

GUIA PRÁTICO DE UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICAS BIOTECNOLÓGICAS NA ARTRITE REUMATÓIDE – ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO 2011

Ana Filipa Mourão*, João Eurico Fonseca*, Helena Canhão, Maria José Santos, Alexandra Bernardo, Ana Cordeiro, Ana Rita Cravo, Ana Ribeiro, Ana Teixeira, Anabela Barcelos, Armando Malcata, Augusto Faustino, Cátia Duarte, Célia Ribeiro, Dolores Nour, Domingos Araújo, Elsa Sousa, Eva Mariz, Filipa Ramos, Filipe Vinagre, Francisco Simões Ventura, Graça Sequeira, Helena Santos, Jaime Cunha Branco, JA Melo Gomes, JA Canas Silva, João Ramos, Jorge Espírito Santo, José António Costa, JA Pereira da Silva, José Saraiva Ribeiro, Luís Inês, Luís Miranda, Luzia Sampaio, Maria Lúcia Costa, Mário Rodrigues, Maria Carmo Afonso, Maria Inês Cunha, Maria João Saavedra, Mário Viana Queiroz, Maura Couto, Miguel Bernardes, Mónica Bogas, Patrícia Pinto, Paula Valente, Paulo Coelho, Pedro Abreu, Sara Cortes, Sofia Pimenta, Sofia Ramiro, Ricardo Figueira, Teresa Nóvoa, e Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Resumo

Os autores revêem os aspectos práticos de utilização de terapêuticas biológicas nos doentes com artrite reumatóide, emitindo pareceres sobre aspectos de segurança antes e depois do início da terapêutica e comentando as melhores opções estratégicas para otimizar a eficácia.

Palavras-chave: Guia Prático; Terapêuticas Biológicas; Segurança; Eficácia.

Abstract

The authors review the practical aspects of biological therapy use for rheumatoid arthritis patients, commenting safety issues before and after treatment initiation and the best treatment strategies to optimize efficacy.

Keywords: Practical Guide; Biological Therapy; Safety; Efficacy.

Introdução

A evolução do conhecimento da fisiopatologia da

*ambos os autores contribuíram de igual forma para a realização deste trabalho

artrite reumatóide (AR) permitiu identificar protagonistas fundamentais nesta doença. Estes avanços possibilitaram conceber terapêuticas dirigidas contra alvos específicos nos mecanismos celulares e moleculares de controlo da resposta imunitária e inflamatória. Estas terapêuticas estão em clara fase de expansão. Em 1999 começámos a utilizar, na prática clínica, os primeiros antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF) e pouco mais de dez anos depois temos disponíveis para utilização 5 inibidores desta molécula (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab), um antagonista da interleucina (IL)-1 (anakinra), um depletor dos linfócitos B (rituximab), um modulador da co-estimulação dos linfócitos T (abatacept) e um bloqueador do receptor da IL-6 (tocilizumab). Para além disso, estão em várias fases de desenvolvimento muitas outras moléculas que interferem com a sinalização intracelular das células imunitárias, modulam a função dos linfócitos B e inibem diversos receptores ou ligandos relevantes na resposta imunitária. A AR tem funcionado como o protótipo das doenças reumáticas inflamatórias, onde se têm ensaiado novas terapêuticas biotecnológicas eventualmente aplicáveis, mais tarde, noutras doenças, como o Lúpus Eritematoso Sistémico, a Artrite Psoriática, a Espondilite Anquilosante, a Doença de Still, a Artrite Idiopática Juvenil ou as Vasculites Sistémicas.

Tendo em conta a experiência acumulada nos últimos 10 anos no uso de terapêuticas biotecnológicas

lógicas na AR, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia elaborou em 2009 um guia prático de utilização destes fármacos centrado nas questões de segurança e de optimização da utilização dos vários fármacos então disponíveis¹. Este trabalho resultou da análise crítica da prática clínica dos Serviços de Reumatologia Portugueses, dos resumos das características do medicamento dos fármacos biotecnológicos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos²⁻¹⁰, das recomendações Portuguesas para o uso de Biológicos¹¹ e das recomendações práticas para o uso de antagonistas do TNF emitidas pela Sociedade Francesa de Reumatologia^{12,13}. No dia 12 de Maio de 2011, o grupo reuniu-se tendo sido discutido as últimas evidências publicadas na literatura, com particular ênfase dada à discussão do último consenso internacional sobre o uso do rituximab na artrite reumatóide¹⁴ e da última actualização do documento das recomendações práticas da utilização do tocilizumab da Sociedade Francesa de Reumatologia¹⁵.

