielinizantes centrais ou periféricas e as doenças neoplásicas⁵⁰. Por estes motivos, antes do início de um biológico, deve proceder-se a exame físico detalhado, para identificação de focos infecciosos, sinais de insuficiência cardíaca, neoplasia ou de outras situações clínicas que contra-indiquem o uso destes fármacos. Adicionalmente, é fundamental a realização de exames complementares que incluem, no mínimo, hemograma, marcadores de função renal e de função hepática, análise sumária da urina, parâmetros inflamatórios, serologias dos VHB (Ag

Hbs, anticorpo (Ac) anti-Hbc, ac anti-Hbs), VHC (Ac anti-VHC) e VIH1 e VIH2^{7, 51, 52}. Para uma adequada avaliação do risco de tuberculose, todos os doentes devem ser observados por especialistas em tuberculose. Todos os doentes devem ser clinicamente avaliados para exclusão de tuberculose ativa, incluindo inquérito dos fatores de risco de tuberculose e realizar radiografia do tórax e prova tuberculínica, para diagnóstico de tuberculose latente. Se a prova tuberculínica for inferior a 5mm, deverá ser repetida no membro superior contralateral, no espaço de uma a duas semanas (técnica *two steps*). Dependendo das circunstâncias clínicas, um teste de libertação de interferão gamma (IGRA), o exame da expectoração e uma tomografia axial computadorizada poderão estar indicados para uma decisão final^{8, 53-55}. No caso das crianças, apesar do aparente menor risco para o desenvolvimento de tuberculose, devido, provavelmente, a menor taxa de prevalência de tuberculose latente nas crianças comparativamente aos adultos, considerando que Portugal é um país de incidência intermédia de tuberculose e tem a vacina BCG incluída no PNV, é, igualmente, recomendado o rastreio de tuberculose, para exclusão de tuberculose ativa e diagnóstico de tuberculose latente. Este deve incluir: 1) inquérito epidemiológico, 2) prova tuberculínica 3) IGRA, dada a maior taxa de anergia à prova tuberculínica nas crianças e, particularmente, em crianças imunossuprimidas e 4) radiografia de tórax ou, eventualmente, TC torácica. A interpretação dos resultados deverá ser orientada por pneumologista ou infeciologista pediátrico⁴. Para a redução do risco de infeções respiratórias graves a vacina contra a gripe sazonal e contra o pneumococo (Prevenar se idade <2 anos ou Pneumo 23 acima desta idade) devem ser previamente administradas^{7, 56, 57}. As vacinas do PNV devem ser atualizadas previamente ao início de agentes biológicos e as vacinas vivas estão contraindicadas^{46, 58}. Nas crianças em que se antecipa a possibilidade da necessidade de terapêutica biológica é também recomendado, antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora, a avaliação da presença de história de infeção prévia por vírus varicella zoster (VZV) e, na sua ausência, a realização de serologia para o VZV. Na ausência de história de infeção por VZV, vacina contra VZV ou se a serologia for negativa para VZV deve ser administrada a vacina da varicela antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora (2-4-semanas) caso a atividade da AIJ o permita^{46, 59}. Uma vez que a resposta vacinal à pneumo23 parece estar reduzida nos doentes sob MTX, esta, quando indicada, deverá ser administrada preferencialmente antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora, se a atividade da doença assim o permitir. Dado o risco aumentado de complicações da infeção pelo vírus influenza nos doentes imunossuprimidos e tendo em conta a segurança e imunogenicidade das vacinas da gripe não vivas, a vacinação contra a gripe sazonal deverá ser repetida anualmente antes da época gripal^{46, 60}. No caso específico dos doentes tratados com rituximab deverá ser efetuado o doseamento de imunoglobulinas antes do início da terapêutica, dado o risco mais elevado de infeções graves nos doentes com hipogamaglobulinémia⁶¹, particularmente com níveis baixos de IgG⁶². Estão descritos nos ensaios clínicos do tocilizumab, e foram integradas no resumo das características do medicamento, efeitos adversos hematológicos e hepáticos, tendo sido propostos limites específicos na contagem de plaquetas, leucócitos e da alanina aminotransferase (ALT) que deverão excluir o doente da toma deste fármaco⁷. A evidência disponível até agora, sugere que a associação de agentes biológicos não aumenta a eficácia e aumenta o risco de efeitos adversos^{63, 64}. Não há dados sólidos sobre a segurança dos agentes biológicos em caso de

gravidez, pelo que não se recomenda o seu início em caso de gravidez ou de gravidez programada^{7, 56};

