

Normas de orientação para utilização de anti-TNFs subcutâneos

GEDII - Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal

Fernando Magro (coordenador), Ana Isabel Vieira, Cláudia Agostinho, David Horta, Eugénia Cancela, Francisco Portela, Gabriela Duque, Isadora Rosa, Jorge Reis, José Cotter, Luísa Barros, Lurdes Tavares, Maria João Moreira, Marília Cravo, Marta Salgado, Paula Lago, Paula Ministro, Paula Peixe, Raquel Gonçalves e Sofia Mendes.

INTRODUÇÃO

O aparecimento de anticorpos anti-TNF para administração subcutânea (SC) com indicação na doença de Crohn tornou imperiosa a criação de normas de actuação. Este documento está dividido em três partes: **1. Avaliação pré-terapêutica**, **2. Administração da primeira dose** e **3. Administração e seguimento clínico durante a terapêutica**.

O Adalimumab (único SC neste momento autorizado pelo Infarmed em Portugal) está indicado no tratamento da doença de Crohn activa grave, em doentes que não tenham respondido a uma terapêutica completa e adequada com corticosteróides e/ou imunossuppressores ou que apresentem intolerância ou contra-indicações médicas para estes fármacos. É importante explicar ao doente em que consiste o fármaco, o motivo da prescrição, os potenciais riscos e a necessidade de efectuar estudos analíticos e radiológicos antes e durante a terapêutica.

1. Avaliação pré-terapêutica

Aconselha-se a todos os doentes a quem é efectuado o diagnóstico de doença inflamatória intestinal (DII) que sejam determinados os marcadores da hepatite vírica (hepatite A, hepatite B e Hepatite C), bem como os anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Os doentes negativos para a hepatite A e B devem ser vacinados. Da mesma forma, aconselha-se a vacina-

ção daqueles que apresentam serologia negativa para a varicela, uma vez que a vacina para este vírus é constituída por um vírus vivo atenuado, contra-indicada em imunodeprimidos. A vacina anti-gripal deverá ser anual e a anti-pneumocócica de 5 em 5 anos. Como norma geral as vacinas com vírus vivos atenuados estão contra-indicadas nas três semanas anteriores à imunossupressão e nos três meses após o seu término.

Aconselha-se a pesquisar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, doenças desmielinizantes, lúpus eritematoso sistémico ou infecção (activa). Comprovar igualmente, pela história clínica, a existência de doença neoplásica, infecciosa ou neurológica que possa afectar a utilização do fármaco. Nestes casos a sua prescrição deverá ser considerada de forma individualizada. São contra-indicações absolutas: hipersensibilidade ao princípio activo ou a algum dos excipientes, tuberculose activa ou outras infecções graves (sépsis e infecções oportunistas) e insuficiência cardíaca (NYHA classes III/IV). Recomenda-se que os doentes efectuem os seguintes exames: Hemograma, bioquímica (Creatinina, ionograma, ureia, glicose, ALT, AST, G-GT, FA, bilirrubina e proteinograma), proteína C reactiva (PCR) e VS.

Todos os doentes deverão ser investigados para a possibilidade de tuberculose activa ou latente. A prova da

tuberculínica (PT) é realizada com tuberculina, 2 unidades de RT23, e deverá ser efectuada no momento do diagnóstico de DII, bem como uma radiografia do tórax (face e perfil). A sua realização não invalida a repetição no momento de efectuar terapêutica anti-TNF subcutânea. A PT deverá ser efectuada preferencialmente no CDP e a radiografia do tórax deverá ser observada por um pneumologista ou radiologista. Se a PT for negativa (<5mm) deverá ser repetida 7-14 dias depois, se a segunda PT for positiva (≥ 5 mm), unicamente o último resultado será tido em conta. Têm indicação para efectuar terapêutica para tuberculose latente todos os que tiverem a $PT \geq 5$ mm. Os doentes imunossuprimidos deverão ser tratados para tuberculose latente mesmo com $PT < 5$ mm, no entanto esta decisão poderá ser tomada de forma individualizada. Admite-se como excepção os doentes com $PT < 5$ mm aquando do diagnóstico e com PT negativa aquando da introdução de anti-TNF (2 PT no espaço de 7-14 dias). Consideram-se imunossuprimidos aqueles que efectuem: corticosteróides (doses ≥ 10 mg/dia), azatioprina, 6-mercaptopurina, micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato e anti-TNF. O tratamento da tuberculose latente é efectuado com isoniazida durante 9 meses (nível de evidência A, eficácia 70%), isoniazida e rifampicina durante 3 meses (nível de evidência A, eficácia 50%) ou isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses (nível de evidência D). O anti-TNF poderá ser

