

Saiba mais sobre...

FÁRMACOS BIOTECNO- LÓGICOS E PEQUENAS MOLÉCULAS EM REUMATOLOGIA

Versão 2.0

Catarina Ambrósio

Inês Cunha

Anabela Barcelos

ÍNDICE

Introdução	3
O que são e quais são os fármacos biotecnológicos disponíveis?	4
O que são e quais são as pequenas moléculas disponíveis?	6
Para que doenças estão indicados?	7
Tratamentos dentários e cirurgias	9
Intercorrências infecciosas	11
Vacinação	12
Gravidez, amamentação e contraceção	13
Efeitos adversos	15
Bibliografia	16
Consultas de Reumatologia em Portugal	17

INTRODUÇÃO

Até há alguns anos, as opções terapêuticas disponíveis para os doentes reumatológicos eram limitadas e, muitas vezes, com resultados pouco encorajadores.

O aparecimento dos fármacos biotecnológicos, e mais recentemente das pequenas moléculas, veio revolucionar o tratamento destes doentes, não só melhorando o seu prognóstico, como reforçando a necessidade de uma intervenção precoce, com o objetivo final da remissão da doença.

Em 2013, como tentativa de apresentar essas opções terapêuticas aos colegas de Medicina Geral e Familiar, editámos o nosso primeiro livro intitulado: *“Saiba mais sobre... Fármacos Biotecnológicos”*. Tratou-se de uma ferramenta que se revelou muito útil para esses colegas, já que são eles a maior porta de entrada de doentes reumatológicos na Consulta de Reumatologia. O seu olhar atento permite um diagnóstico precoce e uma célere referência.

O médico de família tem ainda um papel essencial como pilar fundamental no seguimento destes doentes, já que é ele que melhor os conhece em todas as suas vertentes (familiar, comportamental e socioeconómica). Assim, o seguimento em consulta especializada de Reumatologia não deve, e não pode, significar um afastamento do doente em relação ao médico de família.

Além da Medicina Geral e Familiar, esse guia teve também uma excelente receção por parte da Reumatologia nacional, pois tratava-se de uma ferramenta de rápida consulta e formato prático.

A realização deste novo guia assentou na necessidade de uma atualização em relação à primeira versão pois, como em todas as áreas, também a Reumatologia se tem desenvolvido, aumentando o número de opções terapêuticas.

Catarina Ambrósio

O QUE SÃO E QUAIS SÃO OS FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS DISPONÍVEIS?

São fármacos que atuam a nível molecular, bloqueando a cascata imunológica através da ação sobre determinadas citocinas ou células.

Podem ser de 3 tipos: anticorpos monoclonais 100% humanizados (cuja designação termina em -umab), anticorpos monoclonais quiméricos (cuja terminação é -ximab) ou ainda recetores solúveis (terminando em -cept).

ANTAGONISTAS DO TNF-ALFA

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Adalimumab** (40mg sc de 15/15 dias)
- **Etanercept** (50 mg sc 1 vez/semana)
- **Golimumab** (50 mg sc 1 vez/mês)
- **Infliximab** (3-5 mg/kg ev de 6/6 ou 8/8 semanas)
- **Certolizumab** (200 mg sc 1 vez de 15/15 dias)

ANTAGONISTAS DA IL-6

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Tocilizumab** (8 mg/kg ev de 4/4 semanas; 162 mg sc 1 vez/semana)

ANTAGONISTAS DA IL-1

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Anacina** (100 mg sc 1 vez/dia)

ANTAGONISTAS DA IL-17A

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Secucinumab** (em doentes com psoríase em placas moderada a grave concomitante ou que são respondedores inadequados a anti-TNF α , a dose recomendada é de 300 mg sc com dose inicial nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida de uma dose de manutenção mensal iniciada na semana 4. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções sc de 150 mg. Para outros doentes, a dose recomendada é de 150 mg sc, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção).