Segurança das Terapêuticas Biotecnológicas na Artrite Reumatóide

Aspectos Gerais

Os ensaios clínicos fornecem informação fundamental sobre a eficácia e segurança dos vários fármacos biotecnológicos. No entanto, excluem frequentemente situações clínicas comuns, pelo que, a monitorização contínua dos doentes na prática médica diária, com a recolha e análise dos dados de farmacovigilância, é um complemento imprescindível dessa informação. Só assim é possível identificar reacções adversas pouco frequentes ou particulares de determinado grupo populacional e avaliar adequadamente os seus benefícios e riscos a longo prazo. Não sendo desprovidos de efeitos secundários, os fármacos biotecnológicos apresentam uma favorável relação risco/benefício no tratamento da AR moderada a grave, quando utilizados dentro das indicações correctas e monitorizados de forma adequada¹⁶. O acompanhamento de doentes sob terapêutica biotecnológica pressupõe uma vigilância constante de complicações infecciosas, particularmente de tuberculose. As reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas graves, podem ocorrer com todos os fármacos biotecnológicos e estão adicionalmente descritas reac-

ções de auto imunidade. A vigilância a longo prazo da incidência de neoplasias em utilizadores de fármacos biotecnológicos deve ser mantida. A segurança a longo prazo dos retratamentos com rituximab, nomeadamente as implicações práticas da redução de imunoglobulinas, que pode ocorrer em alguns doentes, não está completamente esclarecida¹⁷. A resposta a vacinas administradas após o início destes fármacos poderá estar diminuída, particularmente no caso do rituximab¹⁴.

Para que seja possível manter uma vigilância adequada sobre todos estes aspectos a monitorização dos doentes sob terapêutica biológica deverá ser registada na base de dados nacional Reuma.pt¹⁸.

Procedimentos recomendados antes do início de terapêutica biotecnológica

Para aumentar a segurança de utilização do infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra, rituximab e tocilizumab, constituem procedimentos de rotina, antes do início deste tipo de fármacos, um 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; a realização de exames complementares que incluem, no mínimo, hemograma, marcadores de função renal e de função hepática, análise sumária da urina, parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação e proteína C reactiva), serologias dos vírus VHB [Ag Hbs, anticorpo (ac) anti-Hbc, ac anti-Hbs], VHC (ac anti-VHC), VIH (ac anti-VIH1 e VIH2), radiografia do tórax e prova tuberculínica. Embora no caso do rituximab não seja teoricamente necessário efectuar a prova tuberculínica, este procedimento deve ser considerado em todos os doentes com AR que iniciam qualquer tipo de fármaco imunossupressor, porque estes indivíduos têm um risco acrescido de reactivação de tuberculose. Desta forma, sugere-se o cumprimento das recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) para prevenção de tuberculose em todos os doentes que iniciam este tipo de terapêuticas¹⁹. Alguns Centros de Reumatologia procedem à avaliação de anticorpos anti-nucleares (ANA) e, se justificado, anti-dsDNA. Para além disso, é defensável efectuar mais alguns procedimentos de segurança antes do início destes fármacos, que deverão assegurar que o doente tem as peças dentárias adequadamente tratadas,

não tem sinusite activa e não tem infecções urinárias ou respiratórias de repetição (o que poderá implicar em casos seleccionados avaliação imagiológica adicional e consulta especializada).

Vacinas

Todos os doentes candidatos a terapêutica biológica devem ter o plano nacional de vacinação actualizado.