ANEXO I | Recomendações antes de iniciar Terapêutica anti-TNF

	Realizado
Anamnese e observação física	
Pesquisar contra-indicações	
Exames analíticos (inclui provas hepáticas)	
Radiografia de Tórax	
Prova tuberculínica	
É necessário tratar TB activa ou latente?	
Serologia VHA	
Serologia VHB	
Serologia VHC	
Serologia VIH	
Serologia Varicela	
Vacinas	
Teste de gravidez urina/soro (hCG) (apenas em mulheres em idade fértil)	

introduzido um mês após o início da terapêutica.

Considera-se como opcional a determinação dos anticorpos anti-nucleares, anti-ADN, coproculturas, hemoculturas e TAC abdomino-pélvico. No entanto, em caso de suspeita de abscesso abdominal este último exame deverá ser realizado. A existência de abscesso abdominal contra-indica a prescrição de anti-TNF. Recomenda-se a realização de RMN pélvica ou ecografia endoanal a todos os doentes submetidos a tratamento com anti-

TNF por fístulas anais.

Recomenda-se a realização de teste da gravidez antes de iniciar anti-TNF, contudo a gravidez não constitui contra-indicação absoluta para a prescrição de anti-TNF. Esta situação deverá ser avaliada de forma individualizada com ponderação do risco-benefício.

2. Administração da primeira dose

Explicar ao doente o método de injeção e conservação. Avaliar se este tem capacidade para continuar o programa em casa ou se necessitará de

receber o injectável no hospital, centro de saúde ou que seja administrado por um familiar. Caso tenha capacidade de auto-administração, e após uma aprendizagem adequada, esta poderá ser iniciada.

Podem ser utilizados dois esquemas posológicos para a indução de resposta clínica: 80 mg no primeiro dia, 40 mg ao 14º dia e 40 mg ao 28º dia; ou então 160 mg no primeiro dia (esta dose pode ser administrada em 4 injecções num dia ou em 2 injecções por dia, em dois dias consecutivos), 80 mg ao 14º dia e 40 mg ao 28º dia. A se-

lecção de um ou outro regime posológico deve ser definida individualmente. A dose de manutenção recomendada é de 40 mg, administrados em semanas alternadas. Admite-se que em determinadas situações possa haver manutenção com 40 mg semanais.

3. Administração e seguimento clínico durante a terapêutica

Deve incluir a avaliação da eficácia da terapêutica, bem como a detecção precoce do aparecimento de efeitos secundários.