ANTAGONISTAS DA IL-12/23

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Ustecinumab** (dose inicial de 45 mg sc seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida a cada 12 semanas. Em doentes com peso corporal > 100 kg, poderá ser administrada uma dose de 90 mg sc)

DEPLETORES DE CÉLULAS B

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Rituximab** (1g ev, duas perfusões com 15 dias de intervalo; 375mg/m² de área de superfície corporal 1 vez/semana, durante 4 semanas (total de quatro perfusões))

INIBIDORES DE MOLÉCULAS DE CO-ESTIMULAÇÃO

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Abatacept** (500-1000 mg ev de 4/4 semanas)

ANTICORPO anti-BLyS

(e respetiva posologia na doença reumatológica)

- **Belimumab** (200 mg sc 1 vez/semana)

O QUE SÃO E QUAIS SÃO AS “PEQUENAS MOLÉCULAS” DISPONÍVEIS?

Por pequenas moléculas, queremos aqui designar os inibidores seletivos das *Janus Associated Kinases* (JAK) que são uma família de enzimas que fazem a transdução dos sinais intracelulares dos recetores da superfície celular de várias citocinas e fatores de crescimento envolvidos na hematopoiese, inflamação e função imunitária. Na via de sinalização intracelular, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), que ativam a expressão dos genes no interior da célula.

INIBIDORES DAS JAKs

- **Tofacitinib:** inibidor da JAK1, JAK2, JAK3 e, em menor extensão da *tyrosin kinase 2* (TyK2) (5 mg po 2 vezes/dia)
- **Baricitinib:** inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2 (4 mg 1 vez/dia. Para doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose adequada é de 2 mg 1 vez/dia)

O tratamento com fármacos biotecnológicos e pequenas moléculas deverá ser realizado com a supervisão de médicos especialistas em Reumatologia.

PARA QUE DOENÇAS ESTÃO INDICADOS?

Adalimumab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil, Espondilartrite axial

Outros: Doença de Crohn (adulto e idade pediátrica), Psoríase em placas (adulto e idade pediátrica), Hidradenite Supurativa, Colite Ulcerosa, Uveíte (adulto e idade pediátrica)

Etanercept

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil, Espondilartrite axial

Outros: Psoríase em placas (adulto e idade pediátrica)

Golimumab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com metotrexato (MTX), Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil, Espondilartrite axial

Outros: Colite Ulcerosa

Infliximab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com MTX, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil e Espondilite Anquilosante

Outros: Doença de Crohn (adultos e pediátrica), Colite Ulcerosa (adultos e pediátrica), e Psoríase em placas

Certolizumab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com MTX, Artrite Psoriática em associação com MTX e Espondilartrite axial

Outros: Psoríase em placas

Saiba mais sobre...

Tocilizumab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil Sistémica

Rituximab

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com MTX, Granulomatose com Poliangeíte e Poliangeíte Microscópica

Outros: Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma não-Hodgkin, Mieloma múltiplo

Abatacept

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com MTX, Artrite Psoriática e Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular em associação com MTX.

Anacina

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide em associação com MTX

Belimumab

Indicações em reumatologia: Lúpus Eritematoso Sistémico

Secucinumab

Indicações em reumatologia: Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante

Outros: Psoríase em placas

Ustecinumab

Indicações em reumatologia: Artrite Psoriática

Outros: Psoríase em placas (adulto e idade pediátrica), Doença de Crohn

Baricitinib

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide

Tofacitinib

Indicações em reumatologia: Artrite Reumatoide preferencialmente em associação com MTX, Artrite Psoriática em associação com MTX

Outros: Colite Ulcerosa

TRATAMENTOS DENTÁRIOS E CIRURGIAS

TRATAMENTOS DENTÁRIOS

Antes de se iniciar estes fármacos, deve ser verificado o estado de higiene oral do doente para deteção de eventuais cáries dentárias. Quando estas são detetadas, deve ser feito o seu tratamento antes do início deste tipo de terapêuticas.

Se, durante o tratamento com estes fármacos, há necessidade de intervenções dentárias, sugere-se:

- Para tratamento de cáries simples e destartarização: **continuar a terapêutica biotecnológica.**
- Para a realização de extrações dentárias, tratamento endodôntico, cirurgia periodondal, implantes dentários, cirurgia dentoalveolar: **profilaxia perioperatória com antibiótico.**
- Perante a presença de abscessos dentários: **suspender o fármaco e instituir antibioterapia.**

CIRURGIAS

A terapêutica biotecnológica deve ser suspensa, sempre que possível, antes da realização de uma cirurgia. O potencial benefício, na prevenção de infeções pós operatórias, com a suspensão do fármaco deve ser balanceado com o risco de um *flare* da doença no período peri e pós-operatório. Perante uma cirurgia de urgência, deve ser assumido um elevado risco infeccioso.