A vacina anti-pneumocócica e a vacina da gripe também deverão ser consideradas antes do início destes fármacos²⁰. A vacina da gripe deverá ser actualizada anualmente. Sugere-se ainda a realização da vacina anti-pneumocócica de 5 em 5 anos. As vacinas vivas (BCG, febre amarela, varicela, sarampo-parotidite epidémica-rubéola) estão contra-indicadas durante a terapêutica com agentes biotecnológicos.

Perante a necessidade de administrar a vacina da febre amarela, deve-se suspender o fármaco biotecnológico 5 semividas antes e reiniciar 3 semanas após a vacinação¹².

Aspectos específicos da administração de Rituximab

No caso específico do rituximab, antes do início da terapêutica, deverá proceder-se ao doseamento de imunoglobulinas e, para além da actualização do plano nacional de vacinação, ponderar realizar também a vacina anti-Haemophilus (pelo menos um mês antes do início da terapêutica). A quantificação das populações linfocitárias de linfócitos B não revelou ter utilidade clínica. Antes de todas as administrações deste fármaco deve ser feita pré-medicação endovenosa com 100 mg de metilprednisolona. Embora constitua prática corrente, não existe evidência na literatura que sustente a administração sistemática de anti-histamínico (2 mg de clemastina) e paracetamol oral (500 a 1000 mg). No seguimento dos doentes tratados com rituximab deverá ser repetido o doseamento de imunoglobulinas antes dos retratamentos, dado o risco elevado de infecções graves nos doentes com hipogamaglobulinémia (particularmente níveis baixos de IgG). Não existem recomendações que indiquem o intervalo de tempo em que o doseamento de imunoglobulinas deve ser repetido, nem o valor abaixo do qual não deve ser administrado rituximab¹⁴. O rituximab está aprovado em combinação com o metotrexato. Contudo, nos doentes que não tolerem a terapêutica com metotrexato, pode ser usada com segurança a leflunomida¹⁴.

Aspectos específicos da administração de Tocilizumab

No caso específico do tocilizumab, salienta-se adicionalmente que o fármaco não deverá ser iniciado em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 5 x o limite superior do normal (LSN) e deve ser iniciado 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 transaminases superiores a 1,5 x o LSN. Estes parâmetros laboratoriais devem ser vigiados de acordo com a prática clínica de cada centro, que poderá implicar avaliação mensal, nos primeiros 3 meses de utilização do fármaco, ou trimestral. Se antes da infusão o valor de neutrófilos for inferior a $0,5 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem superiores a 5 x LSN o fármaco deve ser descontinuado. Se antes da infusão o valor de neutrófilos for de $0,5$ a $1 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas de 50 a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem 3 a $5 \times LSN$ o fármaco deve ser suspenso e reiniciado na dose de 4mg/Kg após os neutrófilos serem superiores a $1 \times 10^9/l$ ou as plaquetas superiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases inferiores a $3 \times LSN$ (eventualmente aumentado para 8mg/Kg de acordo com a eficácia e toxicidade, não sendo aconselhadas doses superiores a 800 mg). Se os aumentos das transaminases se situarem entre $1,5$ a $3 \times LSN$ a dose do metotrexato deve ser reduzida. Se o aumento persistir deverá ser reduzida a dose de tocilizumab para 4mg/Kg ou interromper até normalização das transaminases. A interferência do tocilizumab com a proteína C reactiva e com os neutrófilos (eliminando a febre durante os episódios infecciosos) pode dificultar a detecção de uma infecção, pelo que todos os sintomas e sinais sugestivos de infecção devem ser valorizados. O tocilizumab altera o perfil lipídico, pelo que é recomendável a sua vigilância e caso justificado deve ser feita intervenção terapêutica apropriada, dando preferência a estatinas que não sejam metabolizadas pela via CYP 450 (p.e. fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina)^{8,15}.

Reacção de Hipersensibilidade

Em caso de reacção alérgica a qualquer dos fármacos biotecnológicos, sugere-se a sua interrupção, administração de anti-histamínicos e/ou corticóides^{1,21}. Embora se possa continuar a administração destes fármacos, quando as reacções alérgicas não são graves, efectuando terapêutica preventiva com

anti-histamínicos e corticóides, a disponibilidade de outras opções terapêuticas sugere que a atitude mais prudente seja a interrupção definitiva após a reacção alérgica e a mudança para outro fármaco.