- e) A par do início atempado de um tratamento eficaz, a monitorização e os ajustes frequentes dos fármacos são documentadamente a melhor estratégia para alcançar a remissão clínica^{65, 66}. O ajuste das doses deve ser feito em intervalos de 1-3 meses até se alcançar o alvo terapêutico e, posteriormente, a cada 3 meses. Este princípio é válido tanto para os DMARD de síntese como para DMARD biológicos³⁰. Em cada avaliação devem, ainda, ser verificados os aspectos de segurança, nomeadamente pesquisar complicações infecciosas ou outras e documentados em registo próprio. Acresce que o acesso facilitado aos serviços de saúde e a abordagem personalizada são fatores que promovem uma melhor adesão ao tratamento⁶⁷;
- f) Em caso de reação alérgica a qualquer dos fármacos biológicos, sugere-se a sua interrupção e administração de anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Embora se possa continuar a administração destes fármacos quando as reações alérgicas não são graves, efetuando terapêutica preventiva com anti-histamínicos e corticosteroides, a disponibilidade de outras opções terapêuticas sugere que a atitude mais prudente seja a interrupção definitiva após a reação alérgica e a mudança para outro fármaco^{7, 68}. No seguimento dos doentes tratados com rituximab deverá ser repetido o doseamento de imunoglobulinas antes dos retratamentos, dado o risco elevado de infeções graves nos doentes com hipogamaglobulinémia, particularmente nos casos em que há baixos níveis de IgG^{61, 62}. De acordo com a experiência clínica atual o intervalo mínimo entre duas administrações de rituximab deverá ser de 24 semanas^{7, 61}. Não há evidência publicada sugestiva de teratogenicidade induzida pelos biológicos, mas devido à escassa experiência disponível, estes fármacos devem ser interrompidos em caso de gravidez ou em caso de gravidez programada^{7, 69-71}. Devido ao provável aumento do risco de complicações infecciosas decorrentes de cirurgias os fármacos biológicos devem ser interrompidos com uma antecedência mínima, dependente da semi-vida do fármaco, antes de uma cirurgia programada^{7, 56, 72-74};
- g) Manutenção da terapêutica biológica:
- artrite reumatóide: A primeira decisão de manter a terapêutica biológica deve ser efetuada três meses após início da terapêutica e confirmada aos 6 meses. Se se observar uma falência à terapêutica ou uma resposta incompleta ou inadequada, o médico especialista pode optar por mudar a terapêutica biológica para outro agente biológico, que poderá ser um antagonista do TNF, abatacept, rituximab ou tocilizumab. A falência prévia a um antagonista do TNF não significa que ocorra falência a outro. De fato, tem sido registado sucesso nas mudanças de antagonista de TNF. De qualquer modo, estudos observacionais têm demonstrado que a taxa de resposta vai diminuindo com a mudança do primeiro para o segundo anti-TNF e deste para um terceiro, sendo, neste caso, a taxa de resposta muito baixa. Estas observações têm, também, demonstrado que doentes que apresentam eventos adversos a um antagonista do TNF podem responder a outro, mas têm maior probabilidade de não tolerar o segundo anti-TNF, desenvolvendo eventos adversos⁷⁵⁻⁷⁹;
 - espondilite anquilosante: A resposta à terapêutica biológica deve ser avaliada após 3 meses de tratamento contínuo. A escolha de, pelo menos, 3 meses para a primeira