O tempo mínimo de suspensão do fármaco previamente à realização de uma cirurgia programada deverá ser, com exceção para o Rituximab e Tocilizumab, um intervalo entre administrações.

Em cirurgias com elevado risco de infeção, suspender o fármaco 3 a 5 semividas antes (desde que esse período seja maior do que o intervalo entre doses).

Saiba mais sobre...

No caso do Rituximab, o tratamento deve ser suspenso 3 a 6 meses antes da cirurgia.

Em doentes tratados com Tocilizumab ev o fármaco deve ser suspenso 4 semanas antes da cirurgia e se a via de administração for sc, duas semanas.

Alguns autores defendem que antes de cirurgias não sangrantes (ex. cataratas), não é necessário período de *washout*.

QUADRO RESUMO

FÁRMACO	INTERVALO DE ADMINISTRAÇÃO	PROGRAMAÇÃO DE CIRURGIA (após última administração)	UMA SEMIVIDA (dias)	CINCO SEMIVIDAS (dias)
ETANERCEPT	Semanal/ bissemanal	2ª semana	3	15
ADALIMUMAB	14/14 dias	3ª semana	14	70
INFLIXIMAB	Cada 4, 6 ou 8 semanas	5ª, 7ª ou 9ª semana	9	45
GOLIMUMAB	4/4 semanas	5ª semana	14	70
TOCILIZUMAB	4/4 semanas (ev) Semanal (sc)	5ª semana 3ª semana	11 (4mg/kg) 13 (8mg/kg e sc)	55 (4mg/kg) 65 (8mg/kg e sc)
CERTOLIZUMAB	14/14 dias 4/4 semanas	3ª semana 4ª semana	14	70
RITUXIMAB	14/14 dias, duas doses ou semanal, 4 doses	13ª a 25ª semana	18	90
ABATACEPT	Mensal (ev) Semanal (sc)	5ª semana 2ª semana	14	70
USTECINUMAB	12/12 semanas	13ª semana	21	105
SECUCINUMAB	4/4 semanas	5ª semana	27	135
BELIMUMAB	4/4 semanas	5ª semana	18	90
ANACINRA	Diário	2º dia	6 horas	30 horas
BARICITINIB	Diário	-	12,5 horas	62,5 horas
TOFACITINIB	Diário ou bidiário	2º dia	3 horas	15 horas

A reintrodução dos fármacos deverá acontecer após cicatrização da ferida cirúrgica, habitualmente 14 dias após a cirurgia e na ausência de sinais de infeção local ou sistémica.

INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS

O risco de infeção está aumentado nestes doentes pelo estado de imunossupressão induzido por estes fármacos. A idade avançada, comorbilidades, tratamento com corticosteroides e antecedentes de infeções graves, relacionam-se com maior probabilidade de infeção. Assim, é mandatória a vigilância de sinais de alarme para possíveis intercorrências infecciosas, nomeadamente a presença de febre, tosse, expetoração, queixas urinárias, etc. O doente deve ser alertado para este facto e instruído a contactar os seus médicos assistentes (reumatologista e médico de família).

Assim, sugere-se:

- Nas infeções virais simples do trato respiratório superior: manutenção do tratamento e vigilância dos sinais de alarme.
- Nas infeções virais graves (influenza, herpes zoster, ...) e infeções bacterianas: a terapêutica deve ser temporariamente descontinuada e deve ser instituída terapêutica antirretroviral ou antibiótica adequada. O fármaco pode ser reintroduzido após resolução do quadro infeccioso.

Nos casos particulares de infeção por VIH, hepatite B e C a abordagem terapêutica deve ser realizada em conjunto com o médico infecciosologista que acompanha o doente.

Saiba mais sobre...

VACINAÇÃO

Todos os doentes, antes de iniciarem estas terapêuticas, deverão ter o seu calendário vacinal atualizado.

