

CONSENSOS PARA INÍCIO E MANUTENÇÃO  
DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA  
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Maria José Santos,  
João Eurico Fonseca,  
Helena Canhão,  
Marta Conde,  
Maria José Vieira,  
Lúcia Costa,  
Manuela Costa,  
Manuel Salgado,  
J.A. Melo Gomes

Pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica  
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

---

## RESUMO

---

O Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia recomenda a utilização de terapêuticas biológicas em crianças com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) com evolução poliarticular quando persiste doença activa (definida como 5 ou mais articulações activas) e refractária a metotrexato (MTX) por via SC ou IM durante 3 a 6 meses, na dose de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. No caso de toxicidade ou contra-indicação que impeça a utilização do MTX nesta dose pode considerar-se a introdução de terapêutica biológica como primeira opção, ou de outro *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) convencional em monoterapia ou em combinação com o MTX. A existência de tuberculose latente deve ser avaliada através da história clínica, radiografia do tórax e prova tuberculínica antes do início da terapêutica. Considera-se que deve ser ponderada a suspensão do biológico em curso se não forem cumpridos os critérios de melhoria clínica do *American College of Rheumatology* (ACR) para a AIJ, em duas avaliações separadas por 3 meses. O etanercept é o único agente biológico aprovado em Portugal para o tratamento da AIJ. Admite-se, tendo em conta a evidência preliminar já publicada, o uso do infliximab nos casos refractários ao etanercept. Na presença de manifestações sistémicas da AIJ refractárias à terapêutica convencional julgamos dever ser considerada a terapêutica com anakinra.

**Palavras-Chave:** Artrite Idiopática Juvenil; Terapêuticas Biológicas; Etanercept; Infliximab; Anakinra.

---

---

## ABSTRACT

---

The Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology recommends the use of biological treatments in children with polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) with active disease (5 or more active joints) refractory to subcutaneous or intramuscular methotrexate (MTX) 15 mg/m<sup>2</sup>/week during 3 to 6 months. If toxicity occurs, or if there is contraindication for the use of MTX in this optimum dose, biological treatment can be started, as a first option, or the use of other conventional *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) either alone or in combination with MTX might be considered. Prior to starting treatment, children should be screened for latent tuberculosis through clinical evaluation, chest X ray and PPD skin test. The suspension of the biological treatment should be considered if the American College of Rheumatology (ACR) definition of improvement in JIA is not fulfilled in two consecutive visits 3 months apart. Etanercept is the only biological agent currently approved for JIA in Portugal. In refractory cases the use of infliximab is accepted, in accordance with preliminary published evidence. In case of systemic manifestations of JIA refractory to conventional treatment, anakinra can be considered.

**Keywords:** Juvenile Idiopathic Arthritis; Biological Treatments; Etanercept; Infliximab; Anakinra.

---

## CONSENSOS PARA INÍCIO E MANUTENÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Maria José Santos, João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Marta Conde,  
 Maria José Vieira, Lúcia Costa, Manuela Costa, Manuel Salgado, J.A. Melo Gomes  
 Pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

### Introdução

Os agentes biológicos têm progressivamente sido utilizados com maior frequência na terapêutica de algumas doenças reumáticas crónicas como a artrite reumatóide (AR), a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática (AP) e a artrite idiopática juvenil (AIJ) quando a doença se mantém activa apesar de ter sido efectuada a terapêutica adequada com os fármacos convencionais. A terapêutica com agentes biológicos não é isenta de riscos, apresenta custos económicos elevados e deve ser utilizada de forma criteriosa e em doentes seleccionados, pelo que a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) através do seu Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica, constituído por Reumatologistas e Pediatras, e à semelhança do que havia efectuado para a AR<sup>1</sup> e EA,<sup>2</sup> apresenta os Consensos para a utilização de terapêuticas biológicas na AIJ.

Estes consensos visam a criação de normas nacionais para a utilização das terapêuticas biológicas na AIJ e apresentam como objectivos:

- melhorar a qualidade da prática médica nesta área da Reumatologia e da Pediatria;
- garantir uma utilização racional das terapêuticas biológicas em doentes com AIJ evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

### Consensos

As recomendações foram elaboradas pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da SPR para a utilização de terapêuticas biológicas em crianças com AIJ activa dos subtipos oligoarticular estendida, poliarticular, envolvimento poliarticular da AIJ sistémica, forma poliarticular da artrite psoriática e forma poliarticular da artrite relacionada com entesite.

Estes Consensos serão revistos sempre que as evidências e o estado da arte o justifiquem.

### Crítérios para Início de Terapêutica Biológica

Doença activa e refractária à terapêutica convencional.

