

# Hospital de Dia de Reumatologia: Questões frequentes e principais fármacos

Eduardo Dourado<sup>1,2</sup>, Inês Cordeiro<sup>1,2</sup>

1. Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria, CHULN, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Portugal

2. Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Portugal



...

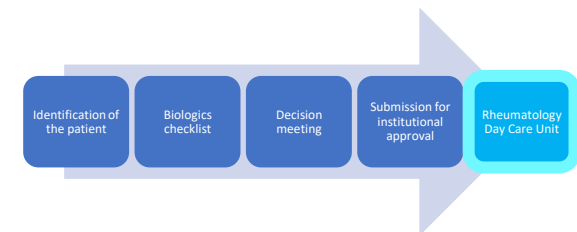
Hospital de  
dia de  
Reumatologia

Interrupção de  
terapias biológicas

# Interrupção de terapias biológicas

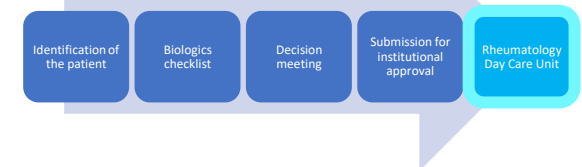


- Interrupção das terapias biológicas durante a infecção ativa
  - **Não interrompa** a terapia DMARD (regra geral)
  - **Não interrompa** se infecção viral leve
  - Interromper se houver infecção bacteriana, fúngica ou viral grave (por exemplo, influenza, zoster)
  - Não reinicie o tratamento até que a infecção seja tratada (terapia antimicrobiana concluída e nenhuma evidência de infecção persistente)





- Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (1)
  - Regras gerais (diretrizes do NHS)
    - **Não interrompa** para procedimentos sem perda de sangue (ex: cirurgia de catarata)
    - **3 meias-vidas** para procedimentos cirúrgicos limpos (ex: artroscopia)
    - **5 meias-vidas** para procedimentos de alto risco de infecção (ex: cirurgia do trato gastrointestinal)
    - Não reinicie o tratamento até que haja uma boa cicatrização da ferida e nenhuma evidência de infecção



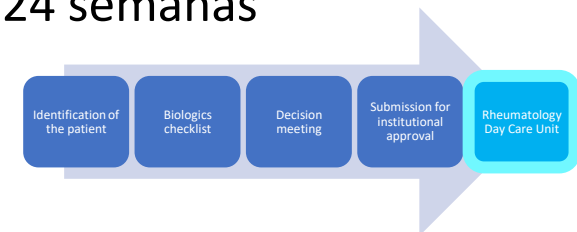
# Interrupção de terapias biológicas



## • Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (2)

- Diretrizes para agentes terapêuticos específicos (NHS 2017 / ARP)

<b>Biológico</b>	<b>Cirurgia limpa</b>	<b>Alto risco de infecção</b>	<b>ARP</b>
➤ Infliximab	4 semanas	7 semanas	4 semanas
➤ Abatacept	6 semanas	9 semanas	8 semanas
➤ Tocilizumab	4 semanas	6 semanas	4 semanas
➤ Rituximab	9 semanas	15 semanas	24 semanas
➤ Belimumab	(9 semanas)	(14 semanas)	



# Interrupção de terapias biológicas



- Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (3)
  - Diretrizes para agentes terapêuticos específicos (NHS 2017 / ARP)

<b>Biológico</b>	<b>Cirurgia limpa</b>	<b>Alto risco de infecção</b>	<b>ARP</b>
➤ Etanercept	1 semana	2 semanas	2 semanas
➤ Adalimumab	6 semanas	11 semanas	4 semanas
➤ Certolizumab	6 semanas	10 semanas	4 semanas
➤ Golimumab	5 semanas	9 semanas	8 semanas

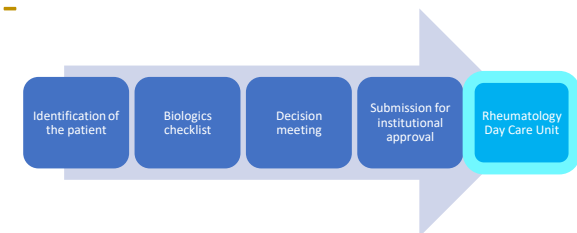


# Interrupção de terapias biológicas



- Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (4)
  - Diretrizes para agentes terapêuticos específicos (NHS 2017 / ARP)

<b>Biológico</b>	<b>Cirurgia limpa</b>	<b>Alto risco de infecção</b>	<b>ARP</b>
➤ Tocilizumab	4 semanas	6 semanas	4 semanas
➤ Belimumab	(9 semanas)	(14 semanas)	-
➤ Ustekinumab	10 semanas	15 semanas	-
➤ Secukinumab	12 semanas	20 semanas	-

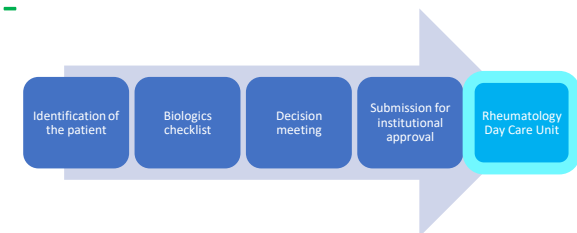


# Interrupção de terapias biológicas



- Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (5)
  - Diretrizes para agentes terapêuticos específicos (NHS 2017 / ARP)

<b>Biológico</b>	<b>Cirurgia limpa</b>	<b>Alto risco de infecção</b>	<b>ARP</b>
➤ Anakinra	-	-	24 a 48 h
➤ Canacinumab	-	-	8 semanas
➤ Mepolizumab	(10 semanas)	(16 semanas)	-
➤ Baricitinib	(4,5 horas)	(7,5 horas)	-
➤ Tofacitinib	(9 horas)	(15 horas)	-



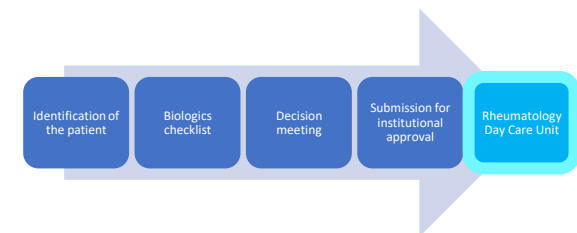




- Interrupção de terapias biológicas para procedimentos odontológicos (1)
  - DMARDs biológicos
    - Os doentes devem ser avaliados por um especialista dentário para procedimentos odontológicos curativos e / ou preventivos **antes** de iniciar biológicos
    - Se os tratamentos dentários forem necessários durante a terapia com DMARD biológico, é recomendado:
      - Para tratamento de cáries simples e escamação de dentes → **não interrompa** tratamento
      - Para extrações dentárias, tratamentos endodônticos, cirurgia periodontal / dentialveolar, implantes dentários → **controverso** (não interrompa<sup>1</sup> vs interrupção por 5 meias-vidas<sup>2</sup>)
      - Para tratamento de abscesso dentário → **interromper** tratamento



- Interrupção de terapias biológicas para procedimentos odontológicos (2)
  - Guidelines americanas de 2014
    - Os doentes devem ser avaliados por um especialista dentário para procedimentos odontológicos curativos e / ou preventivos **antes** iniciar drogas anti-reabsortivas (incluindo **denosumab**)
    - Um **período de 2 meses sem drogas** deve ser adequado antes de um procedimento odontológico invasivo em doentes com **alto risco de osteonecrose da mandíbula**:
      - > 4 anos de tratamento anti-reabsorção
      - Exposição anterior a glicocorticóides
      - Artrite reumatóide

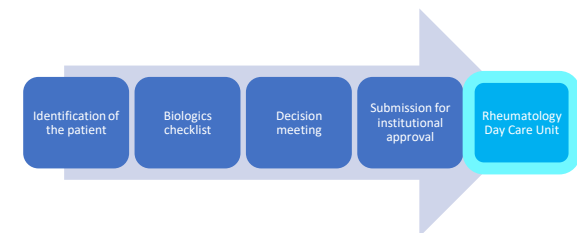




- Interrupção de terapias biológicas para procedimentos odontológicos

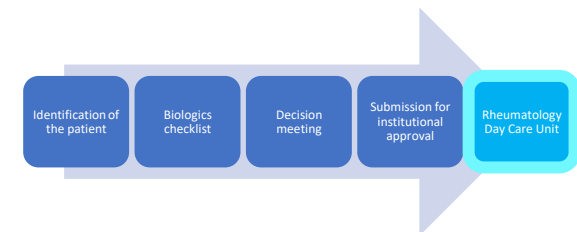
(3)

- O tratamento deve ser iniciado apenas quando a cura completa tiver ocorrido



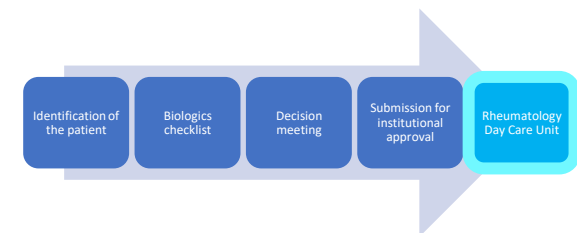


- Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (1)
  - Referências
    - **RCM** de cada fármaco (*Resumo das Características Faz Medicamento, Infarmed/ EMA*)
    - **EULAR 2015**: Götestam SkorpenC et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 795–810.
    - **BSR 2016**: Flint J et al. Rheumatology 2016; 55: 1693-1697.
    - **BP 2020**: TosounidouS et al. Melhores práticas e pesquisa clínica obstétrica e Ginecologia2020; 64: 68-76.





- Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (2)
  - Etiqueta (slides seguintes)
    - **Seguro** - pode ser usado com segurança na pré-concepção e durante toda a gravidez
    - **X semanas** - pode ser usado na pré-concepção e durante a gravidez nas primeiras X semanas
    - **IAC** - interromper antes da concepção
    - **X semanas / meses** - descontinuar X semanas / meses antes da concepção



# Interrupção de terapias biológicas

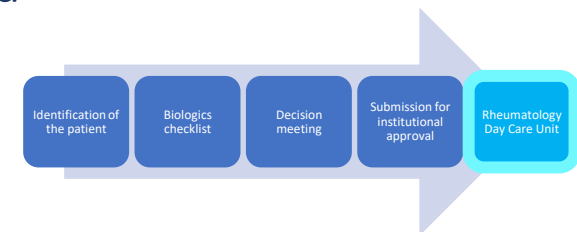


## • Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (3)

Medicamento	RCM	EULAR 2015	BSR 2016	BP 2020
➤ IV IG	Safe	Safe	Safe	Safe
➤ MetilPDN	Safe	Safe	Safe	Safe
➤ CYC	6 meses	IAC *	IAC **	3 meses *

\* - pode ser usado no 2º e 3º trimestres se houver atividade grave da doença

\*\* - pode ser usado se houver risco de vida

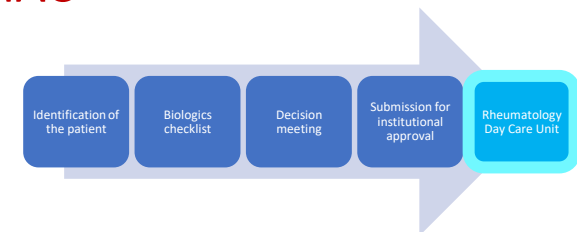


# Interrupção de terapias biológicas



## • Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (4)

Medicamento	RCM	EULAR 2015	BSR 2016	BP 2020
➤ Infliximab	6 meses	20 semanas	16 semanas	20 semanas
➤ Abatacept	14 semanas	IAC	IAC	IAC
➤ Tocilizumab	3 meses	IAC	3 meses	3 meses
➤ Rituximab	12 meses	IAC	6 meses	6 meses
➤ Belimumab	4 meses	IAC	IAC	IAC

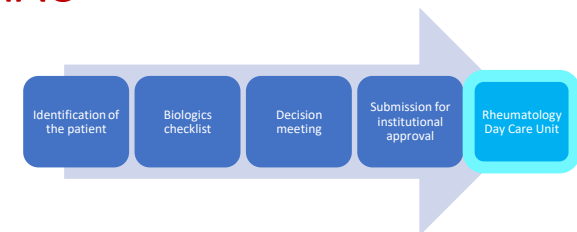


# Interrupção de terapias biológicas



## • Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (5)

Medicamento	RCM	EULAR 2015	BSR 2016	BP 2020
➤ Metotrexato	6 meses	IAC	3 meses	3 meses
➤ Etanercept	16 semanas	30-32 semanas	2º trimestre	24-32 semanas
➤ Adalimumab	5 meses	20 semanas	2º trimestre	20 semanas
➤ Certolizumab	Safe	Safe	Safe	Safe
➤ Golimumab	6 meses	IAC	IAC	IAC



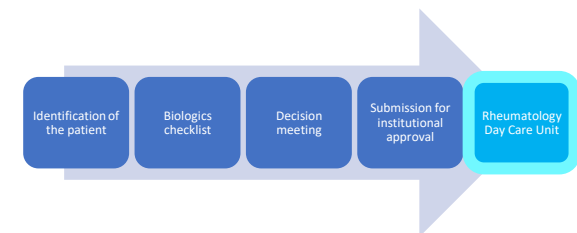


# Interrupção de terapias biológicas



- Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (6)

Medicamento	RCM	EULAR 2015	BSR 2016	BP 2020
➤ Tocilizumab	3 meses	IAC	3 meses	3 meses
➤ Belimumab	4 meses	IAC	IAC	IAC
➤ Ustekinumab	15 semanas	IAC	-	IAC
➤ Secukinumab	20 semanas	-	-	IAC

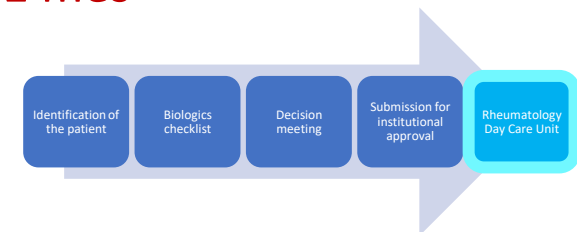


# Interrupção de terapias biológicas



- Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (7)

Medicamento	RCM	EULAR 2015	BSR 2016	BP 2020
➤ Anakinra	IAC	IAC	IAC	IAC
➤ Canakinumab	3 meses	-	-	-
➤ Mepolizumab	IAC	-	-	-
➤ Baricitinib	1 semana	-	-	1 mês
➤ Tofacitinib	4 semanas	IAC	-	1 mês



# Interrupção de terapias biológicas

**Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos**

# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Deve ser feito antes de começado bDMARD

- Plano Nacional de Vacinação
- Vacina antipneumocócica (Prevenar<sup>®</sup> / Pneumo23<sup>®</sup>)
- Gripe
- Hepatite B (se anti-HBs negativo)
- Vacina anti-HPV (se jovem e não vacinada anteriormente) \*

\* pode ser concluído após o início do bDMARD

# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Pode ser usado no decorrer da terapia bDMARD (I)

- Vacina antipneumocócica (Prevenar<sup>®</sup> uma vez / Pneumo23<sup>®</sup> a cada 5 anos)
- Vacina anti-meningocócica
- Influenza (anualmente)
- Hepatite B
- Hepatite A (se viajar para áreas endémicas)
- Vacina anti-HPV

# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Pode ser usado no decorrer Terapia bDMARD (II)

- Herpes zoster vacina inativada (considerar em todos os doentes sob tratamento com inibidor de JAK)
- Haemophilus
- Difteria / tétano / tosse convulsa (DTPa)
- Raiva
- Poliomielite (formulação IM)

# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Requer interrupção da terapia bDMARD (I)

- Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
- Varicela (Varicela Zoster)
- Sarampo, caxumba, rubéola (vacina combinada MMR)
- Rotavírus
- Varíola (Varíola)
- Poliomielite (formulação oral)

# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Requer interrupção da terapia bDMARD (II)

- Febre amarela\*

\* Interromper por pelo menos 5 meias-vidas; reiniciar 3 semanas após a vacinação



# Vacinação em doentes sob DMARDs biológicos

## Requer interrupção da terapia bDMARD (III)

- Período de espera até vacinação com vacinas vivas após interrupção:
  - Esteróides, MTX, SLZ: nenhum
  - **Anakinra**: 2 semanas
  - **Etanercept**, **Tofacitinib**: 1 mês
  - AZT, Infliximab, Abatacept, Tocilizumab, **Adalimumab**, **Certolizumab**, **Golimumab**, **Ustekinumab**, **Tocilizumab**: 3 meses
  - **Canacinumab**: 6 meses
  - Rituximab:> 12 meses

# Os tratamentos realizados



- Vasodilatadores intravenosos



- Imunoglobulina intravenosa



- Medicamentos anti-osteoporóticos intravenosos / subcutâneos



- Imunomoduladores e biológicos intravenosos



- Imunomoduladores e biológicos subcutâneos\*



- Inibidores JAK\*\*

- Interrupção de biológicos

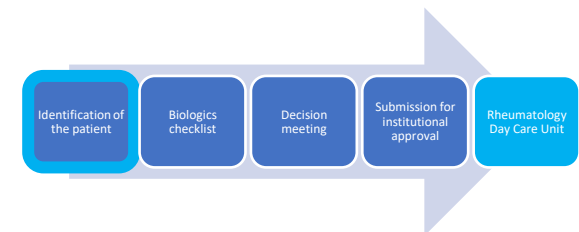
# **Vasodilatadores intravenosos**



## ILOPROST (I)

VENTAVIS

- Mecanismo: análogo da prostaciclina (vasodilatação / ação antiplaquetária)
- Indicações:
  - Úlceras digitais isquémicas
  - Dor isquémica devido ao fenómeno de Raynaud grave
  - Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger)



## ILOPROST (II)

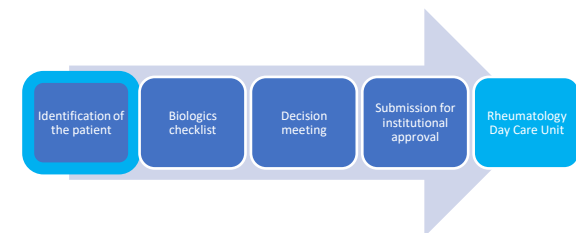
- Contra-indicações:

- Doença isquémica cardíaca grave

- Insuficiência cardíaca descompensada
- Evento cerebrovascular recente (<3 meses)

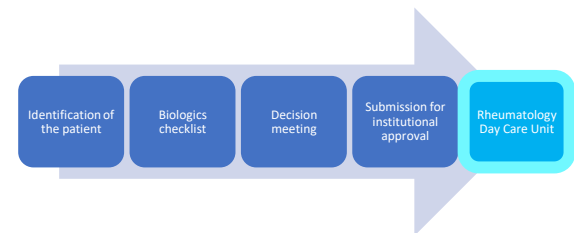
→ Verificado antes de cada infusão

- Hipertensão pulmonar devido a estenose / oclusão venosa



## ILOPROST (III)

- Principais efeitos adversos: dor de cabeça, hipotensão (**evitar medicamentos anti-hipertensivos no dia da perfusão**), vermelhidão, náusea, vômito, diarreia, dor nos membros ou nas costas



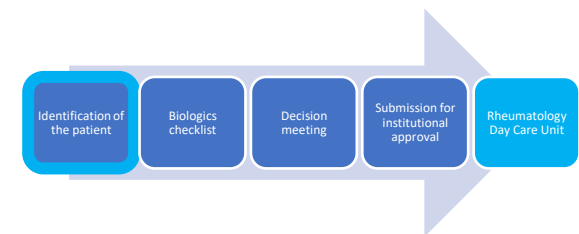
# **Imunoglobulina intravenosa**



## IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (I)

PRIVIGEN

- Mecanismo:
  - Substituição direta de imunoglobulinas ausentes (em doentes com imunodeficiência)
  - Ação imunomoduladora
- Indicações:
  - Imunodeficiência (primária ou secundária, ex: induzida por rituximab)
  - Doença de Kawasaki
  - Púrpura trombocitopênica idiopática

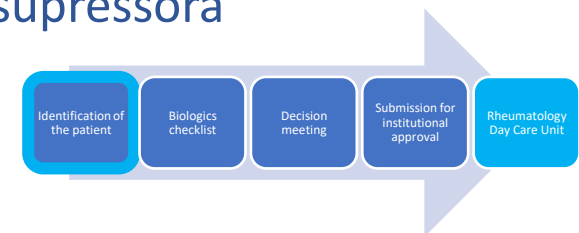






## IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (II)

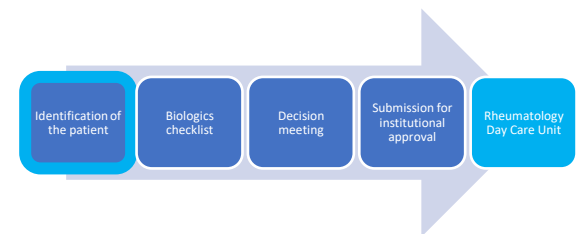
- Off-label:
  - Síndrome antifosfolípídica catastrófica
  - Miosite com envolvimento ventilatório / laríngeo / faríngeo
  - Envolvimento hematológico de doença reumática
  - Envolvimento neurológico da doença reumática
  - Doentes com doença reumática e contra-indicação à terapia imunossupressora
  - Doentes grávidas com doença reumática e contra-indicação para tratamentos alternativos





## IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (III)

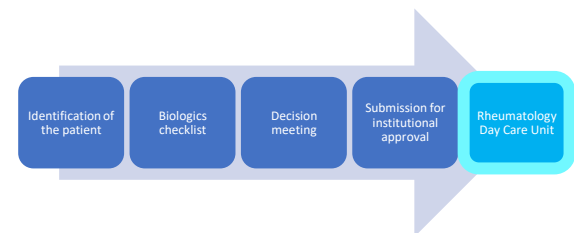
- Contra-indicação: Déficit de IgA com documentado **autoanticorpos anti-IgA**





## IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (II)

- Principais efeitos adversos: dor de cabeça, náuseas, vômitos, febre / calafrios, hipotensão / hipertensão, dor lombar, artralgia, reações de hipersensibilidade, palpitações, sonolência, dor no local da injeção, **resposta diminuída à vacinação**



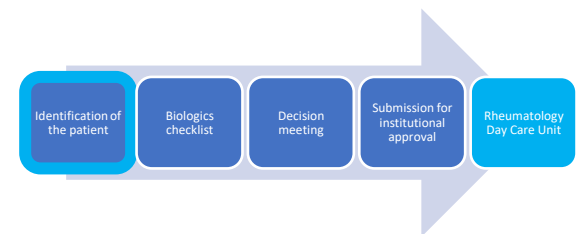
# Medicamentos anti-osteoporóticos



## TERIPARATIDE (I)

FORSTEO

- Mecanismo: Análogo de PTH (aumenta a massa óssea durante o **primeiros 18 meses**)
- Indicação: Osteoporose com alto risco de **vertebral** fraturas / outras fraturas que **não da anca**





## TERIPARATIDE (II)

- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação

- Disfunção renal grave (eTFG <30)

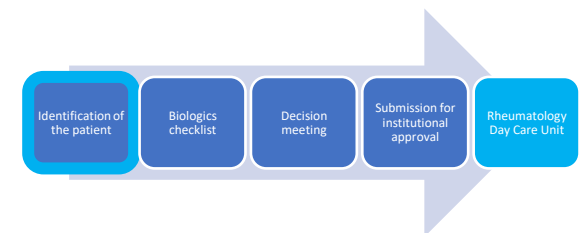
- **Hipercalcemia**

→ verificado antes de 1<sup>a</sup> administração

- Doença óssea metabólica diferente de OP / **níveis inexplicáveis de fosfatase alcalina**

- Neoplasia óssea / metástase

- Radioterapia de esqueleto prévia

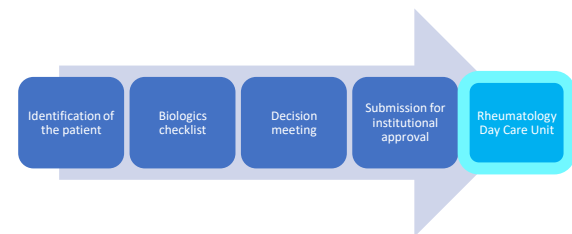




## TERIPARATIDE (I)

FORSTEO

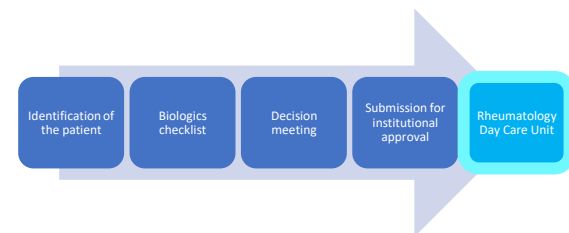
- Dosagem (RCM): 20 ug /**dia** (SC)
  - A suplementação simultânea de cálcio / vitamina D é altamente recomendada
  - Usar até 18 meses (RCM: 24 meses)
  - Só pode ser usado uma vez na vida
  - Outros medicamentos anti-osteoporóticos podem ser usados como terapia de manutenção





## TERIPARATIDE (II)

- Principais efeitos adversos: dor de cabeça, náusea / vômito, tontura, hipotensão / palpitações / síncope, astenia, dispneia, sudorese excessiva, **dor nos membros** (incluindo dor ciática), dor torácica, anemia, hipercolesterolemia, depressão



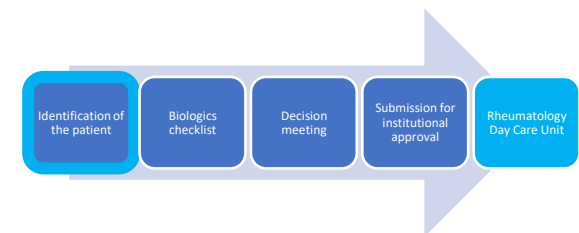




## ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (I)

ACLASTA

- Mecanismo: análogo de pirofosfato (**inibe a reabsorção óssea**)
- Indicações:
  - Osteoporose com alto risco de fratura
  - Doença de Paget





## ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (II)

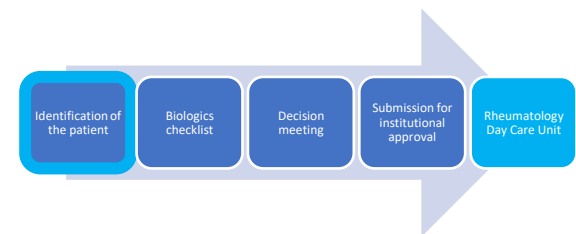
- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação

- TFGe < **35** mL / min

- Hipocalcemia

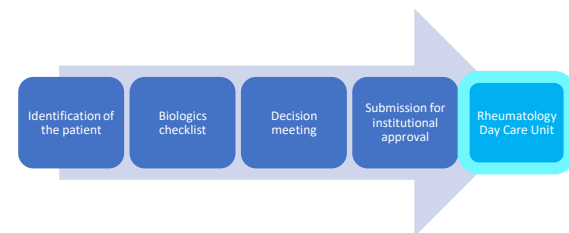
→ verificado antes de cada infusão





## ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (III)

- Principais efeitos adversos: **síndrome semelhante à gripe** incluindo febre e PCR elevada (deve fazer **hidratação oral pelas próximas 48h** e **paracetamol 1000 mg 8 / 8h** se houver sintomas), osteonecrose, hipocalcemia, fraturas atípicas

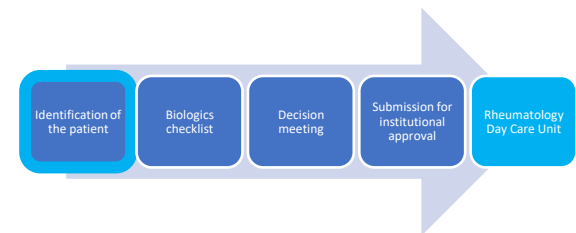




## DENOSUMAB (I)

PROLIA

- Mecanismo: anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga a RANKL, impedindo-o de ativar RANK (o seu receptor na superfície do osteoclasto)
- Indicações:
  - **Alto risco de fratura / osteoporose**
  - Homens com alto risco de fratura associado com alteração hormonal (tratamentos de neoplasia da próstata)
  - Alto risco de fratura associado com glucocorticoides





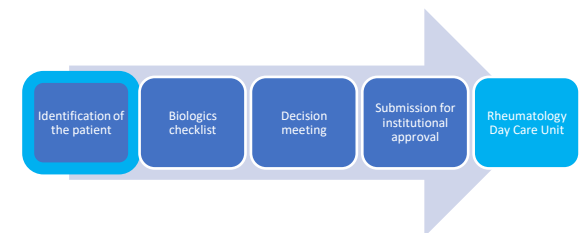
## DENOSUMAB (II)

- Contra-indicações:

- Hipocalcemia

→ verificado antes de cada administração

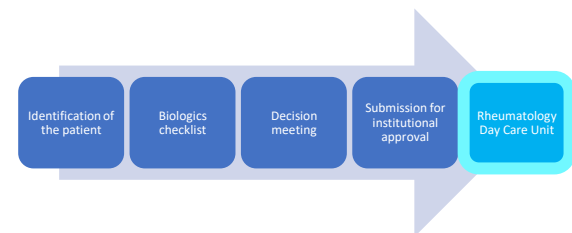
- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **5 meses** antes da gravidez)





## DENOSUMAB (III)

- Principais efeitos adversos: **infecções cutâneas** (e outras infecções), hipocalcemia, especialmente se DRC / tratamento atual com glicocorticoides, osteonecrose, fraturas atípicas, dor nos membros



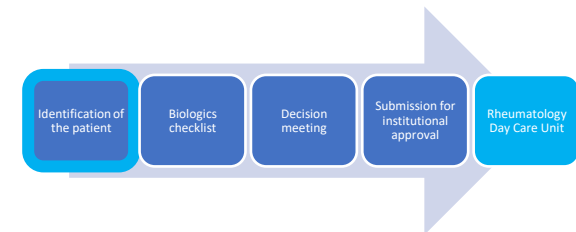
# **Imunossupressores e biológicos intravenosos**



## METILPREDNISOLONA (I)

## DEPOMEDROL

- Mecanismo: potente antiinflamatório, imunossupressor, efeitos antiproliferativos e vasoconstritores
- Off label (fase de indução):
  - Arterite de células gigantes
  - Vasculite com envolvimento renal
  - Lupus
  - Miosite
  - Poliartrite incapacitante







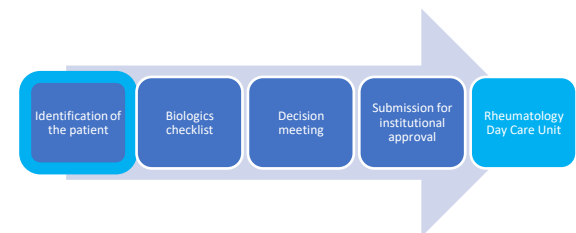
## METILPREDNISOLONA (II)

- Contra-indicações:

- Infecção sistémica ativa

verificado antes de cada administração

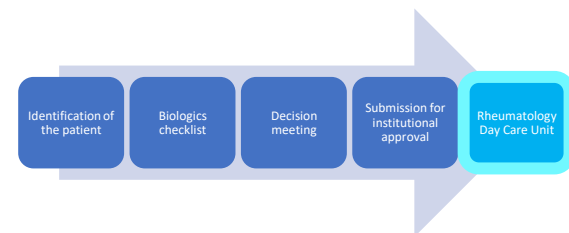
- Hipertensão arterial não controlada





## METILPREDNISOLONA (II)

- Principais efeitos adversos:
  - Psicose (**comum**), convulsões, redução da cicatrização do tecido, **aumento do risco de infecção**
  - Osteoporose, sarcopenia, síndrome de Cushing