decisão de manutenção terapêutica baseia-se em ensaios clínicos de fase III efetuados com antagonistas do TNF, que mostraram estabilização da resposta após 12 semanas de terapêutica⁸⁰. A resposta BASDAI tem sido, classicamente, a mais utilizada, mas, atualmente, a resposta ASDAS está já validada pelo OMERACT⁸¹ e, nalguns trabalhos, mostrou ser superior à variação do BASDAI na deteção de resposta, sobretudo no componente axial da EA^{6, 82-86}. No caso de se observar resposta inadequada a um agente biológico no tempo considerado adequado, é recomendada a troca para outro agente biológico. Atualmente, apenas estão aprovados antagonistas do TNF como agentes biológicos para a terapêutica da EA. A mudança de antagonista do TNF tem demonstrado sucesso. Há vários estudos que confirmam resposta a um segundo anti-TNF e mesmo a um terceiro⁸⁷⁻⁹³. Um trabalho mostrou menor resposta no caso da mudança ter sido efetuada por ineficácia, quando comparada com a mudança de antagonista do TNF por evento adverso⁸⁹. Os doentes com falência secundária na resposta (na qual a formação de anticorpos poderá estar envolvida) parecem ter maior probabilidade de responder a uma mudança de antagonista do TNF, quando comparados com doentes com falência primária^{94, 95}. Não há evidência de que o aumento da dose ou frequência dos antagonistas do TNF em relação às doses e frequências aprovadas para EA, aumente a taxa de resposta;

- iii. artrite psoriática: Ao contrário da AR, na AP não há instrumentos que sejam, definitiva e universalmente, aceites como medidas para avaliar a resposta na doença articular periférica ativa⁹⁶⁻¹⁰². Vários domínios podem ser afetados na AP, por isso, além da avaliação da resposta utilizando os instrumentos internacionalmente aceites, a avaliação global pelo médico deve ser um parâmetro importante a ter em conta na decisão de manter ou suspender a terapêutica biológica. A decisão do médico especialista deve basear-se em dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos^{3, 101}.

A resposta ao tratamento da AP semelhante à AR (*AR-like*, ou AP com um envolvimento articular semelhante à AR) pode ser avaliada de acordo com os critérios de resposta EULAR desenvolvidos para a AR, utilizando o DAS 28^{5, 102, 103}. No entanto, os doentes com envolvimento das articulações interfalângicas distais não devem ser considerados como AP semelhante a AR, e o DAS28 não deverá ser utilizado para avaliar resposta neste subgrupo de doentes. Em opção pode ser considerada a resposta PsARC⁹ para a avaliação da manutenção da terapêutica. Para a AP com envolvimento axial adotam-se os critérios de resposta já descritos acima para a EA: a resposta à terapêutica biológica deve ser avaliada após 3 meses de tratamento contínuo^{2, 3}. Espera-se que, no futuro, venham a estar disponíveis novos instrumentos que avaliem, de forma precisa e mais abrangente, a elegibilidade e resposta à terapêutica em doentes com AP¹⁰⁴⁻¹⁰⁷;

- iv. Artrite idiopática juvenil: A terapêutica biológica só deve ser mantida se os doentes com AIJ poliarticular obtiverem uma resposta ACR Pedi 30 após 3 meses sob terapêutica biológica ou, no caso da AIJ sistémica, se os doentes também não

apresentarem manifestações sistémicas⁴. Se a resposta não for considerada adequada, de acordo com esta definição, deve ponderar-se a troca de agente biológico ou a instituição de uma estratégia terapêutica alternativa⁴.

h) Em relação à monitorização da efetividade da presente Norma:

- i. é expectável que pelo menos 85% dos doentes com AR, AP periférica e AIJ estejam medicados com DMARD de síntese e 90% dos doentes com EA ou AP axial estejam medicados com AINE em dose apropriada;
- ii. é expectável um aumento progressivo do número de doentes e do número de avaliações por doente sob terapêutica biológica após implementação das normas: no 1º ano $\geq 70\%$; no 2º ano $\geq 80\%$ e nos anos seguintes $\geq 90\%$;
- iii. é expectável que $\geq 95\%$ dos doentes tenham realizado rastreio da tuberculose antes do início do fármaco biológico;
- iv. considerando estas 4 doenças em conjunto, é expectável que 25% dos doentes se encontrem há ≥ 6 meses em remissão e 50% em baixa atividade. O controlo adequado da doença refletir-se-á a médio prazo noutros indicadores: redução de reformas antecipadas, redução de cirurgias ortopédicas, redução do nº de doentes em hemodiálise por amiloidose secundária, redução do nº de internamentos por complicações gastrointestinais, renais ou cardiovasculares e em última análise numa maior esperança de vida destes doentes.

V – APOIO CIENTÍFICO

- a) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- a) Jaime Branco, José António de Melo Gomes (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva), Helena Canhão, João Eurico da Fonseca, Maria José Santos e Marta Conde.
- b) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- c) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- d) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- e) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respectivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AIJ	Artrites Idiopáticas Juvenis
AINE	Anti Inflamatório Não Esteróide
ALT	Alanina aminotransferase
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatóide
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CDP	Centro de Diagnóstico Pneumológico
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
DRAI	Doenças Reumáticas Articulares Inflamatórias
EA	Espondilite Anquilosante
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
IGRA	<i>Interferon-γ Release Assay</i>
MTX	Metotrexato
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i>
PCR	Proteína C Reativa
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PsARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
Reuma.pt	Registo Nacional de Doentes Reumáticos
TC	Tomografia Axial Computorizada
TNF	Tumor Necrosis Factor
VHB	Vírus de Hepatite B
VHC	Vírus de Hepatite C
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
VS	Velocidade de Sedimentação
VZV	Vírus Varicella zoster

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca JE, Bernardes M, Canhão H, Santos MJ, Quintal A, al. e. Portuguese Guidelines for the use of Biological Agents in Rheumatoid Arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(In press).
2. Machado P, Bogas M, Ribeiro A, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis. 2011 update *Acta Reumatol Port.* 2011;36(In press).
3. Machado P, Bogas M, Ribeiro A, et al. 2011 Portuguese Recommendations for the use of Biological Therapies in Patients with Psoriatic Arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(In press).

4. Santos MJ, Conde M, Canhão H, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis - December 2011 update. *Acta Reumatol Port.* 2012;37:In press.
5. van Gestel AM, Prevoo ML, 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. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* Jan 1996;39(1):34-40.
6. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Jan 2009;68(1):18-24.
7. Mourão AF, Fonseca JE, Canhão H, Santos MJ, Bernardo A, Cordeiro A. Guia Prático de Utilização de Terapêuticas Biotecnológicas na Artrite Reumatóide – Atualização de Dezembro 2011. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:In Pres.
8. Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port.* Jan-Mar 2008;33(1):77-85.
9. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* Dec 1996;39(12):2013-2020.
10. Marques A, Branco JC, Costa JT, et al. Programa Nacional contra as Doenças Reumáticas. . In: DGS, ed; 2005.
11. Branco JC, Canhao H. [Estudo Epidemiológico das Doenças Reumaticas em Portugal - EpiReumaPt]. *Acta Reumatol Port.* Jul 2011;36(3):203-204.
12. Matos AA, Branco JC, Canas da Silva J, Viana Queiroz M, Pádua F. Inquérito epidemiológico de doenças reumáticas numa amostra da população portuguesa (resultados preliminares). . *Acta Reumatol Port* 1991;Supl 1:98.
13. Branco JC. Epidemiologia das Doenças Reumáticas. *Avaliação Diagnóstica em Reumatologia.* Lisboa: Lidel, Ed Técnicas Lda; 2011.
14. Seymour HE, Worsley A, Smith JM, Thomas SH. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* Mar 2001;51(3):201-208.
15. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* Oct 2011;70(10):1810-1814.
16. Tam LS, Leung CC, Ying SK, et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong--the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2010;28(5):679-685.
17. Canhao H, Faustino A, Martins F, Fonseca JE. Reuma.pt - the rheumatic diseases portuguese register. *Acta Reumatol Port.* Jan-Mar 2011;36(1):45-56.
18. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis--overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):211.
19. Solomon DH, Katz JN. Generalist, specialist, or both? *J Rheumatol.* Jul 2002;29(7):1345-1347.
20. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med.* Oct 11 1993;153(19):2229-2237.
21. Yelin EH, Such CL, Criswell LA, Epstein WV. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition. *Med Care.* Apr 1998;36(4):513-522.
22. Gabriel SE, Wagner JL, Zinsmeister AR, Scott CG, Luthra HS. Is rheumatoid arthritis care more costly when provided by rheumatologists compared with generalists? *Arthritis Rheum.* Jul 2001;44(7):1504-1514.

23. Zink A, Huscher D, Westhoff G. [Research in patient care in the rheumatology specialty network--what is the benefit for improving patient care?]. *Z Rheumatol*. Feb 2002;61(1):3-12.
24. Wray M, Wright GD. Specialist interventions at the rheumatology outpatient clinic. *Rheumatology (Oxford)*. Dec 2007;46(12):1859-1860.
25. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum*. Sep 1999;42(9):1854-1860.
26. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. Oct 11 2011.
27. Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ. Burden of childhood-onset arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:20.
28. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. Aug 1984;27(8):864-872.
29. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum*. Jan 2005;52(1):36-41.
30. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. Apr 2010;69(4):631-637.
31. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2003;21(5 Suppl 31):S179-185.
32. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum*. May 2005;52(5):1360-1370.
33. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol*. Oct 1999;26(10):2123-2130.
34. Nandi P, Kingsley GH, Scott DL. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. May 2008;20(3):251-256.
35. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. Jul 2004;50(7):2191-2201.
36. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. Aug 2000;43(8):1849-1857.
37. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Jul 28 2011.
38. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. Aug 8 2009;374(9688):459-466.
39. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 28 2004;363(9410):675-681.

40. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* Jan 2006;54(1):26-37.
41. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* Jul 1997;40(7):1202-1209.
42. Melo-Gomes JA, Ruperto N, Canhao H, et al. The Portuguese version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2001;19(4 Suppl 23):S126-130.
43. Rocha L, Faustino F, Cardoso Z, et al. Referencial de Formação para o Domínio das Doenças Reumáticas (Unidade de Formação 9)- Versão Final. In: ACSS, ed. Lisboa; Junho/2011.
44. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* Sep 2007;56(9):2896-2904.
45. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* Apr 2007;56(4):1125-1133.
46. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* August 3, 2011 2011.
47. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* Aug 2003;48(8):2122-2127.
48. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* Feb 18 2009;301(7):737-744.
49. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis.* Aug 2009;22(4):403-409.
50. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* Dec 1 2007;370(9602):1861-1874.
51. Nunes J, Marinho RT, Fonseca JE, Pereira da Silva JA, Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice. *Acta Reumatol Port.* Apr-Jun 2011;36(2):110-118.
52. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. Mise à jour décembre 2010. . *Club Rheumatismes et inflammation.* Société Française de Rhumatologie; 2010.
53. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest.* Jul 2009;136(1):198-204.
54. Lyu J, Lee SG, Hwang S, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* Aug 2011;17(8):963-968.
55. Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M. Tuberculosis screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. *J Hosp Infect.* Mar 2011;77(3):257-262.
56. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. Mise à jour décembre 2010. *Club Rheumatismes et inflammation:* Société Française de Rhumatologie, 2010; 2010.
57. Housden MM, Bell G, Heycock CR, Hamilton J, Saravanan V, Kelly CA. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. *Clin Med.* Aug 2010;10(4):326-329.

58. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. Mar 2011;70(3):414-422.
59. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. Jun 22 2007;56(RR-4):1-40.
60. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. Mar 2011;70 Suppl 1:i2-36.
61. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun 2011;70(6):909-920.
62. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. Sep 2010;62(9):2625-2632.
63. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. May 2004;50(5):1412-1419.
64. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. Feb 2007;66(2):228-234.
65. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. Jul 17-23 2004;364(9430):263-269.
66. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. Nov 2007;66(11):1443-1449.
67. van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. Oct 2009;36(10):2164-2170.
68. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide SPdR. Protocolo de actuação em caso de reacção à infusão do infliximab. *Acta Reumatol Port*. 2005;30:355-359.
69. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *Acta Reumatol Port*. Jul 2011;36(3):219-232.
70. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. Apr 2007;46(4):695-698.
71. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. May 2011;70(5):823-826.
72. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int*. Jul 29 2011.
73. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. May 2010;29(5):495-500.
74. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. May 2004;25(5):331-335.
75. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev*. Sep 2011;10(11):707-713.

76. Remy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2011;29(1):96-103.
77. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)*. Sep 2006;45(9):1121-1124.
78. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 Suppl 1:S1.
79. Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Expert Opin Biol Ther*. Dec 2009;9(12):1463-1475.
80. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun 2011;70(6):905-908.
81. Machado PM, Landewe RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. Jul 2011;38(7):1502-1506.
82. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Dec 2009;68(12):1811-1818.
83. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. Jan 2011;70(1):47-53.
84. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. Jul 2011;23(4):339-345.
85. Pedersen SJ, Hetland ML, Sorensen IJ, Ostergaard M, Nielsen HJ, Johansen JS. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNFalpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. Nov 2010;29(11):1301-1309.
86. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94.
87. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum*. Oct 15 2006;55(5):812-816.
88. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. Jun 2008;47(6):897-900.
89. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. Nov 2008;47(11):1726-1727.
90. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Oct 27 2011.
91. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. Oct 2007;66(10):1393-1397.
92. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. Jan 2011;70(1):157-163.
93. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol*. Nov 2005;32(11):2183-2185.

94. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. Sep 2007;66(9):1252-1254.
95. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. Nov 2009;68(11):1787-1788.
96. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. Mar 2005;64 Suppl 2:ii49-54.
97. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Sep 2009;68(9):1387-1394.
98. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. May 2007;34(5):1167-1170.
99. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. Mar 2011;70 Suppl 1:i77-84.
100. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. Jul 2008;35(7):1426-1430.
101. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. May 2007;34(5):1159-1166.
102. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. Oct 2006;65(10):1373-1378.
103. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. Oct 1998;41(10):1845-1850.
104. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Aug 2010;69(8):1441-1447.
105. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Feb 2011;70(2):272-277.
106. Coates LC, Mumtaz A, Helliwell PS, et al. Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA)--report of the OMERACT 10 PsA special interest group. *J Rheumatol*. Jul 2011;38(7):1496-1501.
107. Mumtaz A, FitzGerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. Aug 2010;12(4):264-271.

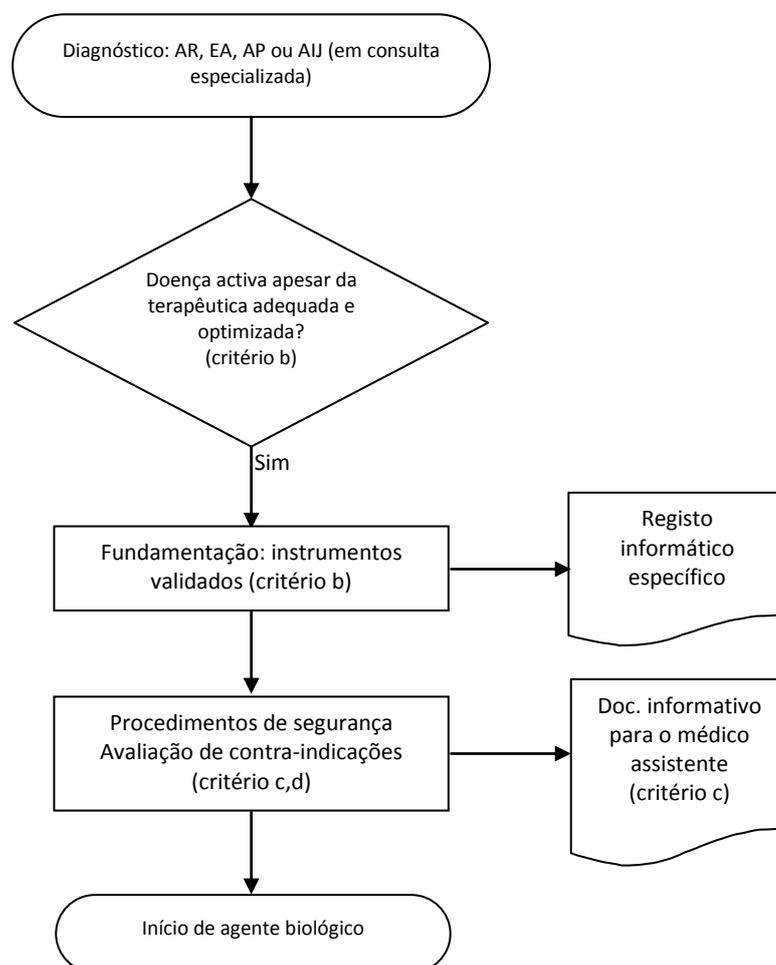


Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

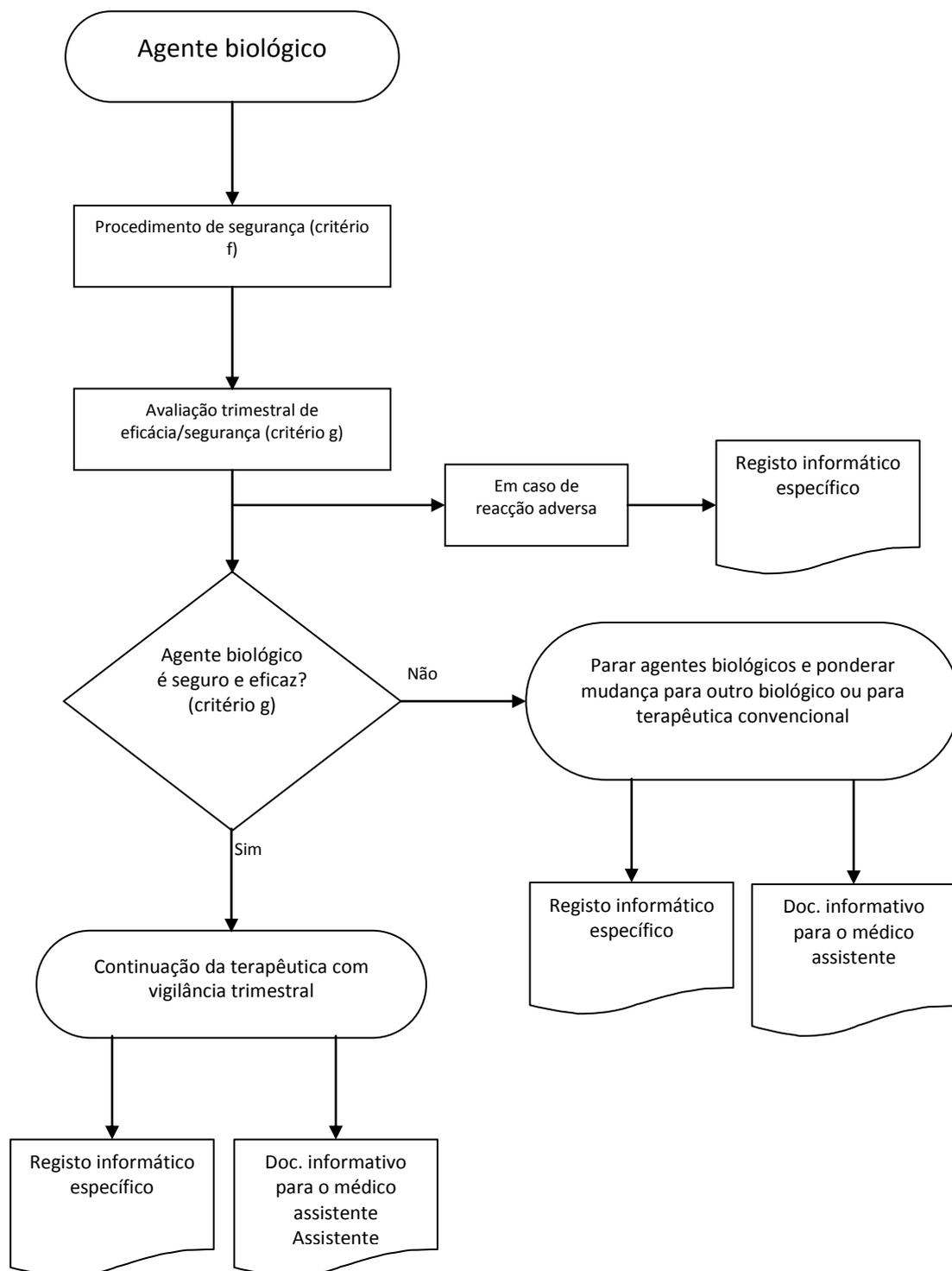
ANEXOS

Anexo I: Algoritmos clínicos/árvores de decisão

Algoritmo I: Início de agente biológico



Algoritmo II: Manutenção de agente biológico



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Agentes biológicos aprovados para tratamento de doenças reumáticas e respectivas posologias

DCI do fármaco Nome comercial	AR	AP	EA	AIJ poli	AIJ sist
Abatacept Orencia® EV	10mg/Kg/mês	-	-	10mg/Kg/mês (Idade ≥6 anos)	-
Adalimumab Humira® SC	40 mg de 2/2 semanas	40 mg de 2/2 semanas	40 mg de 2/2 semanas	24 mg/m ² de 2/2 semanas (Idade 4-12 anos) 40 mg de 2/2 semanas (Idade ≥13 anos)	-
Anakinra* Kineret® SC	100mg/dia	-	-	-	-
Certolizumab Cimzia® SC	400 mg de 2/2 semanas (3 doses) e depois 200 mg de 2/2 semanas	-	-	-	-
Etanercept Enbrel® SC	25 mg 2x/semana ou 50 mg/ semana	25 mg 2x/semana ou 50 mg/ semana	25 mg 2x/semana ou 50 mg/ semana	0.4 mg/kg 2x/semana ou 0.8 mg/semana (max 50mg/semana) (Idade ≥2 anos)	-
Golimumab Simponi® SC	50 mg/mês	50 mg/mês	50 mg/mês	-	-
Infliximab Remicade® EV	3 (-5) mg/Kg às 0- 2-6 semanas e depois de 8/8 semanas	5 mg/Kg às 0-2-6 semanas e depois de 8/8 semanas	5 mg/Kg às 0-2-6 semanas e depois de 6/6 semanas	-	-
Rituximab Mabthera® EV	2 administrações de 1000mg com intervalo de 2 semanas; administrações seguintes ≥24 semanas	-	-	-	-
Tocilizumab RoActemra® EV	8 mg/kg/mês (max 800 mg)	-	-	-	12 mg/kg de 2/2 semanas (Peso <30 Kg) 8 mg/kg de 2/2 semanas (Peso ≥30 kg) (Idade ≥2 anos)

* O Anakinra não tem aprovação formal para uso na AIJ, embora seja utilizado com documentada eficácia na forma sistémica na dose de 1-2 mg/Kg/dia sc. AR-Artrite Reumatóide; EA-Espondilite Anquilosante; AP-Artrite Psoriática; AIJ Poli-Artrite Idiopática Juvenil com evolução poliarticular; AIJ Sist Artrite Idiopática Juvenil com manifestações sistémicas. EV - endovenoso; SC - subcutâneo