A administração de vacinas vivas (BCG, febre amarela, varicela, polio oral e sarampo-papeira-rubéola) está contraindicada.

As vacinas inativadas podem ser administradas.

Estes doentes devem ainda fazer a vacina da gripe (sazonal e, se necessário, pandémica) bem como a vacinação anti-pneumocócica (PCV13+PPSV23).

Os doentes com serologias negativas para Hepatite B (HBsAg, AntiHBc, AntiHBs) devem ser vacinados.

A vacinação contra a hepatite A deve ser considerada em doentes que viajem para zonas endémicas.

Considerar a vacinação contra o Papiloma Vírus Humano (HPV) nos doentes jovens não vacinados.

Avaliar o risco/benefício da vacinação contra o Vírus Herpes Zoster (VHZ), especialmente nos doentes com mais de 60 anos e quando o fármaco em causa é o tofacitinib ou baricitinib.

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

GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO E CONTRACEÇÃO

GRAVIDEZ

A maioria destes fármacos está contraindicada durante a gravidez. De acordo com a experiência de registos e/ou RCM dos fármacos, o tempo mínimo de suspensão do fármaco previamente à gravidez deverá ser:

FÁRMACO	SUSPENSÃO ANTES DE ENGRAVIDAR
ETANERCEPT	3 semanas
ADALIMUMAB	5 meses
INFLIXIMAB	6 meses
RITUXIMAB	12 meses
TOCILIZUMAB	3 meses
CERTOLIZUMAB	5 meses
GOLIMUMAB	6 meses
ABATACEPT	14 semanas
USTECINUMAB	15 semanas
SECUCINUMAB	20 semanas
ANACINRA	Sem dados (semivida 6h)
BARICITINIB	1 semana
TOFACITINIB	4 semanas

Saiba mais sobre...

O certolizumab não está contraindicado na gravidez.

Em casos particulares, os fármacos anti-TNF alfa poderão ser considerados nos primeiros meses de gravidez. A decisão do seu uso deve ser partilhada com a doente ponderando o risco /benefício.

Bebés nascidos de mães sob terapêutica biotecnológica não poderão receber vacinas vivas nos primeiros 6 meses de vida.

AMAMENTAÇÃO

A amamentação está contraindicada pois há passagem da substância ativa para o leite materno.

CONTRACEÇÃO

Pelo que já foi exposto anteriormente, uma contraceção eficaz é requerida durante o tratamento e período de *washout*.

Não há necessidade de descontinuar estas terapêuticas nos homens que desejem ser pais.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os principais efeitos secundários encontram-se associados à imunossupressão, especialmente sob a forma de complicações infecciosas nos primeiros 6 meses de tratamento.

Estes fármacos podem ainda estar relacionados com:

- Reação local no local de administração
- Reação à infusão (aguda ou retardada)
- Citopenias
- Alterações no perfil lipídico
- Reativação de infeções virais e tuberculose
- Agravamento de insuficiência cardíaca (estão contra indicados nas classes III e IV de NYHA)
- Lúpus induzido por fármacos
- Eventual risco de certas neoplasias cutâneas
- Eventual aumento de neoplasias linfoproliferativas (risco aumentado comparativamente à população em geral embora os casos registados reportarem a doentes mais graves, com um risco de base para linfomas superior)
- Foram ainda relatados alguns casos de doença desmielinizante.

Para esclarecimento e informação mais completa dos efeitos secundários, sugere-se a consulta dos RCM dos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Resumos das características dos medicamentos: Remicade®, Enbrel®, Humira®, Simponi®, Orenzia®, Roactemra®, Mabthera®, Stelara®, Cosentix®, Olumiant®, Benlysta®, Xeljanz®, Kineret® e Cimzia®.
2. Livro “Saiba mais sobre...Farmacos Biotecnológicos”, 2011
3. Cordeiro I et al. Recommendations for vaccination in adult patients with systemic inflammatory rheumatic diseases from the Portuguese Society of Rheumatology” *Acta Reumatol Port.* 2016; 41(2):112-30.
4. Teixeira L et al. Management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies. The Portuguese Society of Rheumatology recommendations. *Acta Reumatol Port* 2016;41:287-304.
5. ID O’Neil, C Scully *Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations* *Oral Dis* 2012;18(6),525-536. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01919.x.
6. Guidelines for the management of interruption of biologic therapies for elective surgery in adults and children with rheumatoid arthritis, JIA and ankylosing spondylitis James Paget University Hospitals and Norfolk and Norwich University Hospitals – NHS Foundation Trust.
7. SM Goodman et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017; (698):1538-1551. doi: 10.1002/art.40149.
8. CR Holroyd et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guideline in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2018 doi:10.1093/rheumatology/key207

SERVIÇOS DE REUMATOLOGIA EM PORTUGAL

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro E.P.E.