Definição de Doença activa – existência de 5 ou mais articulações activas (articulações tumefactas, excluindo tumefacção óssea, ou com limitação da mobilidade associada a dor, calor ou ambos)

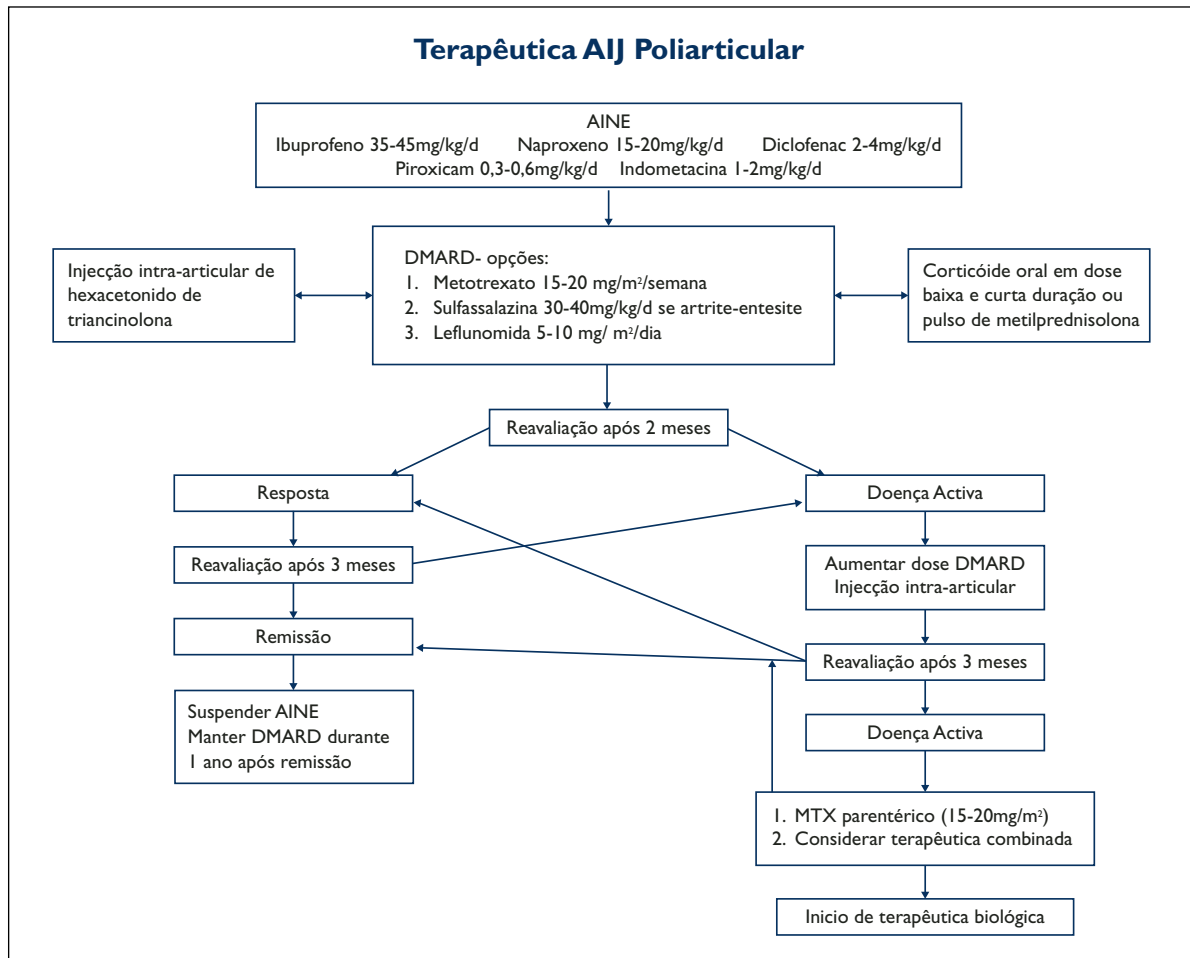
Definição de Falência à terapêutica – refractariedade à terapêutica convencional<sup>3</sup> (Figura 1), sendo considerado o factor *major* da definição a ausência de resposta a uma dose mínima de metotrexato (MTX) de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana por via SC ou IM durante 3 a 6 meses.

No caso de toxicidade ou de contra-indicação que impeça a utilização do MTX na dose mínima de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana pode considerar-se, por opinião do especialista, a introdução de terapêutica biológica como primeira opção, ou de outro *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) convencional em monoterapia ou em combinação com o MTX.