Cirurgias

Os doentes tratados cronicamente com fármacos biotecnológicos que necessitem de efectuar cirurgias programadas deverão interromper previamente a terapêutica em curso com uma antecedência mínima que depende da semi-vida do fármaco: 2 semanas para o etanercept e certolizumab, 4 semanas para o infliximab e adalimumab, 8 semanas para o abatacept e 24 semanas para o rituximab. Embora exista menos experiência com o tocilizumab, recomenda-se como intervalo de tempo mínimo entre a última perfusão e uma cirurgia pelo menos 4 semanas. A experiência sobre a segurança do tratamento com golimumab em doentes que tenham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos é limitada. Se estiver planeada uma intervenção cirúrgica, deve ser considerada a longa semi-vida do medicamento (12 ± 3 dias)^{2,3,5-10}.

Para todos estes fármacos, no caso de cirurgias de urgência deverá ser assumido um maior risco infeccioso e nos tratamentos dentários invasivos deverá ser realizada profilaxia antibiótica¹².

Infecções

Após a ocorrência de uma infecção grave, o fármaco biotecnológico não deve ser iniciado enquanto não existir resolução completa da infecção. Na ausência de sinais infecciosos, o tratamento pode começar, sob vigilância, cerca de 8 dias após a paragem do tratamento anti-infeccioso. Se houver reaparecimento da sintomatologia infecciosa, considerar a suspensão definitiva do tratamento¹². No caso específico do tocilizumab salienta-se que este suprime a elevação da PCR.

Gravidez e aleitamento

Não existe evidência de que qualquer das terapêuticas biotecnológicas em curso seja teratogénica. No entanto, os Resumos das Características do Medicamento (RCM) destes fármacos recomendam intervalos de segurança entre a última administração e a concepção: abatacept 14 semanas, adalimumab e certolizumab 20 semanas, infliximab e tocilizumab 24 semanas (6 meses) e rituximab 12 meses (não há referência a este aspecto no RCM do etanercept e não existe informação disponível sobre a utilização de golimumab e anakinra em mu-

lheres grávidas)^{2-10,12}. Na prática clínica, baseando-nos na experiência prévia de registos de doentes, estes intervalos podem ser encurtados: etanercept e infliximab 8 semanas, adalimumab e tocilizumab 12 semanas, rituximab 24 semanas. Estes fármacos devem ainda ser evitados nas mulheres que estejam a amamentar^{15,22,23}.

É necessária uma contracepção eficaz durante o tratamento com fármacos biotecnológicos. Não há necessidade de interrupção deste tipo de terapêutica nos homens que desejam ser pais.

Optimização da utilização das várias opções terapêuticas de Biotecnologia na Artrite Reumatóide

A disponibilidade de várias opções terapêuticas e a hipótese de inclusão de doentes em ensaios clínicos de novos fármacos potencialmente úteis para os doentes refractários cria uma responsabilidade acrescida sobre a necessidade de atingirmos remissão ou a mínima actividade de doença possível para cada doente, caso esse objectivo não seja alcançável. Como primeira linha terapêutica, estão disponíveis, neste momento, 5 antagonistas do TNF, o abatacept e o tocilizumab²⁴. A evidência disponível neste momento sugere que os doentes que não têm resposta a um antagonista do TNF podem ser tratados com outro antagonista do TNF ou com um fármaco com um mecanismo de acção diferente, nomeadamente abatacept, rituximab ou tocilizumab²⁵⁻³⁰. No entanto, após a falência de um segundo antagonista do TNF, a probabilidade de resposta a um terceiro fármaco desta classe é mínima³¹. A decisão de escolha entre o abatacept, rituximab ou tocilizumab após a utilização de um antagonista do TNF não é clara. No caso específico do rituximab verificou-se que a eficácia clínica é superior nos doentes com factores reumatóides e/ou anticorpos anti-péptido citrulinado detectáveis no soro³².

