



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/BR/intro>

## Terapia medicamentosa

Versão de 2016

### 13. Medicamentos biológicos

Nos últimos anos, foram introduzidas novas perspectivas com substâncias conhecidas como agentes biológicos. Os médicos utilizam este termo para os medicamentos produzidos através de engenharia biológica, os quais, ao contrário do metotrexato ou da leflunomida, são direcionados principalmente contra moléculas específicas (fator de necrose tumoral ou TNF, interleucina 1, interleucina 6 ou moléculas estimulatórias de células T). Os agentes biológicos foram identificados como meios importantes de bloqueio do processo inflamatório típico da AIJ. Existem atualmente vários agentes biológicos, quase todos aprovados especificamente para utilização na AIJ.

Os agentes biológicos são todos muito caros. Foram desenvolvidos biossimilares para vários destes tratamentos, de modo a que, após a expiração da patente, os medicamentos similares, com um custo menor, possam ficar disponíveis.

De um modo geral, os agentes biológicos estão todos associados a um risco aumentado de infeção. Como tal, é importante insistir em medidas de informação e profiláticas para os doentes/pais, tais como vacinação (sabendo que as vacinas vivas atenuadas apenas são recomendadas antes de se iniciar o tratamento, enquanto que outras vacinas podem ser efetuadas durante o tratamento). O rastreio da tuberculose (teste cutâneo de tuberculose ou PPD) também é obrigatório em doentes para os quais o tratamento com agentes biológicos é considerado. De um modo geral, sempre que ocorrer uma infeção, o tratamento com um agente biológico deve ser suspenso, pelo menos temporariamente. No entanto, a suspensão deve ser sempre discutida caso a caso com o médico responsável pelo tratamento.

Para a possível associação com tumores, consulte a secção sobre anti-

---

TNF abaixo.

Existem apenas informações limitadas sobre a utilização de medicamentos biológicos durante a gravidez, mas em geral, recomenda-se parar a utilização dos medicamentos. Mais uma vez, recomenda-se uma avaliação caso a caso.

Os riscos associados à utilização de outros medicamentos biológicos podem ser semelhantes aos discutidos para os tratamentos com anti-TNF. No entanto, o número de doentes tratados é menor e o período de acompanhamento é mais curto. Algumas complicações observadas no tratamento, tais como a ocorrência, em alguns doentes, de síndrome de ativação macrofágica, parecem estar provavelmente mais relacionadas com doença subjacente (AIJ sistêmica para a síndrome de ativação macrofágica) do que com o tratamento em si. Injeções dolorosas, que levam à suspensão do tratamento, são principalmente observadas com a anakinra. As reações anafiláticas são observadas principalmente nos tratamentos intravenosos.

### **13.1 Agentes anti-TNF**

Os medicamentos anti-TNF bloqueiam seletivamente o TNF, um mediador essencial do processo inflamatório. São utilizados isoladamente ou em associação com o metotrexato e são eficazes na maioria dos doentes. O seu efeito é bastante rápido e a sua segurança demonstrou ser boa, pelo menos durante alguns anos de tratamento (ver a seção de segurança abaixo). No entanto, são necessários acompanhamentos mais prolongado para estabelecer possíveis efeitos adversos a longo prazo. Os agentes biológicos para a AIJ, incluindo vários tipos de bloqueadores do TNF, são os utilizados mais frequentemente e diferem consideravelmente em termos do método e frequência de administração. O etanercepte é administrado por via subcutânea uma ou duas vezes por semana, o adalimumabe é administrado por via subcutânea a cada 2 semanas e o infliximabe é administrado por via intravenosa mensalmente. Outros estão ainda em investigação (por exemplo, o golimumabe e o certolizumabe pegol). De um modo geral, os anti-TNF são utilizados na maioria dos subtipos AIJ, com exceção da AIJ sistêmica. Neste caso, são normalmente utilizados outros medicamentos biológicos, tais como anti-IL-1 (anakinra e canakinumabe) e anti-IL-6 (tocilizumabe). A oligoartrite persistente normalmente não é tratada com agentes biológicos. Tal como todos os