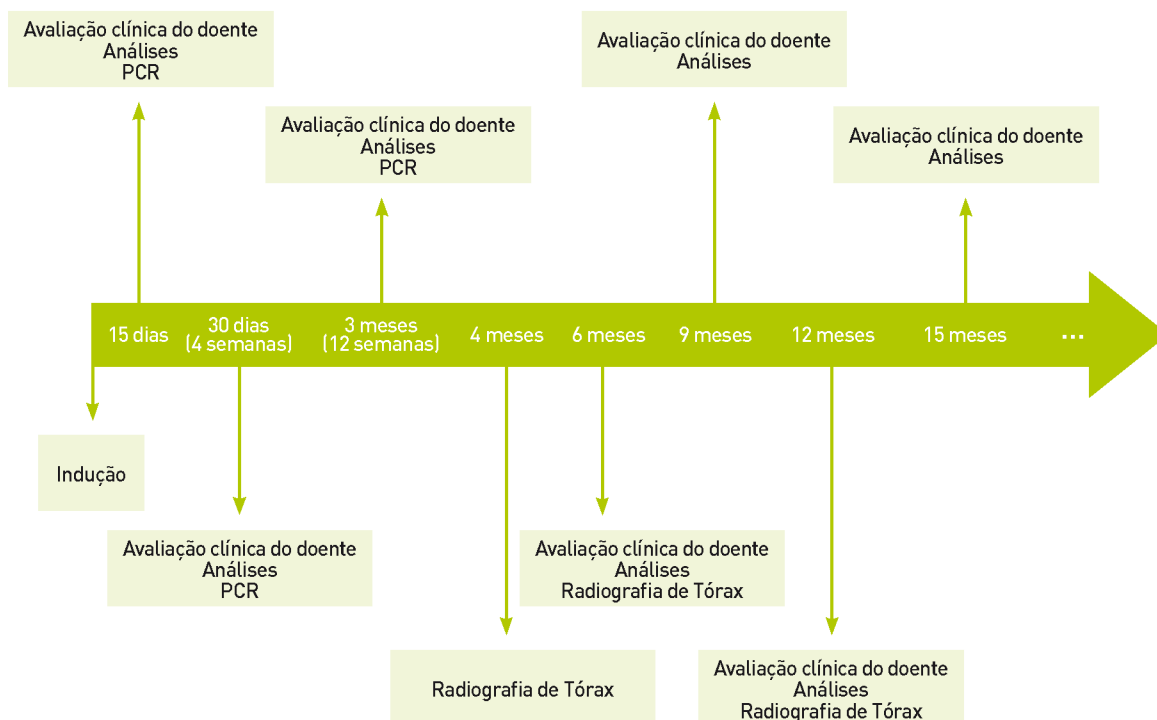
Anamnese dirigida à detecção de

infecções (efeitos adversos mais frequentes), questionando o doente de forma sistemática em relação à existência de febre, tosse e/ou outros sintomas respiratórios, queixas urinárias, perda de peso, presença de adenopatias palpáveis e/ou massa abdominal.

Durante a terapêutica SC, outras terapêuticas concomitantes poderão ser optimizadas. Os corticosteróides deverão ser reduzidos durante a terapêutica de manutenção, de acordo com as linhas de orientação de prática clínica.

Deve entregar-se aos doentes um

ANEXO II | PLANO DE SEGUIMENTO DO DOENTE A EFECTUAR SC



cartão de alerta especial e recomenda-se que sejam instruídos para que consultem o seu médico em caso de aparecimento de sinais/sintomas que sugiram tuberculose (p. ex. tosse persistente, debilidade/perda de peso, febrícula).

É importante realizar análises de controlo, de forma a detectar possíveis alterações hematológicas (risco de mielotoxicidade ou de desenvolvimento de infecção...), bem como avaliar periodicamente os parâmetros hepáticos.

O doente deverá ser observado aos 15 e 30 dias após início da terapêutica e de seguida de 3 em 3 meses, de acordo com o seguinte plano:

Aos 15 dias:

- Avaliação clínica do doente
- Hemograma + bioquímica (incluindo provas hepáticas)
- PCR
- VS

30 dias (4 semanas):

- Avaliação clínica do doente
- Hemograma + bioquímica (incluindo provas hepáticas)
- PCR
- VS

3 meses (12 semanas):

- Avaliação clínica do doente
- Hemograma, Bioquímica (incluindo provas hepáticas)
- PCR
- VS

4 meses e 6 meses :

- Radiografia ao tórax


6 mês e posteriormente de 3 em 3 meses:

- Avaliação clínica do doente
- Hemograma, Bioquímica (incluindo provas hepáticas)
- PCR
- VS

Ao ano e anualmente:

- Radiografia do tórax

Recomenda-se que o controlo de doentes com **doença penetrante anal** deverá incluir a avaliação do número de

orifícios fistulosos e a existência ou não de drenagem após compressão. A evolução da doença perianal deverá ser efectuada com um índice de actividade específico (PDAI) e exames de imagem – endoscopia (actividade rectal), RMN pélvica ou ecografia anal. 



Correspondência

gedil@med.up.pt

Bibliografia

Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65

E. Domènech, M.Esteves, F. Gomollón, J. Hinojosa, J.Panés, A.Obrador and M.A.Gassul, por el grupo Espanhol en enfermedades de Crohn y colitis ulcerosa (GETECC). Recomendaciones GETECCU 2005 para el uso de Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28:126-34

Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33

João Eurico Fonseca, Helena Lucas, Helena Canhão, Raquel Duarte, Maria José Santos, Miguel Villar, Augusto Faustino, Elena Raymundo. 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. *Act Reumatol Port* 2008; 33; 77-85

Lópes-San Román, A. Obrador, J. Fortún, P. Muñoz and M.A. Gassul, por el grupo Español de Trabajo en enfermedad y colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con Infliximab. Actualization 2006. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:

Loreto C, Gómez-Reino J, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómes, Martín Mola E, Carreno L, Figueroa M on Behalf of the BIOBDASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:1766-1772

Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs*. 2007;21:125-32.

Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9

William J. Sandborn, Paul Rutgeerts, Robert Enns, Stephen B. Hanauer, Jean-Frederic Colombel, Remo Panaccione, Geert D'Haens, Ju Li, Marie R. Rosenfeld, Jeffrey D. Kent, and Paul F. Pollack. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-838.