Embora não existam regras precisas para definir com segurança os tempos mínimos para a mudança entre fármacos biotecnológicos, sugere-se que o tempo mínimo para introdução de um novo fármaco biotecnológico após utilização do etanercept seja de 3 semanas, após abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab de 8 semanas, após rituximab para um antagonista do TNF de 16 semanas e após rituximab para outros fármacos biotecnológicos de 24 semanas. Os retratamentos com rituximab devem ser realizados logo que ocorra reactivação da doença e não devem ser

feitos com intervalos inferiores a 24 semanas. Deve ser considerado o retratamento semestral com o objectivo de manter uma baixa actividade da doença (DAS28 < 3,2). O tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de iniciar outro fármaco não é neste momento claro²⁻¹⁰. Contudo, segundo um documento de consenso da Sociedade Francesa de Reumatologia, o início do anti-TNF pode ser efectuado 4 semanas após a última perfusão de tocilizumab¹².

O uso do anakinra como segunda opção terapêutica tem efeitos muito limitados e só deve ser considerado em doentes que falhem todas as opções terapêuticas. É, no entanto, a primeira opção terapêutica para a Doença de Still refractária à terapêutica convencional^{33,34}.

Monoterapia e/ou associação com Metotrexato

FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS APROVADOS COMO

1ª LINHA TERAPÊUTICA

Os agentes biotecnológicos aprovados como 1ª linha em combinação com o metotrexato são: anakinra, golimumab, infliximab e abatacept. Os agentes aprovados como 1ª linha em monoterapia ou em associação com o metotrexato são: adalimumab, etanercept, certolizumab e tocilizumab³⁵.

DOENTES REFRACTÁRIOS AOS ANTAGONISTAS DO TNF

Nos doentes refractários aos agentes anti-TNF, o abatacept e o rituximab estão aprovados em combinação com o metotrexato. O tocilizumab pode ser administrado isoladamente ou em combinação com o metotrexato, de acordo com decisão do médico³⁵.

Recomendações Práticas

1. Procedimentos de segurança prévios ao primeiro tratamento com qualquer fármaco biotecnológico:
 - a. Cumprimento das recomendações SPR/SPP para prevenção de tuberculose;
 - b. Serologias VIH, VHC, VHB;
 - c. ANA;
 - d. Avaliação da existência de infecções activas e/ou recorrentes nomeadamente das peças dentárias, vias urinárias, vias respiratórias e seios perinasais;
 - e. Actualização do Plano Nacional de Vacinação e considerar vacinação anti-pneumocócica e anti-gripal.
2. Procedimentos de segurança adicionais específicos do tratamento com rituximab:
 - a. Doseamento das imunoglobulinas.
3. Cuidados de segurança adicionais específicos do primeiro tratamento com tocilizumab:
 - a. Não deverá ser iniciado em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 5 x o limite superior do normal (LSN) e deve ser iniciado 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 transaminases superiores a 1,5 x o LSN.
4. Procedimentos de segurança durante o tratamento com qualquer fármaco biotecnológico:
 - a. Em caso de reacção alérgica prescrever anti-histamínico e corticóides e suspender a terapêutica, ponderando a mudança para outro fármaco biotecnológico.
 - b. Suspender terapêutica antes de cirurgias programadas: etanercept e certolizumab 2 semanas; infliximab, adalimumab e tocilizumab 4 semanas; abatacept 8 semanas, rituximab 24 semanas.
 - c. Suspender terapêutica antes de gravidez programada: etanercept e infliximab 8 semanas; adalimumab e tocilizumab 12 semanas; abatacept 14 semanas; certolizumab 20 semanas; rituximab 24 semanas.
 - d. Antes de retratar com rituximab cumprir tempo mínimo de 24 semanas sobre tratamento anterior e dosear imunoglobulinas.
 - e. Os doentes medicados com infliximab, que suspenderem a terapêutica por um período igual ou superior a 12 semanas, deverão fazer pré-medicação com 100 mg de hidrocortisona EV, nas 3 primeiras administrações após a reintrodução do infliximab.
5. Procedimentos nos doentes com ausência de resposta ao fármaco biotecnológico em curso (ao fim de 3 a 6 meses de administração):
 - a. Verificar se a dose de metotrexato está optimizada; confirmar a compliance do doente à terapêutica.
 - b. Se se mantiver a ausência de resposta no caso do infliximab poderá ser aumentada a frequência para 6 em 6 semanas e/ou aumentar a dose para 5mg/Kg;
 - c. No caso de não resposta apesar destas medidas propor a mudança para outro fármaco antagonista do TNF ou abatacept, rituximab ou tocilizumab.
 - d. No caso de paragem de um antagonista do