### Monitorização dos Doentes sob Terapêutica Biológica

Os doentes devem ser avaliados com uma frequência mínima trimestral. Da avaliação deve constar um conjunto de variáveis que permitam determinar a eficácia do tratamento:<sup>4</sup>

1. Avaliação global pelo doente/pais (Escala Visual Analógica de 0-10)
2. Avaliação global pelo médico (Escala Visual Analógica de 0-10)
3. *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ)<sup>5</sup>
4. Número de articulações activas (articulações tumefactas, excluindo tumefacção óssea, ou com limitação da mobilidade associada a dor, calor ou ambos)
5. Número de articulações com limitação da mo-



**Figura 1.** Terapêutica convencional da AIJ poliarticular (algoritmo adaptado de Hull et al<sup>3</sup>)

bilidade  
6. Velocidade de Sedimentação

### Critérios para Manutenção em Terapêutica Biológica

Considera-se critério de resposta a melhoria de pelo menos 30% em 3 destas 6 variáveis, sem agravamento superior a 30% em mais do que uma das restantes variáveis, em duas avaliações separadas por 3 meses,<sup>4</sup> tendo como base de comparação a avaliação efectuada antes do início do agente biológico.

### Actuação se Não Responder

Se não ocorrer melhoria em 2 avaliações sucessi-

vas, de acordo com opinião do especialista, suspender o fármaco biológico e considerar outras alternativas terapêuticas.

### Rastreio de Tuberculose Antes de Iniciar Terapêutica Biológica<sup>6,7</sup>

O rastreio de tuberculose latente e tuberculose doença deve ser efectuada em todas as crianças candidatas a terapêutica biológica. O resultado da prova tuberculínica é interpretado tendo em consideração o compromisso imunitário secundário à terapêutica imunossupressora em curso e à própria fisiopatologia da doença.

1. História clínica
2. Radiografia do tórax
3. Prova de tuberculina com 2U RT23
  - a. Se induração <5mm deve ser repetida no an-

tebraço oposto 7 a 10 dias depois. É considerada negativa se o segundo teste também apresentar induração <5 mm.

- b. Se induração  $\geq 5$  mm é considerada positiva, independentemente da data da vacinação com BCG.

Se a história clínica, radiografia do tórax ou a prova tuberculínica forem positivas a criança deve ser referenciada a uma consulta especializada em tuberculose para orientação diagnóstica e terapêutica.

A terapêutica biológica pode ser iniciada 1 mês após o início da terapêutica de tuberculose latente.

### Contra-Indicações Absolutas

- Existência de infecção activa, nomeadamente tuberculose activa.
- Insuficiência cardíaca III/IV.
- Doenças desmielinizantes.
- Gravidez.
- História recente (<5 anos) de neoplasia.
- Vacinas vivas – não devem ser administradas durante o tratamento com agentes biológicos e idealmente a sua administração deve ser efectuada até três meses antes do início do biológico.<sup>8</sup>

### Critérios de Suspensão Temporária/ /Adiar Início

- Infecção de novo
- Cirurgia *major* programada

### Comentários

O etanercept, que exerce uma acção antagonista do TNFalfa, é actualmente o único agente biológico aprovado pela EMEA para o tratamento da AIJ.<sup>9</sup>

Outro fármaco com acção anti-TNFalfa (infliximab) mostrou eficácia semelhante ao etanercept nos doentes com formas poliarticulares de AIJ,<sup>10,11</sup> mas não tem a aprovação da EMEA para uso pediátrico.

Estudos abertos têm demonstrado que a terapêutica com Anakinra (com efeito antagonista do receptor da IL-1) administrada na dose de 2mg/Kg/dia (max 100 mg/dia) por via sc é muito eficaz

no tratamento da AIJ sistémica, particularmente quando as manifestações sistémicas são preponderantes.<sup>12</sup> Estão em curso estudos com o antagonista do receptor da IL-6, tocilizumab, com resultados muito promissores na AIJ sistémica.<sup>13</sup>

### Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD  
1000-154 Lisboa  
E-mail: info@spreumatologia.pt

### Referências

1. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
2. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF-alfa na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-159.
3. Hull RG, on behalf of the British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1309-1312.
4. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
5. JA Melo Gomes, N Ruperto, H Canhão, et al. The portuguese version of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and the child assessment questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl 23):S126-S130.
6. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM pela Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Tratamento da Tuberculose Latente. Revisão das Normas 2006. [http://sppneumologia.pt/comissao/?imc=101n&fmo=co&comissao\\_cat=8&comissao=43](http://sppneumologia.pt/comissao/?imc=101n&fmo=co&comissao_cat=8&comissao=43).
7. Pereira L, Marques L, Castro C, Vaz Guedes L. Diagnóstico e tratamento da tuberculose em pediatria. *Acta Pediatr* 2003;34:113-116.
8. Ilowite NT Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115
9. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/014600en6.pdf>.
10. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52:548-553.
11. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkann V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.
12. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201: 1479-1486.
13. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockage in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Therap* 2005; 7: 1281-1288.