Av. Noruega/Lordelo
5000-508 Vila Real
Tel: (+351) 259 300 500

Unidade Local de Saúde do Alto Minho E.P.E.

Rua Conde de Bertandos
4990-041 Ponte de Lima
Tel: (+351) 258 909 500

Hospital de S. Marcos

Largo Carlos Amarante
4701-965 Braga
Tel: (+351) 253 209 000

Hospital de S. João, E.P.E.

Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Tel: (+351) 225 512 100

Hospital Militar Regional nº 1 do Porto

Avenida da Boavista
4150-113 Porto
Tel: (+351) 226 063 011

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho E.P.E.

Rua Conceição Fernandes
4430-502 Vila Nova de Gaia
Tel: (+351) 227 865 100

Hospital de S. Sebastião, E.P.E.

Rua Dr. Cândido de Pinho
4520-211 Santa Maria da Feira
Tel: (+351) 256 379 700

Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.

Avenida Artur Ravara
3814-501 Aveiro
Tel: (+351) 234 378 300

Saiba mais sobre...

Centro Hospitalar Tondela – Viseu, E.P.E.

Avenida Rei D. Duarte
3504-509 Viseu
Tel: (+351) 232 420 500

ULS Guarda E.P.E.

Avenida Rainha D. Amélia
6300-749 Guarda
Tel: (+351) 271 200 200

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra E.P.E.

Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel: (+351) 239 400 400

Hospital Arcebispo João Crisóstomo

R. Padre Américo, apartado 61
3061-909 Cantanhede
Tel: (+351) 231 419 210

Centro Hospitalar Cova da Beira E.P.E.

Quinta do Alvito
6200-251 Covilhã
Tel: (+351) 275 330 000

ULS de Castelo Branco E.P.E.

Av. Pedro Álvares Cabral
6000-085 Castelo Branco
Tel: (+351) 272 000 272

Centro Hospitalar de Leiria

R. Santo André
2410-197 Leiria
Tel: (+351) 244 817 000

Centro Hospitalar Médio Tejo

Avenida Maria Lurdes de Mello e Castro
2304-909 Tomar
Tel: (+351) 249 320 100

Hospital Garcia de Horta, E.P.E.

Alameda Dr. Torrado da Silva
2801-951 Almada
Tel: (+351) 212 727 355

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental E.P.E.

Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
Tel: (+351) 210 432 508

Hospital Santa Maria E.P.E.

Rua Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
Tel: (+351) 217 931 339

Instituto Português de Reumatologia

Rua da Beneficência, 7
1050-034 Lisboa
Tel: (+351) 217 980 200

Hospital Beatriz Ângelo

Avenida Carlos Teixeira, 3
2674-514 Loures
Tel: (+351) 219 847

Hospital Ortopédico de Sant'Ana

Rua de Benguela
2779-501 Parede
Tel: (+351) 214 585 600

Hospital de Faro, E.P.E.

Rua Leão Penedo
8000-386 Faro
Tel: (+351) 289 891 100

Hospital do Divino Espírito Santo

Praça 5 de Outubro
9500-370 Ponta Delgada
Tel: (+351) 296 203 000

Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira

Canada do Breado
9700-049 Angra do Heroísmo
Tel: (+351) 295 403 200

Centro Hospitalar do Funchal

Av. Luis de Camões
9000-177 Funchal
Tel: (+351) 291 705 600

O conteúdo e as afirmações expressas pelos Autores são da sua inteira responsabilidade. A Pfizer apoia a publicação desta obra mas não tem qualquer responsabilidade na seleção dos temas, conteúdos ou afirmações eventualmente proferidas.

Apoio:

