

# TERAPÊUTICA ANTI-TNF ALFA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

ANA RITA CRAVO, VIVIANA TAVARES, JOSÉ CANAS DA SILVA  
Serviço de Reumatologia. Hospital Garcia de Orta. Almada.

## RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica que afecta principalmente homens jovens e em mais de 90% dos casos está associada ao antígeno HLA B27. As opções terapêuticas para os doentes com EA e outras espondiloartropatias têm estado limitadas durante as últimas décadas. Actualmente o infliximab e o etanercept estão aprovados para o tratamento de doentes com EA activa, que não respondem às terapêuticas convencionais. De todos os trabalhos já publicados conclui-se que a terapêutica anti TNF- $\alpha$  é muito eficaz na EA e poderá eventualmente até ser mais eficaz do que na artrite reumatóide.

Em 2003 o grupo *Assessments in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) publicou recomendações internacionais acerca da utilização de agentes anti-TNF na EA, que poderão ser utilizadas como guia na tomada de decisões e como base para o desenvolvimento de normas clínicas.

No entanto continuam a ser necessários mais estudos sobre eficácia, toxicidade e utilização dos antagonistas do TNF para melhor definir o seu uso.

*Palavras-chave: espondilite anquilosante, TNF- $\alpha$ , infliximab, etanercept, efeitos secundários, recomendações.*

## SUMMARY

### ANTI-TNF ALFA THERAPY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory chronic disease that affects young males and in more than 90% of cases is associated with HLA B27 antigen. Therapeutic options for those patients with spondyloarthropatias have been limited during the last decades. Infliximab and etanercept are both approved for the treatment of patients with active disease that does not respond to conventional therapies. Anti-TNF therapy is very effective in AS, and eventually can be more effective than in rheumatoid arthritis. In 2003 *Assessments in Ankylosing Spondylitis* Group (ASAS) published international recommendations about the use of these agents in AS, which can be used as guidance in taking decisions and elaborating *guidelines*.

To define their utilization it is necessary more studies about efficacy, toxicity and about ways of use.

*Keywords: Ankylosing spondylitis, TNF- $\alpha$ , infliximab, etanercept, secondary effects, recommendations.*

## INTRODUÇÃO

As principais entidades clínicas que englobam o grupo das espondiloartropatias (SpA) são a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática, a artrite enteropática e as artrites reactivas. As espondiloartropatias caracterizam-se por inflamação da sinovial e das enteses, com envolvimento axial e artrite periférica oligoarticular, principalmente em indivíduos portadores do antígeno HLA B27. No entanto as formas indiferenciadas também são reconhecidas. Nas espondiloartropatias indiferenciadas incluem-se os doentes que apesar de não cumprirem critérios de nenhuma das outras espondiloartropatias, apresentam algumas características comuns a este grupo.

As espondiloartropatias apresentam uma prevalência estimada entre 0,6 e 1,9% e a EA apresenta uma prevalência entre 0,1 e 1,4%<sup>1</sup>. Em Portugal a prevalência é desconhecida. A EA é uma doença inflamatória crónica que afecta principalmente homens jovens e em mais de 90% dos casos está associada ao antígeno HLA B27. Esta associação é de valor variável em diferentes populações. Pode afectar as articulações sacroilíacas, a coluna vertebral, as enteses e as articulações periféricas. A característica principal é a presença de sacroileíte. Nalguns casos ocorre entesopatia inflamatória que pode evoluir progressivamente para ossificação e anquilose.

Na maioria dos casos a EA tem início em idades jovens o que implica um marcado impacto na vida dos doentes. Em estudos já realizados verificou-se que o desemprego e a incapacidade laboral estão aumentados nestes doentes, quando comparados com o grupo controlo<sup>1</sup>. Num inquérito realizado nos Estados Unidos verificou-se que a rigidez, a dor, a fadiga, as alterações do sono, a apreensão com a aparência e com o futuro e os efeitos secundários da medicação foram as principais preocupações dos doentes com EA<sup>1</sup>.

As opções terapêuticas para os doentes com espondiloartropatias têm estado limitadas durante as últimas décadas. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e medidas de medicina física e de reabilitação em regime mantido e prolongado foram as opções terapêuticas disponíveis até muito recentemente. Os AINE são eficazes na redução da dor e da rigidez, mas não permitem um controlo adequado da doença, e aparentemente não modificam o seu curso. No entanto foi publicado recentemente um trabalho de Wanders et al. que após realizar um ensaio aleatorizado e aberto que incluiu 215 doentes com EA, concluiu que o tratamento continuado com AINE reduz a progressão radiográfica da doença quando comparado com o tratamento não contínuo e não parece aumentar a toxicidade<sup>2</sup>.

A sulfassalazina (SSZ) pode ser eficaz na EA precoce e activa, com envolvimento periférico e pode prevenir o aparecimento de uveíte anterior, mas apresenta efeito moderado na EA com evolução grave e envolvimento axial predominante<sup>3</sup>. O metotrexato e outros fármacos modificadores de doença (DMARDs) não têm uma eficácia estabelecida. Assim são necessárias outras terapêuticas eficazes para o tratamento das SpAs e da EA.