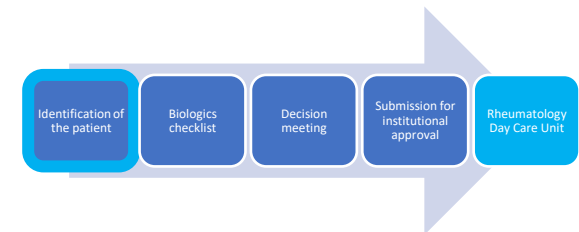




## CICLOFOSFAMIDA (I)

## CITOXAN

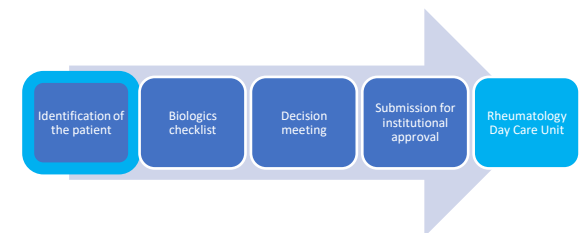
- Mecanismo: agente alquilante do tipo mostarda (potente droga antiproliferativa e imunossupressor)
- Indicação (RCM): «Doença autoimune progressiva» incluindo AR, AP, LES, ES, vasculite sistémica (por exemplo, Granulomatose com poliangiite), síndrome de Goodpasture, outros certos tipos de glomerulonefrite, anemia hemolítica autoimune





## CICLOFOSFAMIDA (II)

- Off label (fase de indução):
  - Lúpus eritematoso sistémico (com grave envolvimento de órgãos internos)
  - Esclerose sistémica (com envolvimento grave de órgãos internos)
  - Vasculite
  - Miosite
  - Amiloidose AL





## CICLOFOSFAMIDA (III)

- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **6 meses** antes da gravidez)

- Infecção ativa (especialmente ITU)

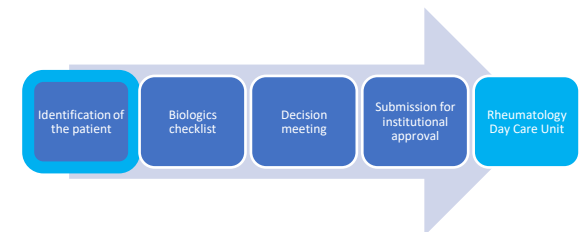
- **Neutropenia**/ aplasia medular

verificado antes de cada administração

- **Doença obstrutiva urinária**/ toxicidade urotelial anterior

- Radioterapia atual

- Tratamento atual com **alopurinol (mielotoxicidade)**

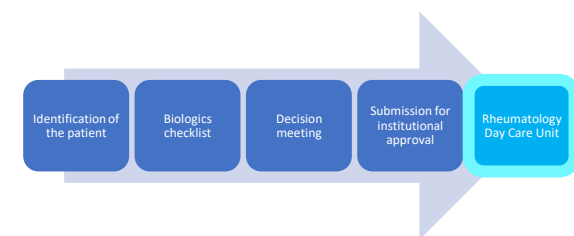




## CICLOFOSFAMIDA (IX)

- Principais efeitos adversos: **infertilidade** (em homens e mulheres)\*, **leucopenia**, **cistite hemorrágica**/ hematúria, infecção grave, herpes, náuseas, vômitos, queda de cabelo, erupção cutânea

\* A preservação de gametas pode ser solicitada

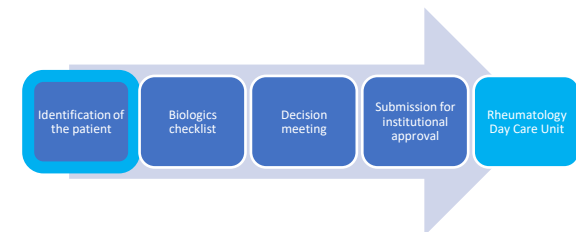




## INFLIXIMAB (I)

REMICADE

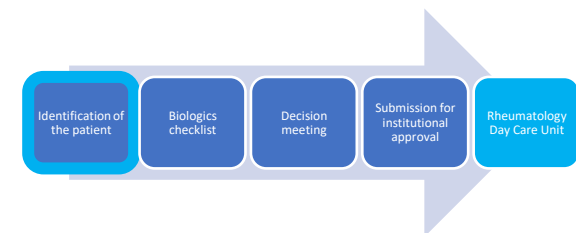
- Mecanismo: anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em combinação com metotrexato)
  - Espondilite anquilosante
  - Artrite psoriática
  - Psoríase
  - Doença inflamatória intestinal (DC e UC)





## INFLIXIMAB (II)

- Off-label:
  - Outra espondilartrite
  - Artrite idiopática juvenil
  - Doença de Still de início na idade adulta
  - Vasculite







## INFLIXIMAB (III)

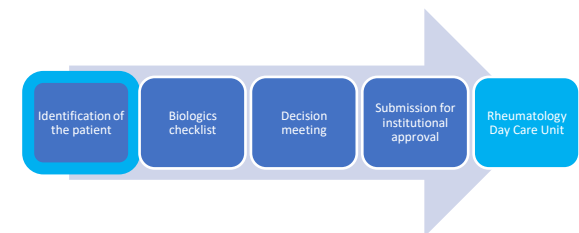
- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **6 meses** antes da gravidez)

- Infecção ativa
- **Neutropenia/** aplasia de medula óssea

verificado antes de cada administração

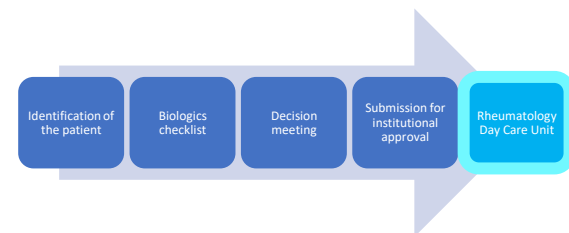
- Neoplasia ativa
- Insuficiência cardíaca (NYHA III-IV)





## INFLIXIMAB (III)

- Principais efeitos adversos: infecção, leucopenia, anemia, insuficiência cardíaca, reações do tipo lúpus, reações do tipo sarcóide, doença desmielinizante, aminotransferases elevadas, dor de cabeça, náuseas

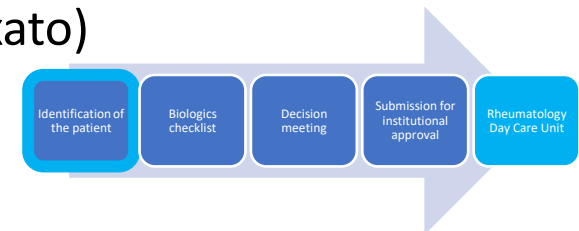




## ABATACEPT (I)

ORENCIA

- Mecanismo: proteína de fusão composto pela região Fc de IgG1 e o domínio extracelular de CTLA-4 (impede ativação das células T)
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em combinação com metotrexato)
  - Artrite psoriática
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular (em combinação com metotrexato)





## ABATACEPT (II)

- Off-label (manifestações articulares / musculares):
  - Esclerose sistémica
  - Miosite
- Contra-indicações:

• Infecção ativa

verificado antes de cada administração

• Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **14 semanas** antes da gravidez)

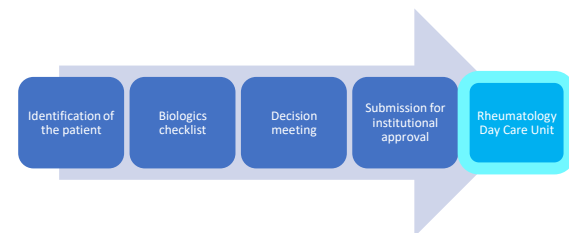
• Neoplasia ativa





## ABATACEPT (III)

- Principais efeitos adversos: infecção, hipertensão arterial, aminotransferases elevadas, dor de cabeça, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, úlceras orais

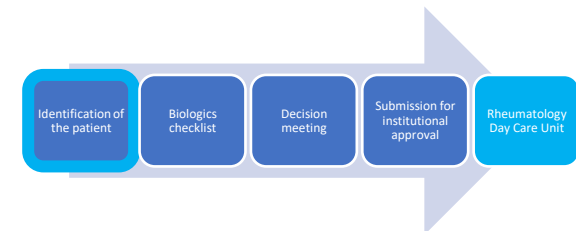




## TOCILIZUMAB (I)

## ROACTEMRA

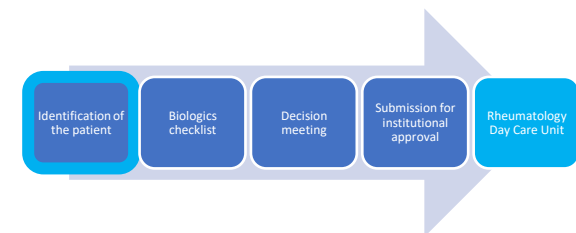
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-6
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular
  - Artrite idiopática juvenil sistémica
  - **Síndrome de libertação de citocinas**





## TOCILIZUMAB (II)

- Off-label:
  - Arterite de células gigantes (IV)
  - Arterite de Takayasu
  - Oftalmopatia de Graves
  - Doença de Castleman (tumor benigno raro de células B)
  - Infecção por SARS-CoV-2 (fase imunomediada)





## TOCILIZUMAB (III)

- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **3 meses** antes da gravidez)

- Neoplasia ativa

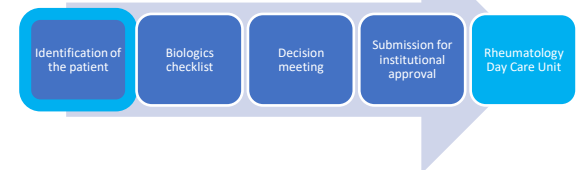
- Infecção ativa

- Neutropenia (<1000) \*

- Trombocitopenia (<100) \*

- Aminotransferases elevadas (> 3x SLN) \*

verificado antes de cada administração

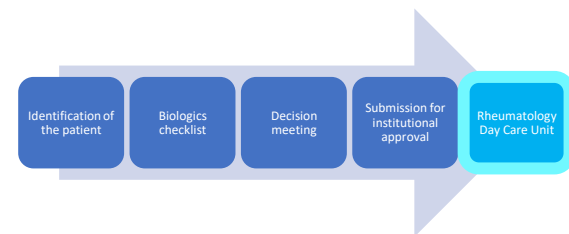






## TOCILIZUMAB (V)

- Principais efeitos adversos: infecção, **hepatotoxicidade**, **hiperlipidemia**, hipertensão arterial, neutropenia, trombocitopenia, edema, diverticulite complicada, síndrome desmielinizante, urticária, dor abdominal, cefaleia