TNF por efeito adverso poderá ser proposta a mudança para outro antagonista do TNF ou para outro agente biológico com um mecanismo de acção diferente.

- e. Tempo de suspensão de uma terapêutica antes da mudança para um segundo fármaco biotecnológico: etanercept 3 semanas; abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab 8 semanas; rituximab 16 semanas para anti-TNF e 24 semanas para outros fármacos biotecnológicos; tocilizumab: 4 semanas para anti-TNF, embora o tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de iniciar terapêutica com outro grupo de fármacos biológicos (que não os anti-TNF) não seja neste momento claro.

Correspondência para

Ana Filipa Mourão
Rheumatology Research Unit,
Instituto de Medicina Molecular,
Edifício Egas Moniz, Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
Tel: +351-213999545,
Fax: +351-217999504
E-mail: filipamourao@yahoo.com

Referências

- Fonseca JE, Silva JA, Canhão H, Santos MJ, Barcelos A, Inês L, et al. Guia Prático de Utilização de terapêuticas de biotecnologia na artrite reumatóide. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 395-399.
- Resumo das características do medicamento Orenzia, abatacept.
- Resumo das características do medicamento Humira, adalimumab.
- Resumo das características do medicamento Kineret, anakinra.
- Resumo das características do medicamento Enbrel, etanercept.
- Resumo das características do medicamento Remicade, infliximab.
- Resumo das características do medicamento Mabtera, rituximab.
- Resumo das características do medicamento Roactemra tocilizumab.
- Resumo das características do medicamento Simponi, golimumab.
- Resumo das características do medicamento Cimzia, certolizumab.
- Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide, Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - March 2010 update. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 95-98.
- 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.
- Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:627-637.
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-920.
- Club Rheumatismes et Inflammation, Société Française de Rhumatologie, Recomendações práticas para o uso de Tocilizumab, Nov 2009.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-1874.
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2-29.
- Canhão H, Faustino A, Martins F, Fonseca JE on behalf of the Rheumatic Diseases Portuguese Register Board Coordination, Portuguese Society of Rheumatology. Reuma.pt the rheumatic diseases Portuguese register. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 45-56
- Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. 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* 2008; 33: 77-85.
- 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* 2011;70:414-422.
- Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide, Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Protocolo de actuação em caso de reacção à infusão do infliximab. *Acta Reumatol Port* 2005; 30: 355-359.
- Club Rheumatismes et Inflammation, Société Française de Rhumatologie, Anti-TNF therapy and safety monitoring, Clinical tool guide, 2011.
- Club Rheumatismes et Inflammation, Société Française de Rhumatologie Rituximab (MabThera®) Therapy and Safety Management, 2009.
- Ramiro S, Machado P, Singh JA, Landewé RB, da Silva JA. Applying science in practice: the optimization of biological therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:220.
- Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9:574-582.
- Rémy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis fac-

- tor-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* 2011;29:96-103.
27. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis factor alpha agent to a second anti-tumour necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20
 28. Cimmino MA, Leardini G, Salaffi F, Intorcchia M, Bellatreccia A, Dupont D, Beresniak A. Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):633-641.
 29. Scivo R, Conti F, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M, Ceccarelli F, Valesini G Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo* 2009 ;61:107-117.
 30. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R, Marchesoni A, Caporali R. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. *Autoimmun Rev* 2011;10:397-403.
 31. 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)*. 2006;45:1121-1124.
 32. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: What is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev* 2011 May 5 (Epub ahead of print).
 33. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1794-1803.
 34. Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttgerit F, Burmester GR. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:466-467.
 35. Fonseca JE, Bernardes M, Canhão H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. In press