---

outros medicamentos de segunda linha, os medicamentos biológicos devem ser administrados sob rigoroso controlo médico. Todos os medicamentos têm um potente efeito anti-inflamatório que persiste enquanto forem administrados. Os efeitos adversos são principalmente representados por uma maior suscetibilidade a infeções, especialmente tuberculose. Evidências de infeções graves devem levar à suspensão do medicamento. Em alguns casos raros, o tratamento foi associado ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes, além da artrite. Não existe nenhuma evidência de que o tratamento possa causar uma maior incidência de cancer em crianças. Há vários anos atrás, a Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação (Food and Drug Administration) emitiu um aviso sobre o possível aumento de tumores (especialmente linfomas) associados a uma maior utilização destes medicamentos. Não existe nenhuma evidência científica de que este risco seja real, embora também tenha sido sugerido que a própria doença autoimune está associada a um pequeno aumento da taxa de malignidade (tal como ocorre nos adultos). É importante que os médicos discutam com as famílias o perfil de riscos e benefícios associado à utilização destes medicamentos. Uma vez que a experiência com inibidores do TNF é recente, ainda faltam dados de segurança reais a longo prazo. A seção seguinte descreve os anti-TNF disponíveis atualmente.

### **13.1.1 Etanercepte**

**Descrição** O etanercepte é um bloqueador do receptor do TNF, o que significa que o medicamento evita a ligação entre o TNF e seu receptor nas células inflamatórias e, assim, bloqueia ou diminui o processo inflamatório, que é a base da artrite idiopática juvenil.

**Dosagem/modos de administração:** O etanercepte é administrado por via subcutânea, semanalmente (0,8 mg/Kg - máximo de 50 mg - uma vez por semana) ou duas vezes por semana (0,4 mg/Kg - máximo de 25 mg - 2 vezes por semana). Os doentes, assim como os membros da família, podem ser ensinados a auto-administrar as injeções.

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações locais (pontos vermelhos, prurido, inchaço) no local da injeção, mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:**

---

Artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato. Tem sido utilizado (sem evidências de certeza até agora) no tratamento da uveíte associada à AIJ, quando o tratamento com metotrexato e esteroides tópico é insuficiente.

### **13.1.2 Infliximabe**

**Descrição** O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (parte do medicamento deriva de proteína de rato). Os anticorpos monoclonais ligam-se ao TNF bloqueando ou diminuindo, desse modo, o processo inflamatório, que é a base da artrite idiopática juvenil.

**Dosagem/modos de administração:** O infliximabe é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar, geralmente a cada 8 semanas (6 mg/Kg em cada infusão) e em associação com metotrexato, para diminuir os seus efeitos adversos.

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações alérgicas durante a infusão, que variam desde reações ligeiras (falta de ar, erupção cutânea vermelha, prurido) e que são facilmente tratadas, a graves reações alérgicas com hipotensão (diminuição da pressão arterial) e risco de choque. Estas reações alérgicas ocorrem mais frequentemente após as primeiras infusões e são devidas a uma imunização contra uma parte da molécula, que é originada a partir de rato. Se ocorrer uma reação alérgica, a utilização do medicamento deve ser suspensa. A utilização de uma dosagem mais baixa (3 mg/Kg/infusão), embora eficaz, está geralmente associada a uma maior frequência de eventos adversos que também podem ser graves.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O infliximabe não está aprovado para a artrite idiopática juvenil e é utilizado off-label (ou seja, não existe nenhuma indicação no rótulo do medicamento para utilização na artrite idiopática juvenil).

### **13.1.3 Adalimumabe**

**Descrição** O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais ligam-se ao TNF bloqueando ou diminuindo, desse modo, o processo inflamatório, que é a base da artrite idiopática juvenil.

**Dosagem/modos de administração:** É administrado por injeção

---

subcutânea a cada 2 semanas (24 mg/metro quadrado por injeção até um máximo de 40 mg por injeção), geralmente em associação com o metotrexato.

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações locais (pontos vermelhos, prurido, inchaço) no local da injeção, mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato. Tem sido utilizado (sem evidências de certeza até agora) no tratamento da uveíte associada à AIJ, quando o tratamento com metotrexato e esteroides tópicos são insuficientes.

## 13.2 Outros agentes biológicos

### 13.2.1 Abatacepte

**Descrição** O abatacepte é um medicamento com um mecanismo de ação diferente direcionado contra uma molécula (CTL4Ig), importante para a ativação dos glóbulos brancos designados linfócitos T.

Atualmente, pode ser utilizado para tratar crianças com poliartrite que não respondem ao metotrexato ou a outros agentes biológicos.

**Dosagem/modos de administração:** O abatacepte é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar (6 mg/Kg em cada infusão) e em associação com metotrexato para diminuir os seus efeitos adversos. A administração subcutânea de abatacept está sendo estudada para a mesma indicação.