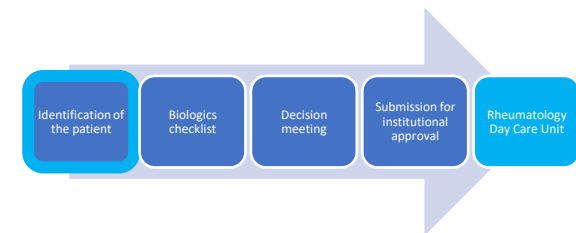




## RITUXIMAB (I)

MABTHERA

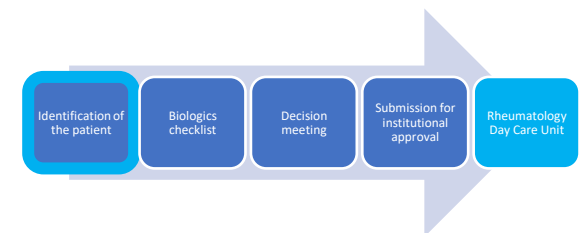
- Mecanismo: anticorpo monoclonal quimérico contra CD20, ativa a cascata apoptótica em linfócitos B





## RITUXIMAB (II)

- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
  - Granulomatose com poliangéite (em associação com profilaxia de *Pneumocystis jirovecii*)
  - Poliangéite microscópica (em associação com profilaxia de *Pneumocystis jirovecii*)
  - Linfoma não Hodgkin
  - Leucemia linfocítica crónica (LLC)
  - Pênfigo

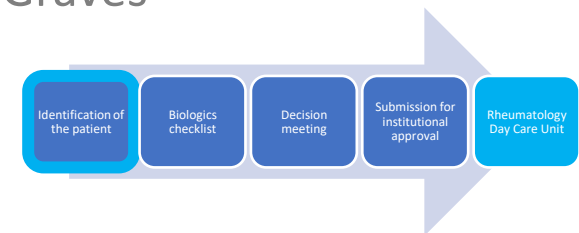




## RITUXIMAB (III)

- Off-label:
  - Lúpus eritematoso sistémico
  - Síndrome de Sjögren
  - Miosite
  - Vasculite crioglobulinêmica
  - Granulomatose eosinofílica com poliangiite
  - Doença relacionada a IgG4

- Púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica autoimune, aplasia eritrocitária pura
- Miastenia gravis, esclerose múltipla, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica
- Oftalmopatia de Graves
- ...





## RITUXIMAB (IV)

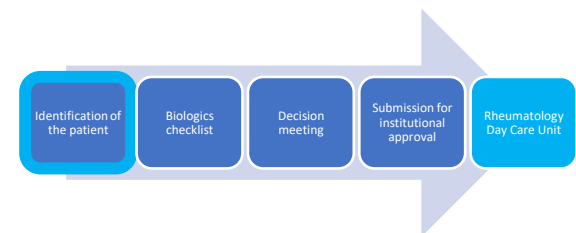
- Contra-indicações:

- Infecção ativa

→ verificado antes de cada administração

- Insuficiência cardíaca (NYHA IV)

- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **12 meses** antes da gravidez)





## RITUXIMAB (VI)

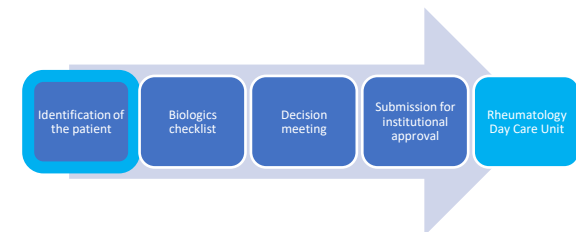
- Principais efeitos adversos: infecção, **reações alérgicas**, **hipogamaglobulinemia**, neutropenia, hipotensão (considerar interromper os medicamentos anti-hipertensores 12 horas antes da perfusão), complicações cardiovasculares, leucoencefalopatia multifocal progressiva (muito rara), reações cutâneas graves, hipercolesterolemia, sintomas gastrointestinais



## BELIMUMAB (I)

**BENLYSTA**

- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano que inibe o fator de ativação de células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLyS)
- Indicação: Lúpus eritematoso sistémico (ANA e dsDNA positivos, c3 ou c4 baixo)





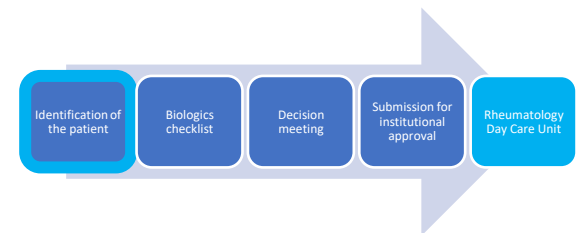
## BELIMUMAB (II)

- Contra-indicações:

- Infecção ativa

→ verificado antes de cada administração

- Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **4 meses** antes da gravidez)

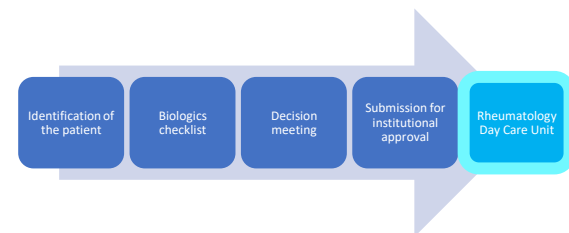






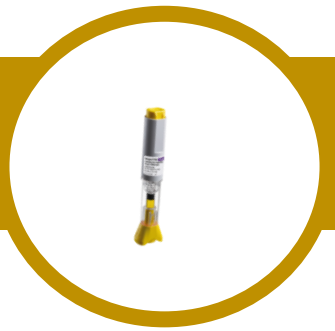
## BELIMUMAB (III)

- Principais efeitos adversos: **reações alérgicas**, febre, infecção, leucopenia, depressão, diarreia, dor nos membros, dor de cabeça



# **Imunossupressores e biológicos subcutâneos**

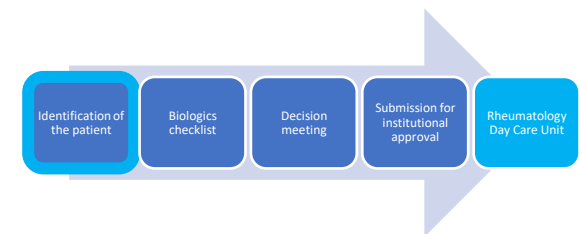
# Identificação do doente

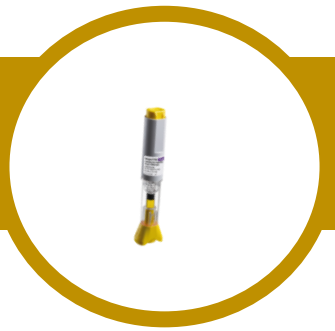


## ETANERCEPT (I)

ENBREL

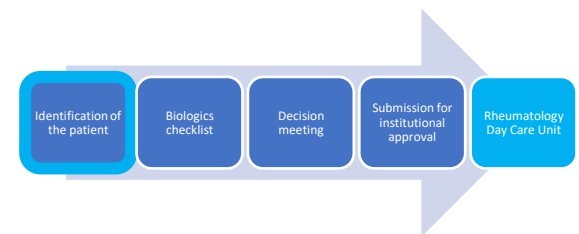
- Mecanismo: proteína de fusão (Receptor de TNF / a extremidade constante do anticorpo IgG1), atuando como um inibidor de TNF
- Indicações (1):
  - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
  - AIJ oligoarticular estendida
  - Artrite relacionada com entesite juvenil (ERA)

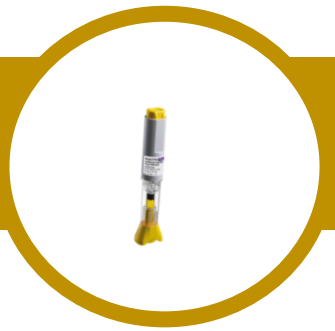




## ETANERCEPT (II)

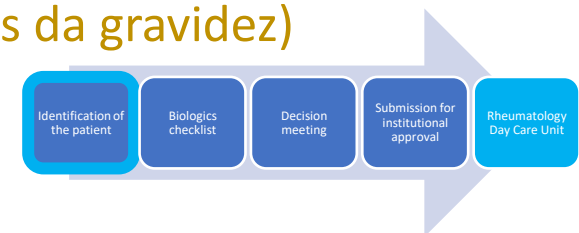
- Indicações (2):
  - Artrite psoriática (subtipo poliarticular simétrico)\*
  - Espondilartrite axial radiográfica
  - Espondilartrite axial não radiográfica
  - Psoríase

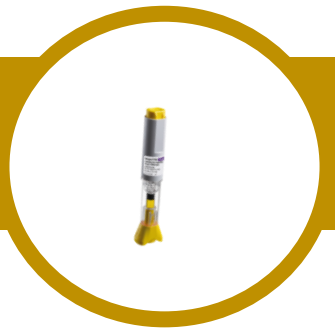




## ETANERCEPT (III)

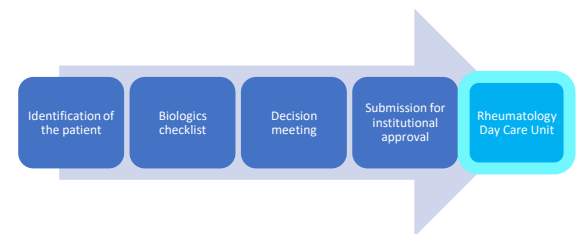
- Off label:
  - Doença de Behçet
  - Sarcoidose
  - Uveíte
- Contra-indicações:
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **16 semanas** antes da gravidez)
  - Infecção ativa

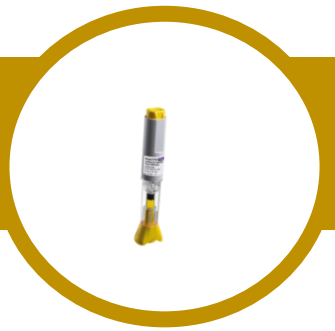




## ETANERCEPT (II)

- Principais efeitos adversos: Infecção, reações alérgicas, lúpus induzido por fármacos, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca (raro), hipoglicemia, febre, pancitopenia / anemia aplástica

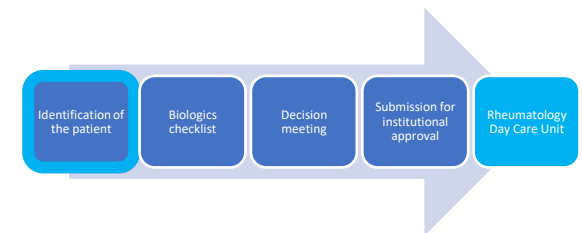


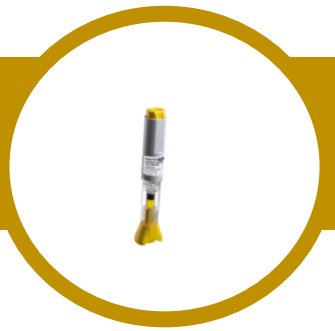


## ADALIMUMAB (I)

HUMIRA

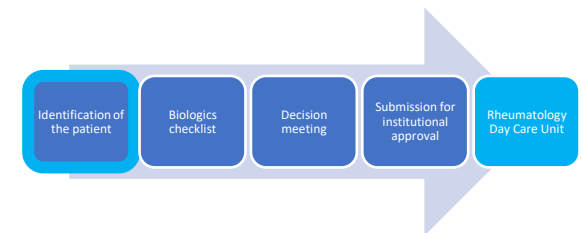
- Mecanismo: anticorpo monoclonal totalmente humano (liga-se e inibe TNF- $\alpha$ )
- Indicações (1):
  - Artrite reumatóide (em combinação com metotrexato)
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
  - Artrite relacionada com entesite juvenil (ERA)
  - Artrite psoriática
  - Espondilartrite axial radiográfica
  - Espondilartrite axial não radiográfica



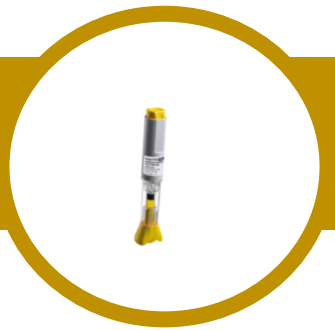


## ADALIMUMAB (II)

- Indicações (2):
  - Psoríase
  - Doença de crohn
  - Colite ulcerosa
  - Uveíte
  - Hidradenite supurativa

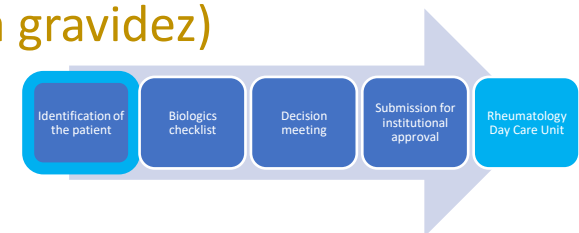






## ADALIMUMAB (III)

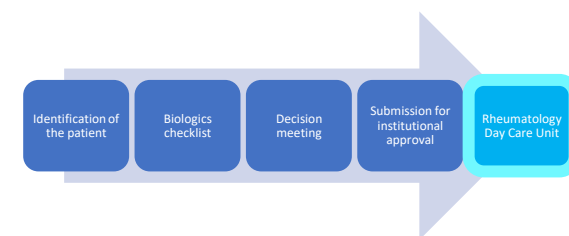
- Off label:
  - Doença de Behçet
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Insuficiência cardíaca (NYHA III - IV)
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **5 meses** antes da gravidez)

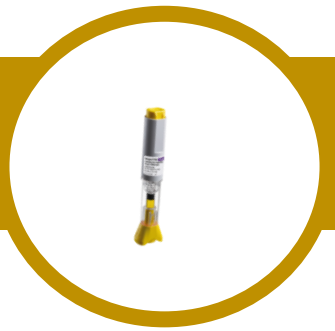




## ADALIMUMAB (IV)

- Principais efeitos adversos: Infecção, reações alérgicas, lúpus induzido por fármacos, insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, depressão, Síndrome de Stevens-Johnson, citopenia / leucocitose, hipertensão, hiperlipidemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalemia, dor de cabeça, dor / espasmos musculoesqueléticos, aminotransferases elevadas, dor abdominal, náuseas, vômitos, hematúria

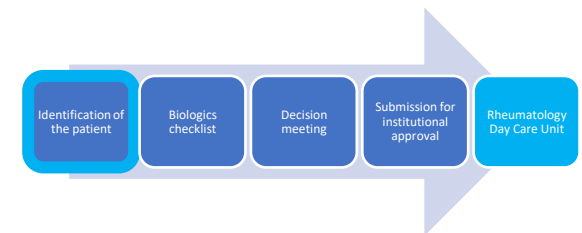


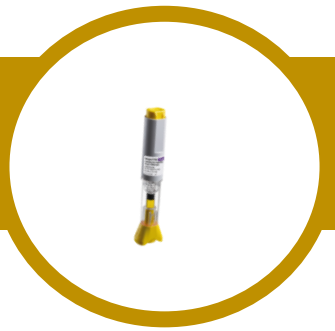


## CERTOLIZUMAB (I)

CIMZIA

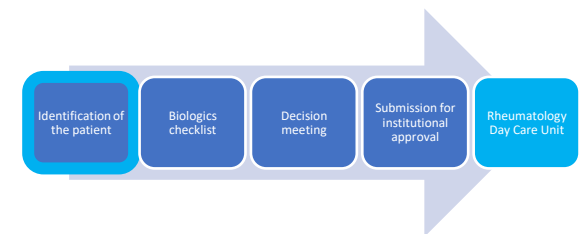
- Mecanismo: Fragmento Fab 'PEGuilado de um anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
  - Artrite psoriática (em associação com metotrexato)
  - Espondilartrite axial radiográfica
  - Espondilartrite axial não radiográfica
  - Psoríase

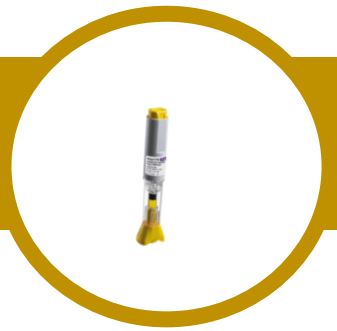




## CERTOLIZUMAB (II)

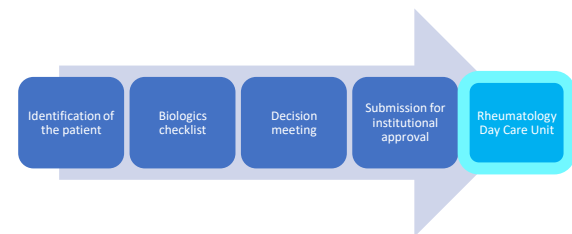
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Insuficiência cardíaca (NYHA III - IV)
- Aprovado na gravidez / amamentação



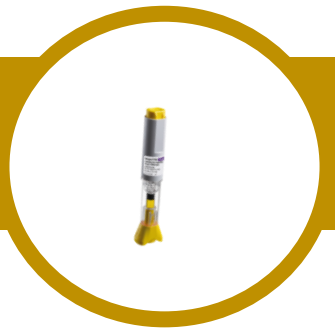


## CERTOLIZUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: Infecção, Reações alérgicas (**cuidado se alergia ao látex**), lúpus induzido por fármacos, insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, **alteração aPTT (sem verdadeiro déficit de coagulação)**, citopenia, hipertensão, neoplasia (raro), cefaleia, aminotransferases elevadas, náuseas, erupção cutânea, dor



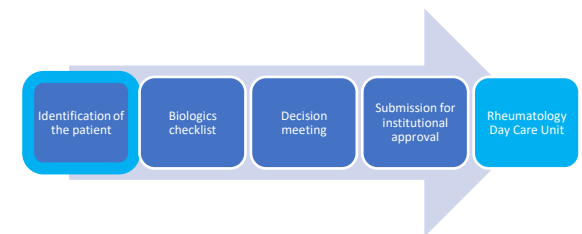
# Identificação do doente



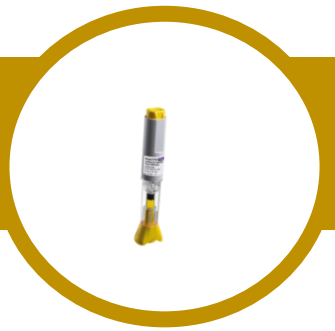
## GOLIMUMAB (I)

SIMPONI

- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano direcionado e inibindo TNF- $\alpha$
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
  - Artrite psoriática (GO-DACT)
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular
  - Espondilartrite axial radiográfica
  - Espondilartrite axial não radiográfica
  - Colite ulcerosa

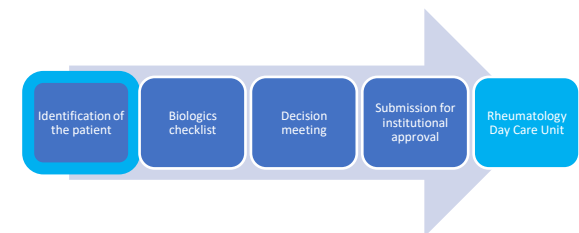


# Identificação do doente



## GOLIMUMAB (II)

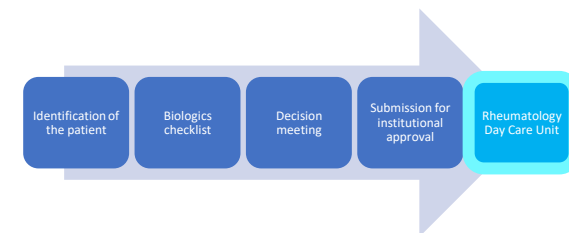
- Off label:
  - Uveíte (GO-VISION)
- Contra-indicações:
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **6 meses** antes da gravidez)
  - Infecção ativa
  - Insuficiência cardíaca (NYHA III - IV)



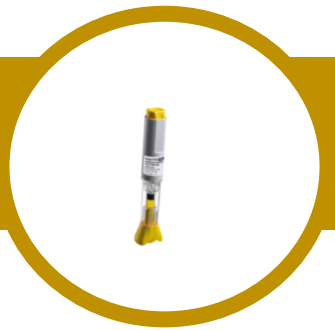


## GOLIMUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: Infecção, reações alérgicas (**cuidado se alergia ao látex**), lúpus induzido por fármacos, insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, depressão, **insônia**, citopenia, hipertensão, neoplasia (rara), dor de cabeça, **aminotransferases elevadas**, dor abdominal, náusea, dispepsia, reações na pele, **fraturas ósseas**



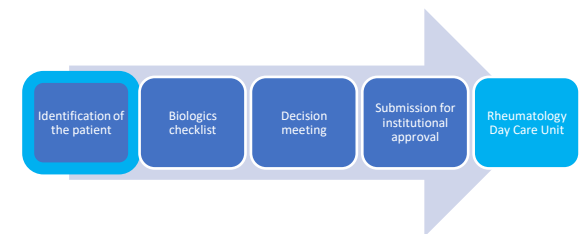


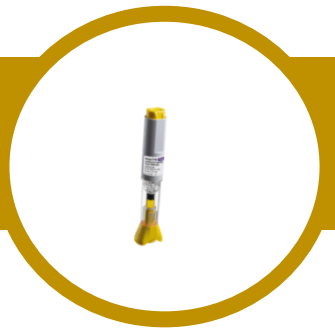


## SEKUKINUMAB (I)

COSENTYX

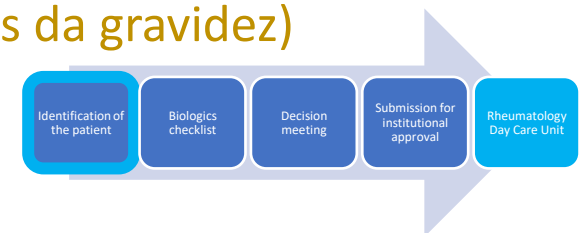
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano que se liga a e inibe IL-17A
- Indicações:
  - espondilartrite axial **radiográfica**
  - Artrite psoriática
  - Psoríase

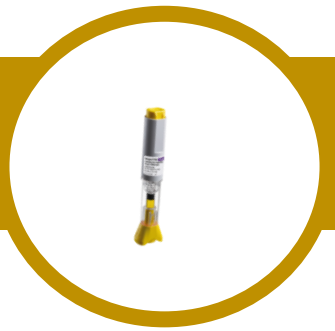




## SEKUKINUMAB (II)

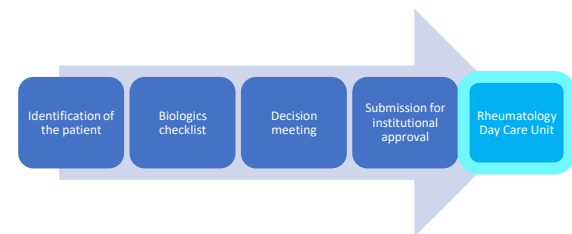
- Off label:
  - Artrite relacionada com entesite juvenil (ERA)
  - Espondilartrite axial não radiográfica
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **20 semanas** antes da gravidez)

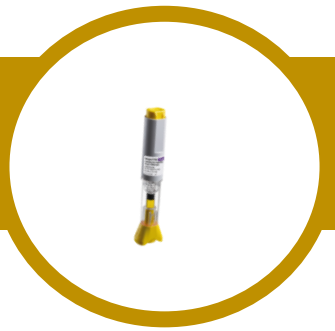




## SEKUKINUMAB (III)

- Principais efeitos adversos: infecção (baixo risco de tuberculose), exacerbação de doença inflamatória intestinal, diarreia, rinorreia

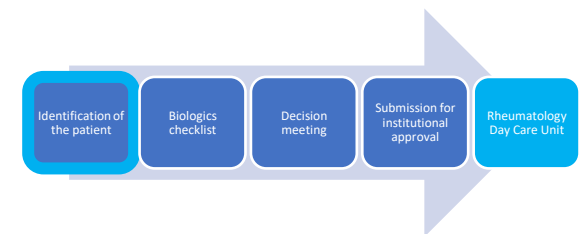


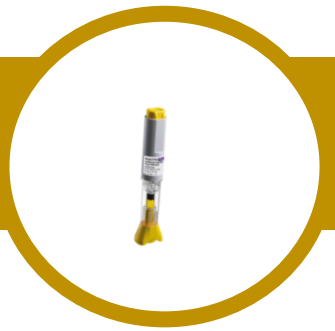


## USTEKINUMAB (I)

STELARA

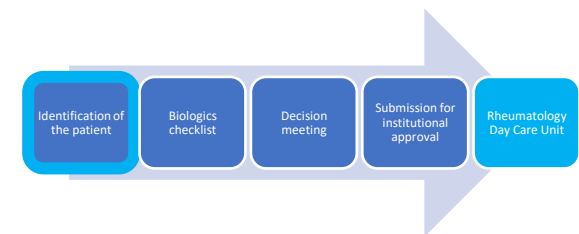
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano contra IL-12 e IL-23
- Indicações:
  - Artrite psoriática
  - Artrite psoriática juvenil
  - Psoríase
  - Doença de crohn
  - Colite ulcerosa





## USTEKINUMAB (II)

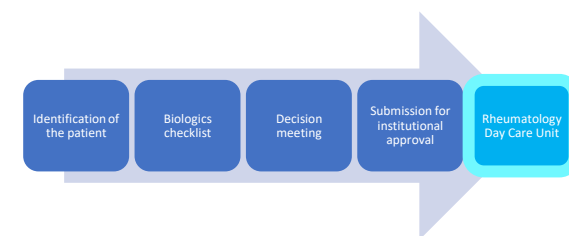
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **15 semanas** antes da gravidez)

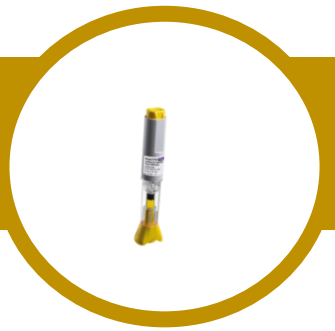




## USTEKINUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: infecção (**principalmente respiratório**, incluindo tuberculose), **reações alérgicas graves** (cuidado se alergia ao látex), **psoríase eritrodérmica**/ dermatite esfoliativa, diarreia, náusea, vômito

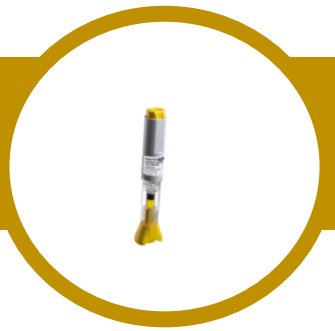




## ANAKINRA (I)

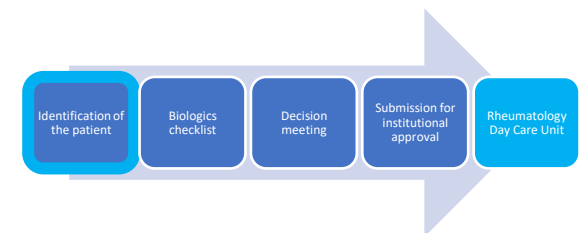
KINERET

- Mecanismo: antagonista do receptor de IL-1 humano
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
  - Doença de Still de início na idade adulta
  - Artrite idiopática juvenil sistémica
  - Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), incluindo a síndrome de Muckle-Wells (MWS), doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), e síndrome autoinflamatória familiar pelo frio (FCAS)

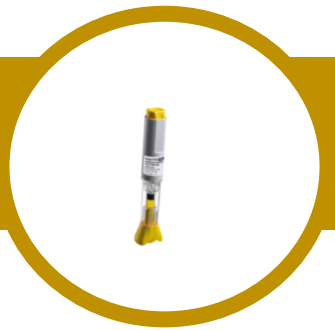


## ANAKINRA (II)

- Off label:
  - Crises agudas de doenças de deposição de cristais
  - Síndrome de Schnitzler (e outras síndromes autoinflamatórias)
  - Síndrome de ativação macrofágica (e, eventualmente, outros subtipos de tempestades de citocinas)
  - Infecção por SARS-CoV-2?

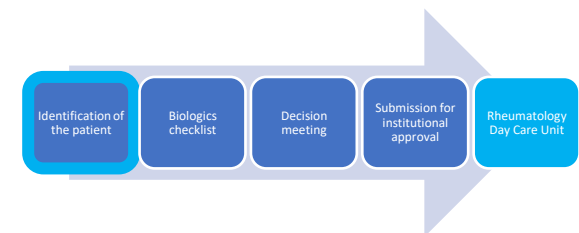


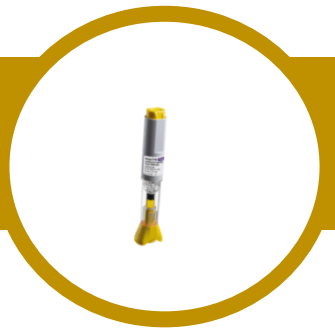




## ANAKINRA (III)

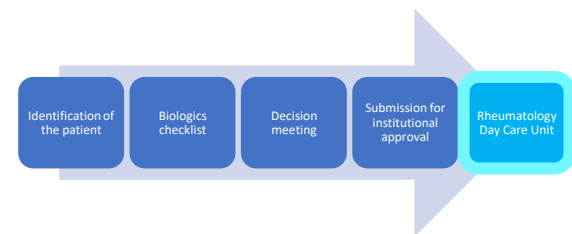
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa (**pode ser usado com cautela se síndrome de ativação macrofágica**)
  - Gravidez / amamentação (dados não disponíveis sobre quando interromper)
  - **Contagem de neutrófilos <1.500**

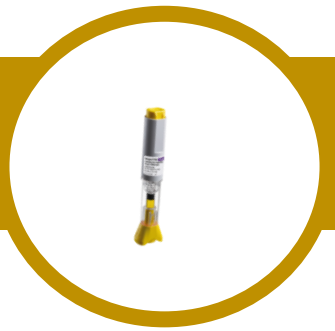




## ANAKINRA (IV)

- Principais efeitos adversos: Reações alérgicas, aminotransferases elevadas, neutropenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia, hipertensão pulmonar, proteinose alveolar, doença pulmonar intersticial, dor de cabeça

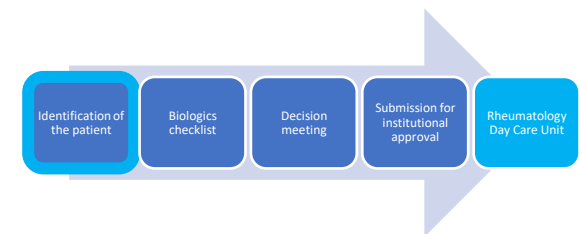




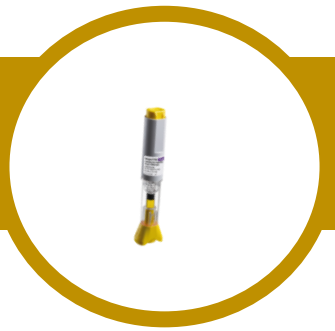
## CANAKINUMAB (I)

ILARIS

- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano direcionado para IL-1 beta
- Indicações (1):
  - Gota
  - Doença de Still de início na idade adulta
  - Artrite idiopática juvenil sistémica
  - **Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS)**

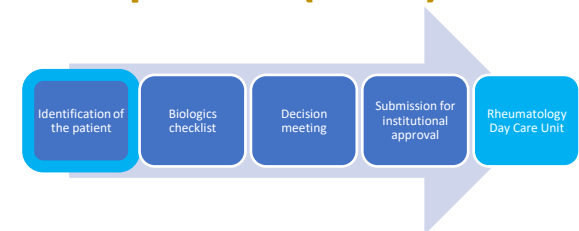


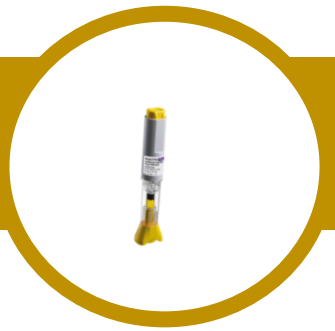
# Identificação do doente



## CANAKINUMAB (II)

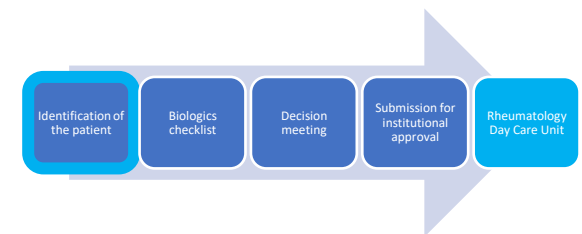
- Indicações (2):
  - Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), incluindo a síndrome de Muckle-Wells (MWS), doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), síndrome autoinflamatória do frio familiar (FCAS) e urticária familiar ao frio (UFC)
  - **Febre mediterrânica familiar (FMF)**
  - **Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD)**





## CANAKINUMAB (III)

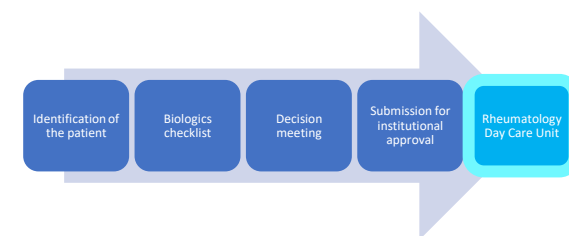
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **3 meses** antes da gravidez)
  - **Contagem de neutrófilos <1500**
  - **Leucopenia**



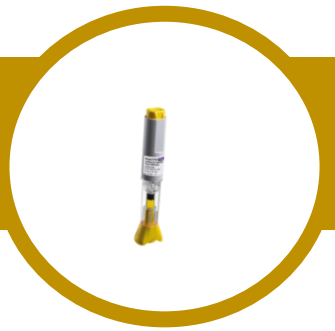


## CANAKINUMAB (IV)

- Principais efeitos adversos: infecção, leucopenia / **neutropenia**, **elevações de aminotransferases e bilirrubina assintomáticas**, tontura, dor abdominal, astenia, **artralgia** (apenas em sJIA), mialgia, **proteinúria**, **TFGe diminuído**



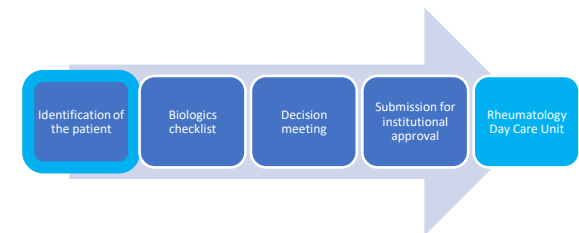
# Identificação do doente

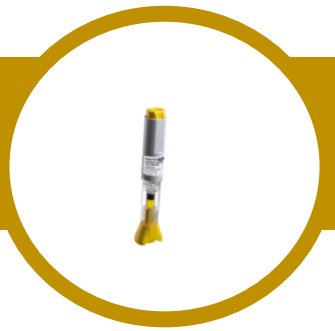


## MEPOLIZUMAB (I)

NUCALA

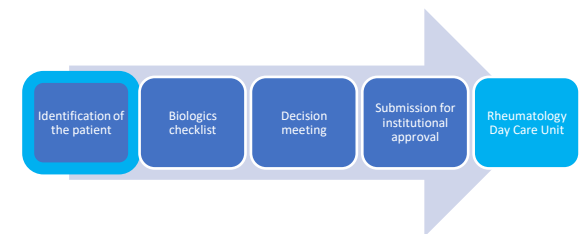
- Mecanismo: o anticorpo monoclonal humanizado reconhece e bloqueia IL-5
- Indicação: asma eosinofílica grave
- Off label:
  - Granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss)
  - Miosite eosinofílica
  - Síndrome hipereosinofílica (HES)



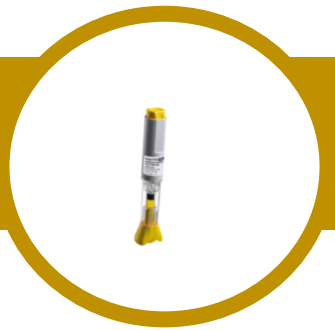


## MEPOLIZUMAB (II)

- Contra-indicações:
  - Infeção **parasitária** ativa
  - Gravidez / amamentação (dados não disponíveis sobre quando interromper)

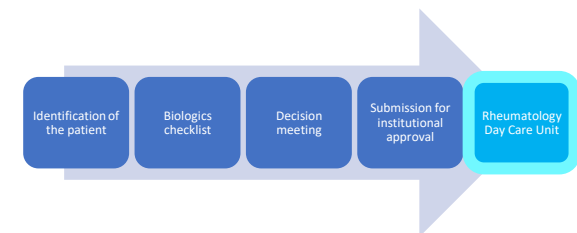






## MEPOLIZUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: infecções (**principalmente parasita**), **reações alérgicas (incluindo terapia de longo prazo)**, obstrução nasal, dor de cabeça, dor lombar, dor abdominal



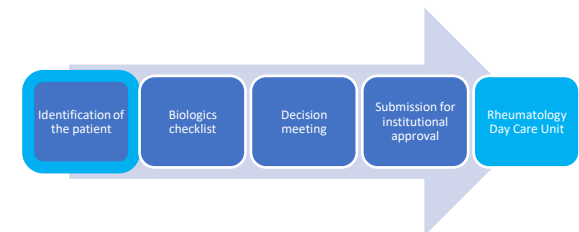
# Inibidores da JAK



## BARICITINIB (I)

## OLUMIANT

- Mecanismo: inibidor da Janus quinase (JAK), bloqueando os subtipos **JAK1 e JAK2**
- Indicação: artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
- Off label:
  - Artrite idiopática juvenil poliarticular
  - Lúpus eritematoso sistémico (4 estudos em andamento)
  - Alopecia areata
  - Infecção por SARS-CoV-2?

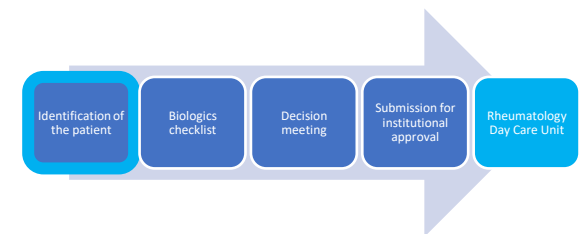


# Identificação do doente



## BARICITINIB (II)

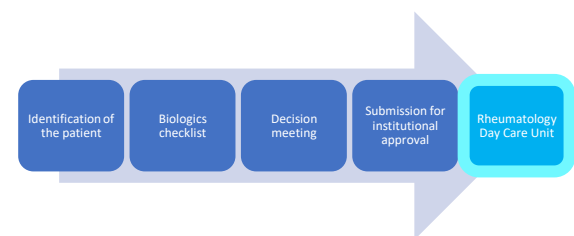
- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **1 semana** antes da gravidez)
  - **Neutropenia <1.000**
  - **Linfopenia <500**
  - **Hb <8**
  - Associação com **leflunomida** (provável interação farmacocinética)
  - Associação com azatioprina, ciclosporina e tacrolimus não estudada





## BARICITINIB (III)

- Principais efeitos adversos: infecção (principalmente **herpes zoster** - interromper o baricitinib até a resolução da infecção), **neutropenia**, **linfopenia**, **anemia**, trombocitose, **hiperlipidemia**, aminotransferases elevadas, **trombose venosa profunda** e **tromboembolismo pulmonar**, **teratogenicidade**, náusea, erupção na pele

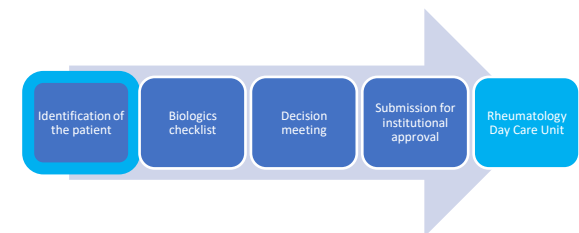




## TOFACITINIB (I)

XELJANZ

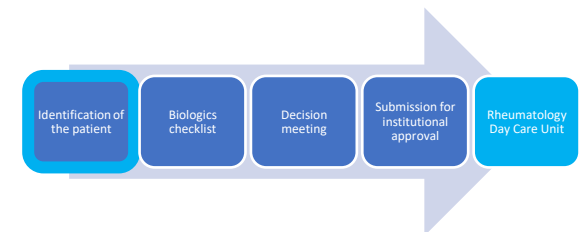
- Mecanismo: inibidor da Janus quinase (JAK), bloqueando os subtipos **JAK1 e JAK3**
- Indicações:
  - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
  - Artrite psoriática (em combinação com metotrexato) \*
  - Colite ulcerosa





## TOFACITINIB (II)

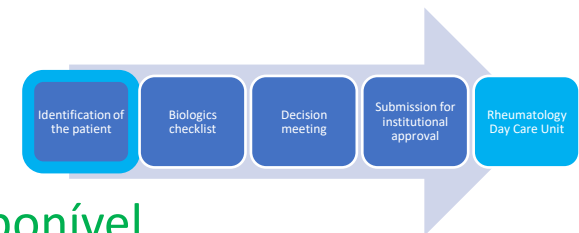
- Off label:
  - Espondilartrite axial
  - Psoríase
  - Alopecia areata
  - Infecção por SARS-CoV-2?
- **> 200 ensaios clínicos em andamento**





## TOFACITINIB (III)

- Contra-indicações:
  - Infecção ativa
  - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **4 semanas** antes da gravidez)
  - **Doença hepática crónica grave**
  - **Neutropenia <1000**
  - **Linfopenia <750**
  - **Hb <9**



Em doentes **com mais de 65 anos**, use apenas se for a única opção disponível





## TOFACITINIB (III)

- Principais efeitos adversos: infecção, **linfopenia**, **neutropenia**, **anemia**, **hiperlipidemia**, **trombose venosa profunda** e **tromboembolismo pulmonar** (dependente da dose, principalmente com doses não utilizadas em Reumatologia), **elevação de aminotransferases**, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, erupção cutânea, **CK elevada**, febre, edema, cansaço