A terapêutica biológica de que actualmente dispomos inclui três agentes que têm como alvo o factor de necrose tumoral (TNF) - $\alpha$ : o infliximab (um anticorpo quimérico monoclonal IgG1), o etanercept (uma proteína solúvel de fusão recombinante do receptor 75kDa do TNF e uma imunoglobulina IgG1) e o adalimumab (um anticorpo monoclonal totalmente humanizado).

O infliximab e o etanercept estão aprovados para o tratamento de doentes com EA activa, que não respondem às terapêuticas convencionais.

## Citocinas e as Alterações Induzidas pelo Bloqueio do TNF

A inflamação na interface da cartilagem e do osso foi demonstrada por ressonância magnética nuclear (RMN) e por investigações imunohistológicas nas biópsias das articulações sacroilíacas. Em casos iniciais de EA foram descritos infiltrados mononucleares que invadem a cartilagem e o mRNA de TNF- $\alpha$  foi detectado nas articulações sacroilíacas inflamadas<sup>4</sup>.

Vários estudos realizados<sup>5</sup> examinaram os níveis das citocinas nas espondiloartropatias com o objectivo de: a) determinar o tipo de citocinas expressas; b) identificar os tipos de células inflamatórias e os níveis de citocinas predominantes; c) demonstrar a influência do tratamento através do bloqueio do TNF.

Os resultados foram variáveis e apesar de haver uma tendência para o aumento das citocinas pro-inflamatórias, particularmente do TNF- $\alpha$ , outros ensaios não registaram este facto<sup>5</sup>. A medição dos níveis de citocinas é dificultada pela sua semi-vida reduzida, pelas variações nos doseamentos detectadas pelo método ELISA e pelas variações com o estado de inflamação de cada indivíduo. Não são por isso utilizadas como marcadores de actividade de doença ou de resposta à terapêutica.

Por outro lado a análise da expressão proteica das citocinas nas células T periféricas permitiu demonstrar um desvio para a diminuição do perfil de citocinas Th1 nos doentes com SpA, quando comparados com os controlos<sup>5</sup>. Nas SpA a redução de níveis de citocinas Th1 das células T no sangue periférico pode indicar uma desregulação da resposta imune mediada por células, ou pode ser uma res-

posta contra-regulatória aos níveis elevados de citocinas Th1 nas áreas de inflamação activa.

Os efeitos do tratamento anti-TNF nos perfis das citocinas podem depender do mecanismo de bloqueio. Dados preliminares sugerem que o infliximab suprime as citocinas Th1, enquanto o etanercept se liga às moléculas TNF e activa a expressão proteica sérica de Th1<sup>5</sup>. Estudos que realizaram a medição da produção de ácido ribonucleico (ARN) de citocinas a partir das células mononucleadas também demonstraram resultados inconsistentes. Assim como os níveis de citocinas, a variação do ARN pode resultar do facto da produção do ácido nucleico representar o efeito das citocinas de todas as células mononucleadas e não apenas das células T<sup>5</sup>. Portanto são necessários mais estudos nesta área para que seja possível entender o papel das citocinas na patogénese e prognóstico das SpA.

#### Efeito da Terapêutica Anti-TNF-alfa na EA Infliximab

Inicialmente foram efectuados vários estudos abertos que obtiveram resultados semelhantes, concluindo-se que o infliximab está indicado na dose de 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas, por via endovenosa. No quadro I estão descritos os ensaios com infliximab em doentes com EA ou SpA publicados desde o ano 2000.

Posteriormente foram realizados dois ensaios aleatorizados, controlados em dupla ocultação que demonstraram a eficácia do infliximab na dose de 5 mg/kg, cada seis semanas. No primeiro ensaio multicêntrico foram incluídos 70 doentes<sup>14</sup> que apresentavam um Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) > 4 e uma escala visual analógica (EVA) de dor coluna lombar > 4. Uma melhoria de 50% no BASDAI foi atingida em 53% dos doentes sob infliximab comparando com 8% dos doentes sob placebo. Verificou-se melhoria do Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) e Short Form 36 instrument (SF-36). Num ensaio semelhante, que incluiu 40 doentes<sup>15</sup> com SpA activa e com artrite periféri-

Quadro I: Ensaios com infliximab

<b>Autores</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Resultados</b>
Brandt J, et al Berlim <sup>6</sup>	Piloto, aberto; 11 d. EA; infliximab 5mg/kg, 0, 2, 6 sem	Nove doentes apresentaram uma melhoria > 50 % no BASDAI. Após 4 semanas melhoria média BASDAI de 70%; Melhoria qualidade vida
Van den Bosch F et al; Bélgica <sup>7</sup>	Aberto; 21 d. SpA; infliximab 5mg/kg, 0,2, 6 sem e 14/14 sem	Melhoria sintomas periféricos e axiais. No 1º ano tratamento sintomas recorreram em 16 % d. na sem 20, em 68% na sem 34 e em 79% na sem 48 antes do re-tratamento
Collantes E et al; Espanha <sup>8</sup>	Aberto; 42 d. SpA infliximab 5 mg/kg; 0, 2, 6,14, 22 e 30 sem	Melhoria 57% e 45% BASDAI na sem 14 e 30; melhoria dor e qualidade de vida
Stone M et al; Canadá <sup>9</sup>	Aberto, 24 d. EA; infliximab 5 mg/kg; 0, 2, 6 sem; até as 14 sem	>75% melhoria BASDAI, BASFI, Health Assessment Questionnaire, fadiga e dor corporal e vertebral
Maksymowych et al; Canadá <sup>10</sup>	Randomizado e controlado; 21 d. EA; infliximab 3mg/kg	Melhoria BASDAI, BASFI, redução dos níveis VS e PCR; regressão completa envolvimento periférico em 45% d. às 14 sem.
Breban M et al; França <sup>11</sup>	Aberto; 50 d. EA; infliximab 5 mg/kg; 0, 2, 6 sem até 6 meses	Melhoria significativa todas medidas actividade doença e função à sem 8; às 12 sem melhoria em mais de 80% d.
Temekonidis TI et al; Grécia <sup>12</sup>	Aberto; 25 d. EA; infliximab 5 mg/kg, cada 8 sem	Redução da avaliação global dor em EVA superior a 20%, 50% e 70%, atingida em 92%, 84% e 52% d. , respectivamente
Allali F et al <sup>13</sup>	31 d. SpA	Aumento DMO, medida por absorciometria de dupla energia radiológica (DEXA), de 3% col. lombar e de 2% colo do fêmur

d = doentes;sem= semanas; BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

ca, obtiveram-se resultados semelhantes.

Num estudo mais recente – ASSERT<sup>16</sup> – ensaio aleatorizado e controlado com placebo, que incluiu 279 doentes, 201 dos quais receberam infliximab 5 mg/kg e 78 receberam placebo, verificou-se que às 24 semanas 61,2% dos doentes do grupo infliximab atingiram o Assessments in Ankylosing Spondylitis – ASAS20 em comparação com 19,2% dos doentes do grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Os doentes do grupo infliximab apresentaram melhoria significativa no BASDAI, BASFI, BASMI, expansão torácica, componente físico do SF-36 e proteína C-reativa (PCR). Oitenta e dois por cento dos doentes sob infliximab e 72% dos doentes sob placebo apresentaram efeitos adversos, ligeiros a moderados. Verificou-se que os doentes que receberam o infliximab apresentaram uma melhoria significativa nos sinais e sintomas da EA, capacidade funcional e qualidade de vida.

Recentemente foram publicados os efeitos após três anos de tratamento da EA activa com infliximab<sup>17</sup>. O ensaio incluiu 46 doentes que foram submetidos a tratamento até à semana 156, após extensão do ensaio aberto de *follow-up* de um e dois anos. Verificou-se que os doentes que receberam infliximab durante três anos apresentaram uma resposta clínica duradoura, sem perda de eficácia. Este tratamento a longo prazo foi bem tolerado, não surgiram efeitos secundários relevantes e não se verificaram suspensões do tratamento secundárias a reacções adver-

sas.

Marzo-Ortega et al<sup>18</sup> concluíram que a combinação do metotrexato com o infliximab foi eficaz e segura na EA durante seis meses e permitiu a regressão significativa da osteíte e entesite avaliada por ressonância magnética nuclear. Neste ensaio controlado e aleatorizado que incluiu 42 doentes que receberam metotrexato associado a infliximab ou a placebo, verificou-se que oito semanas após a última infusão houve reactivação da doença, o que indica que a associação com MTX não permitiu o aumento do intervalo entre as doses de infliximab.

Existem escassos dados acerca da dose óptima de infliximab nas SpA, verificando-se que doentes seleccionados podem não necessitar de doses superiores a 3 mg/kg, mas a maioria dos doentes necessita de 5 mg/kg de peso<sup>3</sup>. A frequência habitual é de 6/6 semanas.

Estão descritos casos de administração por via intra-articular de infliximab em doentes com EA e monoartrite refractária, verificando-se remissão da artrite<sup>19</sup>.

#### Etanercept

O tratamento da EA com o etanercept também foi estudado inicialmente em estudos abertos e actualmente já são conhecidos os resultados de estudos em dupla ocultação que demonstraram a eficácia deste tratamento na EA.

Num ensaio multicêntrico, controlado com placebo que

Quadro II: Ensaio com etanercept 25 mg, subcutâneo, duas tomas semanais

<b>Autores</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Resultados</b>
Gorman et al <sup>20</sup>	Aleatorizado, controlado com placebo; 40 d	AINE, DMARDs e corticosteróides permitidos. Após 6 m rigidez matinal e dor nocturna da coluna lombar melhoraram significativamente no grupo etanercept
J. Brandt et al <sup>21</sup>	Multicêntrico; aleatorizado ; 30 d; controlado com placebo, 6 sem; fase observacional 24 sem	BASDAI melhorou significativamente semana 6, no grupo etanercept ( $p < 0,003$ ). Dor, função, qualidade de vida e mobilidade melhoraram grupo etanercept ( $p < 0,05$ ). Diminuição da PCR grupo etanercept. Sem efeitos adversos graves
Calin A et al <sup>23</sup>	Multicêntrico; aleatorizado, controlado com placebo; 84 d, 12 sem	Etanercept é bem tolerado e um tratamento eficaz para reduzir os sinais e sintomas clínicos da EA

d = doentes; Sem = semanas; AINE=anti-inflamatórios não esteróides; DMARDs= fármacos modificadores de doença; BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EA= espondilite anquilosante; PCR=proteína C reactiva

incluiu 277 doentes tratados com etanercept ou placebo, duas vezes por semana, durante 24 semanas verificou-se uma resposta de 20% no ASAS em 59% dos doentes no grupo etanercept quando comparado com 28% dos doentes do grupo placebo ( $p < 0,0001$ ), na semana 12 e uma melhoria de 57% vs 22% ( $p < 0,0001$ ) na semana 24<sup>22</sup>. Davis et al verificaram ainda que todos os componentes individuais do ASAS, reagentes de fase aguda e medidas de mobilidade da coluna lombar, melhoraram significativamente. O perfil de segurança do etanercept foi semelhante ao reportado em doentes com artrite reumatóide e artrite psoriática. Concluíram assim que o etanercept é muito eficaz e bem tolerado em doentes com EA activa.

Recentemente foi publicado um ensaio sobre a eficácia a longo prazo do etanercept e a sua segurança após readministração em doentes com EA activa<sup>24</sup>. Os autores realizaram um estudo observacional aberto durante 54 semanas, onde 26 doentes com EA receberam 25 mg de etanercept subcutâneo duas vezes por semana, após várias semanas de interrupção após um ensaio aleatorizado controlado com o mesmo fármaco. Todos os doentes que após cessar o tratamento apresentavam BASDAI superior ou igual a 4 e dor superior ou igual a 4 numa escala numérica entraram no ensaio. De acordo com os critérios do grupo de trabalho do ASAS, 31% dos doentes apresentavam remissão parcial na semana 54. A função, a metrologia e a qualidade de vida melhoraram significativamente. Verificou-se diminuição da artrite periférica, entesite e dos parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação e proteína C-reactiva) e 83% dos doentes suspenderam os AINE. Apenas se verificou uma suspensão do tratamento por efeito adverso grave (aparecimento de doença de Crohn numa doente de 46 anos de idade, 21 semanas após iniciar o tratamento). Assim Brandt et al, concluíram que o tratamento com etanercept é eficaz e seguro após readministração durante um ano em doentes com EA activa que não estão medicados com DMARDs ou corticosteróides.

Numa extensão<sup>25</sup> do ensaio multicêntrico referido anteriormente<sup>22</sup> que foi recentemente publicada e incluiu 257 doentes que receberam etanercept na dose de 25 mg duas vezes por semana durante 72 semanas, 1/3 dos doentes manteve terapêutica concomitante com MTX, SSZ ou hidroxicloroquina e 74% atingiram a resposta ASAS20 após 96 semanas de tratamento. Verificou-se ainda melhoria da mobilidade vertebral e uma boa tolerância do fármaco. Para os doentes que tinham recebido etanercept durante 24 semanas no ensaio em dupla ocultação este ensaio representava quase dois anos de tratamento contínuo<sup>25</sup>.

De todos estes trabalhos pode concluir-se que a tera-

pêutica anti-TNF- $\alpha$  é muito eficaz na EA e poderá eventualmente até ser mais eficaz do que na AR<sup>26</sup>.

### Efeitos Secundários e Segurança da Terapêutica Anti-TNF- $\alpha$

#### ■ Infecções

Os agentes anti-TNF- $\alpha$  parecem aumentar a susceptibilidade para a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou para a sua reactivação do estado latente. Nos doentes sob anti-TNF- $\alpha$  o quadro clínico de tuberculose pode ser atípico, manifestando-se na forma miliar ou extrapulmonar. Estão reportados mais casos de tuberculose em doentes tratados com infliximab e adalimumab do que com etanercept<sup>27</sup>, no entanto não foram realizadas análises comparativas entre o tratamento com estes fármacos e a incidência da reactivação de tuberculose latente. Está recomendado o rastreio em doentes que vão iniciar estes fármacos, através da colheita da história clínica, pesquisando possíveis exposições prévias, consumo activo ou prévio de drogas endovenosas, possível infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e através da realização da prova de tuberculina e telerradiografia do tórax<sup>27</sup>. Deve manter-se uma vigilância contínua para prevenir a reactivação de tuberculose latente ou aquisição de novos casos e a ocorrência de infecções oportunistas.

Na presença de uma prova de tuberculina positiva (induração > 5 mm), com possível presença de infecção tuberculosa latente deve ser iniciada profilaxia com a administração de um antibacilar, como a isoniazida durante nove meses. Nestes casos o agente biológico deve ser iniciado um a dois meses após iniciar a profilaxia<sup>28</sup>.

As infecções oportunistas também podem surgir em doentes sob agentes anti-TNF. É importante a vigilância do aparecimento de infecções que são controladas pelos macrófagos/granulomas, como a listeriose, coccidiomicose ou histoplasmoze.

Aparentemente a incidência destas infecções é baixa<sup>27</sup>.

Infecções bacterianas graves foram observadas em doentes a receber antagonistas do TNF, no entanto não está claro se a sua incidência é superior à encontrada em doentes sob outros fármacos imunossupressores como os DMARDs ou corticosteróides<sup>27</sup>.

Os agentes anti-TNF não devem ser iniciados ou devem ser suspensos na presença de infecções graves, infecções oportunistas e a terapêutica só deve ser retomada quando as infecções remitem após tratamento adequado.

#### ■ Reacções no local da injeção e reacções à infusão

Nos ensaios controlados, este tipo de reacções são mais frequentes com agentes com administração subcutânea quando comparados com o placebo. As reacções de infusão com o infliximab (administração endovenosa) são pouco frequentes e geralmente são ligeiras a moderadas<sup>27</sup>.

### ■ Neoplasias

Não existe evidência de que os antagonistas do TNF estejam associados ao aumento da incidência ou à recorrência de neoplasias, no entanto deve ser feita vigilância no que respeita ao aparecimento de linfomas e outras neoplasias, incluindo a recorrência de tumores sólidos. A incidência de linfomas pode estar aumentada na EA o que implica que a vigilância seja maior, nos doentes com EA sob terapêutica com biológicos<sup>27</sup>.

### ■ Alterações hematológicas

Estão descritos casos de pancitopénia e anemia aplásica em doentes sob terapêutica com agentes anti-TNF<sup>27</sup>. Se surgirem alterações hematológicas o tratamento deve ser suspenso e deve ser pesquisada a presença de outras doenças ou outro fármaco potencialmente causador dessas alterações.

### ■ Cardiovasculares

Doses elevadas de infliximab (10 mg/kg) parecem estar associadas a um risco aumentado de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e mortalidade, principalmente em doentes com artrite reumatóide com ICC classe III-IV da New York Heart Association (NYHA)<sup>4,27</sup>. Actualmente não existem evidências de que o infliximab (5 mg/kg) e o etanercept (25 mg duas vezes/semana) aumentem a incidência de ICC ou a mortalidade associada à insuficiência cardíaca em doentes com classe funcional I ou II<sup>3,22</sup>.

### ■ Síndromes auto-imunes

Síndromes semelhantes ao lúpus induzido por fármacos ocorreram em doentes sob terapêutica biológica com anti-TNF<sup>27</sup>. No caso de surgirem sintomas sugestivos de síndrome lúpus *like* o fármaco deve ser suspenso e os sintomas habitualmente remitem.

A terapêutica anti-TNF pode originar ainda a formação de anticorpos antinucleares (ANA). O desenvolvimento de ANA é um evento frequente em doentes sob terapêutica com infliximab, embora sem significado clínico. O aparecimento de anticorpos anti-DNA é menos frequente e raramente associa-se a sintomas lúpicos<sup>4</sup>.

No doente com antecedentes de doença desmielinizante e nevrite óptica este tipo de tratamento não deve ser administrado e nos casos em que surja doença desmielinizante-like ou nevrite óptica durante o tratamento com estes agentes, a terapêutica deve ser suspensa<sup>27</sup>.

Num trabalho recente verificou-se que oito doentes com artrite reumatóide desenvolveram vasculite, o que é contrário aos trabalhos que relatam que a terapêutica anti-TNF pode ser útil no tratamento da vasculite<sup>29</sup>.

Segundo ensaios realizados, alguns doentes podem desenvolver anticorpos anti-quiméricos (anti-infliximab) que parecem estar relacionados com infusões únicas ou irregulares de infliximab. Num ensaio realizado na Bélgica<sup>30</sup> com 125 doentes com doença de Crohn foram detectados estes anticorpos em 61% dos doentes. Os doentes com níveis mais elevados de anticorpos apresentaram uma resposta inferior e mais reacções infusionais. Nos doentes com terapêutica imunossupressora concomitante verificaram-se concentrações mais elevadas de infliximab e títulos mais baixos de anticorpos.

A administração concomitante de agentes antagonistas do TNF e da IL-1 não deve ser realizada, uma vez que as infecções são comuns e está descrito o aparecimento de infecções graves<sup>27</sup>.

Em 2003 o grupo ASAS publicou recomendações internacionais acerca da utilização de agentes anti-TNF na EA, que poderão ser utilizadas como guia na tomada de decisões e como base para o desenvolvimento de normas clínicas. Em 2005 foram publicados os consensos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia para o estabelecimento de normas nacionais acerca da utilização destes agentes na EA<sup>31</sup>.

### Consensos Sobre a Utilização de Agentes

#### Anti-TNF- $\alpha$ na EA<sup>26,31</sup>:

- ✓ A utilização destes agentes deve ser feita por especialistas nesta área ou por reumatologistas experientes
- ✓ A escolha do tratamento anti-TNF deve ser determinada em conjunto pelo médico e pelo doente, considerando a forma de administração e a preferência do doente.
- ✓ Deve ser realizado um registo de todos os doentes sob estas terapêuticas.
- ✓ Doentes com EA activa com resposta inadequada aos AINE são possíveis candidatos para a terapêutica anti-TNF.
- ✓ Os doentes devem ser seleccionados de acordo com o diagnóstico, actividade da doença, falha do tratamento anterior e contraindicações.
- ✓ Devem ser incluídos doentes que cumpram os critérios de Nova York modificados (1984 – van der Linden

et al<sup>32</sup>) (quadro III).

- ✓ Doentes que apresentem doença activa durante mais de 4 semanas, com BASDAI superior ou igual a 4 (0-10) e de acordo com opinião do especialista.
- ✓ Todos os doentes devem ter sido submetidos a tratamento com pelo menos 2 AINE, durante três meses ou mais, na dose máxima recomendada ou tolerada. Ou ainda nos casos em que o tratamento com AINE foi suspenso por intolerância, toxicidade ou contra-indicações.
- ✓ Doentes com envolvimento periférico devem ter sido submetidos a tratamento local com corticosteróides (pelo menos duas vezes) ou com sulfassalazina na dose máxima de 3 g/dia, a não ser que haja contra-indicação.
- ✓ Doentes com entesite devem ter sido submetidos a injeção local de corticosteróide, pelo menos duas vezes, a não ser que esteja contraindicado.
- ✓ A terapêutica anti-TNF está contraindicada na gravidez e amamentação, na infecção activa, nos doentes com elevado risco de infecção incluindo úlcera crónica da perna, tuberculose prévia, artrite séptica numa articulação nativa nos últimos 12 meses, sépsis de uma articulação protésica nos últimos 12 meses, ou indefinidamente se a prótese permanecer no local, infecções pulmonares recorrentes ou persistentes, presença de catéter urinário, na presença de história de lúpus ou esclerose múltipla, neoplasia ou estados pré-malignos, excluindo basalioma, neoplasias diagnosticadas e tratadas nos últimos 10 anos.
- ✓ A avaliação da doença deve ser feita através do ASAS core set (quadro III) e do BASDAI.

Quadro III: Critérios de Nova York modificados (1984)<sup>32</sup>

- **Critérios radiológicos:**  
Sacroileite grau ≥ II bilateral ou grau III a IV unilateral
- **Critérios clínicos:**  
Dor lombar e rigidez durante mais de 3 meses que melhora com o exercício e não alivia com o repouso  
Limitação da mobilidade da coluna lombar no plano sagital e frontal  
Limitação da expansão torácica relativamente aos valores normais correlacionados para a idade e sexo.

- ✓ A avaliação da resposta inclui a opinião do especialista e é obtida com uma melhoria no BASDAI de 50%.
- ✓ A decisão de continuar ou não o tratamento, deve ser tomada após 6 a 12 semanas de tratamento.
- ✓ Os agentes biológicos anti-TNF não devem ser utilizados em doentes com infecção por vírus da hepatite B<sup>27</sup>. Não é conhecida a eficácia e segurança destes agentes em doentes com hepatite crónica B e C. É

recomendada a monitorização da função hepática pela presença de outros fármacos e factores de risco associados<sup>27</sup>.

- ✓ Não existem dados suficientes sobre a segurança da utilização da terapêutica com antagonistas do TNF durante a gravidez.

Pode considerar-se que estes fármacos têm propriedades modificadoras da doença, se para além do ASAS core set (quadro IV) forem determinados dois domínios extra: a) o número de articulações periféricas tumefactas baseado numa contagem de 44 articulações e o score de entesite – Maastricht, Bedin, São Francisco; b) doseamento de reagentes de fase aguda (VS e PCR, tendo em conta que valores normais destes reagentes não excluem actividade da doença). Estes marcadores de inflamação – VS e PCR tornaram-se uma ferramenta sensível em ensaios recentes<sup>32</sup>.

São necessários mais trabalhos para que apenas um destes instrumentos seja recomendado como o preferido<sup>33</sup>.

Quadro IV: Avaliação da EA – ASAS core set para a prática clínica diária<sup>33</sup>

- Função física (BASFI);
- Dor (EVA dor total na coluna pela EA, EVA de dor na coluna à noite pela EA);
- Mobilidade coluna (expansão torácica, teste Schober modificado, distância occipital-parede e flexão lateral lombar);
- Avaliação global pelo doente (EVA, última semana);
- Rigidez (duração da rigidez matinal, coluna; questão 5+6 BASDAI);
- Fadiga (EVA; questão de fadiga do BASDAI).

BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EVA= escala visual analógica

### Predictores da Resposta à Terapêutica Anti-TNF

Segundo ensaios publicados parecem ser bons predictores de resposta à terapêutica<sup>4</sup>:

- a. Idade mais jovem aquando do início da terapêutica;
- b. Menor duração de doença;
- c. Menor BASFI (melhor função);
- d. Maior BASDAI (maior actividade da doença)
- e. PCR ou VS elevada; No entanto este ponto não é linear, uma vez que doentes com PCR e/ou VS mais baixas também podem ser bons respondedores;
- f. Tratamento imunossupressor concomitante.

### Critérios de Resposta à Terapêutica Anti-TNF

Pelos avanços recentes na terapêutica da EA existe uma maior necessidade de definir e estandarizar a utilização destes agentes. Os critérios de resposta foram definidos pelo grupo ASAS. Assim definiu-se como resposta à terapêutica se o doente apresentar uma redução no BASDAI superior ou igual a 50% relativamente ao valor

inicial ou uma melhoria igual ou superior a 20% do inicial no score dos critérios de resposta do ASAS (quadro V).

**Quadro V: Critérios de resposta do ASAS<sup>33</sup>**

Melhoria de 20% (ASAS20) em três parâmetros, sem agravamento superior a 20% do quarto parâmetro,

1. Função (BASFI)
2. Dor (EVA de Dor ou média da dor do BASDAI)
3. Avaliação global da doença pelo doente (EVA)
4. Rigidez (média da rigidez do BASDAI)

BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EVA= escala visual analógica

Para que um agente apresente propriedades modificadoras de doença devem ser associados a estes critérios<sup>33</sup>:

■ Os critérios ASAS 40 – Melhoria de 40% em três parâmetros, sem agravamento superior a 40% do quarto parâmetro; implica um aumento da resposta;

■ Ou os critérios ASAS 5/6 – 20% de melhoria em 5 de 6 domínios, os mesmos 4 do ASAS20 associados à mobilidade da coluna, medida pela flexão lateral, e reagentes de fase aguda.

O BASDAI 50 não parece ser melhor factor diferenciador segundo uma análise sistematizada, quando comparado com a resposta 20% do ASAS<sup>33</sup>.

Os doentes devem ser reavaliados trimestralmente, mantendo o agente biológico se continuar a ser respondedor. O doente encontra-se em remissão parcial quando apresenta valores inferiores a 20 numa escala de 0-100, em cada um dos 4 domínios ASAS<sup>33</sup>.

#### **Avaliação de Dano Estrutural**

Existe necessidade de definir o dano estrutural ou progressão na EA, principalmente no que diz respeito à imagem. As alterações estruturais podem ser detectadas por radiografia convencional e RMN (sequências T1). Para que seja possível verificar se existe ou não progressão estrutural são necessários pelo menos dois anos<sup>33</sup>. Para detecção de alterações crónicas na coluna vertebral, como os sindesmofitos, a radiografia convencional permanece o método de escolha. Existem métodos de avaliação como o Bath Ankylosing Spondylitis Radiography Index (BASRI) ou o Stoke AS Spine Score (SASSS) e o SASSS modificado, que parece ser o que apresenta melhores resultados nos ensaios clínicos<sup>33</sup>.

Baraliakos et al<sup>34</sup> verificaram num ensaio que incluiu 82 doentes, 41 sob infliximab e 41 doentes que não se encontravam a fazer intervenções controladas, que os doentes tratados com infliximab apresentavam menor progressão radiográfica após dois anos. Concluíram que este

tratamento pode retardar a progressão radiográfica, mas que são necessários mais ensaios clínicos para provar que a terapêutica anti-TNF inibe a progressão da doença.

Para avaliar a sacroileíte aguda a RMN parece ser o método de primeira escolha, no entanto não existe um sistema de *scoring* internacional disponível e ainda não pode ser utilizado como parâmetro de avaliação da eficácia terapêutica.

Recentemente foi publicado um ensaio controlado com placebo, em que Rudwaleit et al<sup>35</sup> verificaram que o tratamento com etanercept em doentes com EA activa e SpA indiferenciada originou regressão de lesões inflamatórias activas da coluna detectadas pela RMN e que esta técnica permite visualizar e monitorizar a inflamação activa da coluna. Segundo os autores, o método utilizado neste estudo para avaliar as articulações sacroilíacas parece não ser muito sensível para detectar as alterações que podem surgir nestas articulações.

Numa carta publicada em 2002, Hadi et al reportam que apesar da cintigrafia óssea não ser específica pode revelar envolvimento vertebral ou a presença de sacroileíte meses ou anos antes de surgirem as alterações radiográficas<sup>36</sup>.

#### **Considerações Fármaco-Económicas**

Existem algumas evidências publicadas de que a utilização do infliximab em doentes com EA activa reduz os custos da doença. Listing et al<sup>37</sup> realizaram um trabalho que incluiu doentes que participaram num ensaio aberto durante dois anos, extensão de um ensaio em dupla ocultação aleatorizado, controlado com placebo. Verificaram que durante os 12 meses antes de iniciar tratamento com infliximab, 20 de 49 (41%) doentes tinham sido admitidos no hospital e um e dois anos após iniciar o tratamento esta percentagem reduziu-se para cinco doentes em 49 (10%,  $p < 0,01$ ), o que corresponde uma diminuição significativa no número médio de dias de internamento de 11,1 para 0,6 ( $p < 0,01$ ) após um ano de tratamento e de 2,9 após dois anos ( $p < 0,01$ ). Nos doentes que suspenderam infliximab não se encontraram diferenças em termos de internamentos.

Kobelt et al<sup>38</sup> tentaram determinar os custos da EA e estimar a relação custo-eficácia do tratamento com infliximab. Concluíram que os custos não médicos e a perda de produção laboral dominam os custos na EA e que o tratamento com infliximab é compensado em parte pela redução nos custos da doença e pelo aumento da qualidade de vida.