**Efeitos adversos:** Não foram observados efeitos adversos significativos até agora.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato ou medicamentos anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Descrição** A anakinra é a versão recombinante de uma molécula natural (antagonista do receptor da IL-1), que interfere com a ação da IL-1 para inibir o processo inflamatório, em particular na artrite

---

idiopática juvenil sistêmica e nas síndromes auto-inflamatórias, tais como na síndrome periódica associada à criopirina (CAPS).

**Dosagem/modos de administração:** A anakinra é administrada todos os dias por via subcutânea (geralmente 1 a 2 mg/Kg, até 5 mg/Kg em algumas crianças de baixo peso com um fenótipo grave, e raramente mais do que 100 mg por infusão diária) na artrite idiopática juvenil sistêmica.

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações locais (pontos vermelhos, prurido, inchaço) no local da injeção, mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada. Acontecimentos adversos graves durante o tratamento são raros. Incluem algumas infecções graves, alguns casos de hepatite e, em doentes com AIJ sistêmica, alguns casos de síndrome de ativação macrofágica.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento está indicado para doentes com síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS ) após os 2 anos de idade. É muitas vezes utilizado off-label (ou seja, não existe indicação para o tratamento) em doentes com artrite idiopática juvenil sistêmica que são dependentes de corticosteroides e em outras doenças auto-inflamatórias.

### 13.2.3 Canaquinumabe

**Descrição** O canaquinumabe é um anticorpo monoclonal de segunda geração, específico para uma molécula chamada interleucina 1 (IL-1) e, desta maneira, inibe o processo inflamatório, em particular na artrite idiopática juvenil sistêmica e nas síndromes auto-inflamatórias, tais como na síndrome periódica associada à criopirina (CAPS).

**Dosagem/modos de administração:** O canaquinumabe é administrado por via subcutânea mensalmente (4 mg/Kg em cada injeção) na artrite idiopática juvenil sistêmica.

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações locais (pontos vermelhos, prurido, inchaço) no local da injeção, mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento foi aprovado recentemente para utilização em doentes com artrite idiopática juvenil sistêmica que são dependentes de corticosteroides e em crianças com síndrome periódica associada à criopirina (CAPS).

---

### 13.2.4 Tocilizumabe

**Descrição** O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal específico para o receptor de uma molécula chamada interleucina 6 (IL6). Inibe o processo inflamatório, em particular na artrite idiopática juvenil sistêmica.

**Dosagem/modos de administração:** O tocilizumabe é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar. Na AIJ sistêmica, o tocilizumabe é administrado a cada 15 dias (8 mg/Kg em crianças com peso superior a 30 kg, ou 12 mg/kg em crianças com peso inferior a 30 kg) e, geralmente, em associação com metotrexato ou corticosteroides na artrite idiopática juvenil sistêmica. Na AIJ não sistêmica com evolução poliarticular, o tocilizumabe é administrado a cada 4 semanas (8 mg/Kg em crianças com peso superior a 30 kg, ou 10 mg/kg em crianças com peso inferior a 30 kg).

**Efeitos adversos:** Podem ocorrer reações alérgicas genéricas. Outros acontecimentos adversos graves durante o tratamento são raros. Incluem algumas infecções graves, alguns casos de hepatite e, em doentes com AIJ sistêmica, alguns casos de síndrome de ativação macrófágica. São, por vezes, observados resultados anormais nas enzimas hepáticas (transaminases) e diminuição da contagem de glóbulos brancos, assim como das plaquetas e neutrófilos, como também alterações nos níveis lipídicos.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento foi recentemente aprovado para utilização em doentes com artrite idiopática juvenil sistêmica que são dependentes de corticosteroides e, também, na artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos tais como o metotrexato.

### 13.3 Outros agentes biológicos disponíveis ou em estudo

Existem outros medicamentos biológicos, tais como o rilonacepte (anti-IL-1 administrado por via subcutânea), o rituximabe (anti-CD20 para infusões perfusões intravenosas), o tofacitinibe (inibidor do JAK-3 sob a forma de comprimido) e outros que estão sendo utilizados no tratamento de algumas doenças reumáticas dos adultos e apenas experimentalmente em crianças. Encontram-se atualmente em curso, ou irão começar nos próximos anos, estudos para avaliar o seu perfil de

---

eficácia e segurança. Atualmente, estão disponíveis informações muito limitadas sobre a sua utilização em crianças.