



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

## Terapia medicamentosa

Versão de 2016

### 13. Medicamentos biológicos

Nos últimos anos foram introduzidas novas perspetivas terapêuticas 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 primariamente 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 que é típico nas AIJs. Existem atualmente vários agentes biológicos quase todos aprovados especificamente para utilização nas AIJs.

Os agentes biológicos são todos muito caros. Foram desenvolvidos biossimilares para vários destes tratamentos, de modo a que após o expirar 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 + IGRA, uma análise que serve para ver se o organismo teve contacto com o bacilo da tuberculose) 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 interrompido, pelo menos temporariamente. No entanto, a interrupção 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 sistémica para a síndrome de ativação macrofágica) do que com o tratamento em si. Injeções dolorosas, que levam à descontinuação do tratamento são principalmente observadas com a anakinra. As reações anafiláticas são principalmente observadas 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 secção de segurança abaixo). No entanto, são necessários acompanhamentos mais longos para estabelecer possíveis efeitos secundários a longo prazo. Os agentes biológicos para a AIJ, incluindo vários tipos de bloqueadores do TNF, são os utilizados mais amplamente e diferem consideravelmente em termos do método e frequência de administração. O etanercept é administrado por via subcutânea uma vez ou duas por semana, o adalimumab é administrado por via subcutânea a cada 2 semanas e o infliximab é administrado por via intravenosa mensalmente. Outros estão ainda em investigação (por exemplo, o golimumab e o certolizumab pegol). De um modo geral, os anti-TNF são utilizados na maioria das categorias de AIJ com exceção da AIJ sistémica. Neste caso, são normalmente

---

utilizados outros medicamentos biológicos, tais como anti-IL-1 (anakinra e canacinumab) e anti-IL-6 (tocilizumab). A oligoartrite persistente normalmente não é tratada com agentes biológicos, excepto se houver uveíte crónica grave, resistente aos restantes tratamentos. 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 secundários são principalmente representados por uma maior suscetibilidade a infeções, especialmente tuberculose.

Evidências de infeções graves devem levar à descontinuação 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 cancro 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 secção seguinte descreve os anti-TNF disponíveis atualmente.

### **13.1.1 Etanercept**

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

**Dosagem/modos de administração:** O etanercept 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 administrar as injeções.

---

**Efeitos secundários:** Podem ocorrer reações no local da injeção (pontos vermelhos, prurido, inchaço), 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.

### 13.1.2 Infliximab

**Descrição** O infliximab 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 infliximab é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar, geralmente a cada 8 semanas (6 mg/Kg em cada perfusão) e em associação com metotrexato para diminuir os seus efeitos secundários.

**Efeitos secundários:** Podem ocorrer reações alérgicas durante a perfusão, que variam desde reações ligeiras (falta de ar, erupção cutânea avermelhada, prurido) e que são facilmente tratadas, a graves reações alérgicas com hipotensão (diminuição da tensão arterial) e risco de choque. Estas reações alérgicas ocorrem mais frequentemente após as primeiras perfusões 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 terminada. A utilização de uma dosagem mais baixa (3 mg/Kg/perfusão), embora eficaz, está geralmente associada a uma maior frequência de eventos adversos que também podem ser graves.

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

### 13.1.3 Adalimumab

**Descrição** O adalimumab 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 secundários:** Podem ocorrer reações no local da injeção (pontos vermelhos, prurido, inchaço), mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrites idiopáticas juvenis com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato. Tem sido utilizado (sem evidências claras até à data) no tratamento da uveíte associada à AIJ, quando o tratamento com metotrexato e esteroides tópico é insuficiente.

## 13.2 Outros agentes biológicos

### 13.2.1 Abatacept

**Descrição** O abatacept 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 abatacept é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar (10 mg/Kg em cada perfusão) e em associação com metotrexato para diminuir os seus efeitos secundários. A administração subcutânea semanal de abatacept está sob investigação para a mesma indicação.

**Efeitos secundários:** Não foram observados efeitos secundários significativos até à data.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrites idiopáticas juvenis 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 recetor da IL-1), que interfere com a ação da

---

IL-1 para inibir o processo inflamatório, em particular na artrite idiopática juvenil sistémica e nas síndromes auto-inflamatórias tais como nas síndromes periódicas associadas 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 perfusão diária) na artrite idiopática juvenil sistémica.

**Efeitos secundários:** Podem ocorrer reações no local da injeção (pontos vermelhos, prurido, inchaço), mas são geralmente de curta duração e de intensidade moderada. Acontecimentos adversos graves durante o tratamento são raros. Incluem algumas infeções graves, alguns casos de hepatite e, em doentes com AIJ sistémica, 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 sistémica que são dependentes de corticosteroides e noutras doenças auto-inflamatórias.

### 13.2.3 Canacinumab

**Descrição** O canacinumab é um anticorpo monoclonal de segunda geração específico para uma molécula chamada interleucina 1 (IL-1) e, como tal, inibe o processo inflamatório, em particular na artrite idiopática juvenil sistémica e nas síndromes auto-inflamatórias tais como nas síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS).

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

**Efeitos secundários:** 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 sistémica que são dependentes de corticosteroides e em crianças com síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS).

---

#### **13.2.4 Tocilizumab**

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

**Dosagem/modos de administração:** O tocilizumab é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar. Na AIJ sistémica, o tocilizumab 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 sistémica. Na AIJ não sistémica com evolução poliarticular, o tocilizumab 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 secundários:** Podem ocorrer reações alérgicas generalizadas. Outros acontecimentos adversos graves durante o tratamento são raros. Incluem algumas infeções graves, alguns casos de hepatite e, em doentes com AIJ sistémica, alguns casos de síndrome de ativação macrofágica. São por vezes observados resultados anormais nas enzimas hepáticas (transaminases) e diminuição da contagem de glóbulos brancos, assim como das plaquetas e neutrófilos, assim como alterações nos níveis lipídicos.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento foi recentemente aprovado para utilização em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica 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 riloncept (anti-IL-1 administrado por via subcutânea), o rituximab (anti-CD20 para perfusões intravenosas), o tofacitinib (inibidor do JAK-3 soba forma de comprimido) e outros que estão a ser 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.