#### **CONCLUSÃO**

A terapêutica anti-TNF- $\alpha$  parece ser eficaz e segura para o tratamento da EA, permitindo assim, a melhoria dos

sintomas, da capacidade funcional e da qualidade de vida dos doentes. No entanto, algumas questões ainda não estão esclarecidas como: quais os doentes em que o tratamento é apropriado; a eficácia no controle da progressão da doença; e quando deve suspender-se o tratamento. São necessários mais estudos sobre eficácia, toxicidade e utilização dos antagonistas do TNF a longo prazo para melhor definir o seu uso na prática clínica diária.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Helena Canhão do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria) pela disponibilidade e conselhos acerca da elaboração deste texto.

#### BIBLIOGRAFIA

- BRAUN J, BRANDT J, LISTING J et al: Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 394-407
- WANDERS A, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 6 (52): 1756-1765.
- BRAUN J, SIEPER J, BREBAN M et al: Anti-tumor necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl III): iii51-iii60
- BRAUN J, SIEPER J: Biological therapies in the spondyloarthritis - the current state. *Rheumatology* 2004; 43: 1072-1084
- KELLER C, WEBB A, DAVIS J: Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1128-1132
- BRANDT J, HAIBEL H, CORNELLY D et al: Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 1346 – 1352
- VAN DEN BOSCH F, KRUIHOF E, BAETEN D et al: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:428-433
- COLLANTES E, MUNOZ-VILLANUEVA MC, SANMARTI R et al: Infliximab in refractory spondyloarthropathies, preliminary results in a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1239-1240
- STONE M, SALONEN D, LAX M et al: Clinical imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-1614
- MAKSYMOWYCH WP, JHANGRI GS, LAMBERT RG et al: Infliximab in ankylosing Spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29: 959-965
- BREBAN M, VIGNON E, CLAUDEPIERRE P et al: Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1280-1285
- TEMEKONIDIS TI, ALAMANOS Y, NIKAS SN et al: Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1218-20
- ALLALI F, ROUX C, KOLTA S et al: Infliximab in the treatment of spondyloarthropathy, bone mineral density effect. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S89
- BRAUN J, BRANDT J, LISTING J et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab – double-blind placebo controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93
- VAN DEN BOSCH F, KRUIHOF E, BAETEN D et al: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alfa (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46:755-65
- VAN DER HEIJDE D, DIJKMANS B, GEUSENS P et al: Efficacy and safety of Infliximab in patients with Ankylosing Spondylitis. Results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 2 (52): 582-591
- BRAUN J, BARALIAKOS X, BRANDT J et al: Persistent clinical response to the anti-TNF – a antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatol* 2005; 44 (5): 670-6
- MARZO-ORTEGA H, MCGONAGLE D, JARRET S et al: Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 26:
- CONTI F, PRIORI R, CHIMENTI MS et al: Successful treatment with intraarticular infliximab for resistant knee monoarthritis in a patient with spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 4 (52): 1224-1226
- GORMAN JD, SACK KE, DAVIS JC Jr: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alfa. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356
- BRANDT J, KHARIOUZOV A, LISTING J et al: Six months results of a German double-blind placebo controlled clinical trial of etanercept in active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (6):1667 -75
- DAVIS JC, JR, VAN DER HEIJDE D, BRAUN J et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11): 3230-3236
- CALIN A, DIJKMANS BAC, EMERY P et al: Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-1600
- BRANDT J, LISTING J, HAIBEL H et al: Long term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2005; 44:342-348
- DAVIS JC JR, VAN DER HEIJDE D, BRAUN J et al: Sustained durability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 26:
- BRAUN J, PHARM T, SIEPER J et al: International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
- FURST DE, BREEDVELD FC, KALDEN JR et al: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 2):
- KEANE: TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *J Rheumatology* 2005; 44(6):714-20

29. JARRET SJ, CUNNANE G, CONAGHAN PG et al: Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003; 30: 2287-91
30. BAERT F, NOMAN M, VERMEIRE S et al: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:601-608
31. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia: Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF- $\alpha$  na terapêutica da Espondilite Anquilosante. *Acta Reum Port*; 2005; 30: 155-9
32. VAN DER LINDEN S, VALKENBURG HA, CATS A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8
33. VAN DER HEIJDE D, DOUGADOS M, DAVIS J et al: Assessment in ankylosing spondylitis international working group/ Spondylitis Association of America. Recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;2(52):386-394
34. BARALIAKOS X, LISTING J, RUDWALEIT M et al; Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after two years of treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 18
35. RUDWALEIT M, BARALIAKOS X, LISTING J et al: Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis before and during therapy with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 18
36. HADI H, HICKLING P, BROWN M et al: Scintigraphic evidence of effect of infliximab on disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2002; 41: 114-116
37. LISTING J, BRANDT J, RUDWALEIT M et al: Impact of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1670-1672
38. KOBELT G, ANDLIN-SOCOCCI P, BROPHY S et al: The burden of ankylosing spondylitis and the cost effectiveness of treatment with infliximab (Remicade®). *Rheumatol* 2004; 43 (9): 1158-1166.