

Saiba mais sobre...

# FÁRMACOS BIOTECNO- LÓGICOS

*Catarina Ambrósio  
Anabela Barcelos*



**Hospital Infante D. Pedro**

Hospital Infante D. Pedro E.P.E.  
Avenida Artur Ravara  
3814-501 Aveiro  
Telefone: (+351) 234 378 300  
Fax: (+351) 234 378 395

Serviço de Reumatologia

Patrocínio Científico



Apoio





# ÍNDICE

Introdução	4
O que são e quais são os fármacos biotecnológicos disponíveis?	5
Para que doenças estão indicados?	6
Tratamentos dentários e cirurgias programadas?	7
Intercorrências infecciosas e vacinação	8
Gravidez, amamentação e contraceção	9
Efeitos adversos	10
Bibliografia	11
Consultas de Reumatologia em Portugal	12

# 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 veio revolucionar, não só o prognóstico destes doentes, como reforçar a necessidade de uma intervenção precoce, com o objectivo final da remissão da doença.

Este guia é pois uma tentativa de apresentar essas opções terapêuticas aos colegas de Medicina Geral e Familiar, já que são eles a maior porta de entrada de doentes reumatológicos na Consulta de Reumatologia, e deles depende muitas vezes o olhar atento que permite um diagnóstico precoce, à custa de uma referênciação célere.

O médico de família tem ainda um papel essencial e é um pilar importante 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.

A realização deste guia assentou na necessidade de aproximação das especialidades de Reumatologia e Medicina Geral e Familiar, com a divulgação desta informação que achamos fundamental, a bem do doente que partilhamos.

*Catarina Ambrósio*

# O QUE SÃO E QUAIS SÃO OS FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS DISPONÍVEIS?

São fármacos que actuam a nível molecular, bloqueando a cascata imunológica através da acção 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 receptores solúveis (terminando em -cept).

## ANTAGONISTAS DO TNF-ALFA

- Adalimumab (40mg s.c. de 15/15 dias)
- Etanercept (50 mg s.c. 1 vez/semana)
- Golimumab (50 mg s.c. 1 vez / mês)
- Infliximab (3-5 mg/kg i.v. de 6/6 ou 8/8 semanas)
- Certolizumab (200 mg s.c. 1 vez de 15/15 dias)

## ANTAGONISTAS DA IL-6

- Tocilizumab (8 mg/kg i.v. de 4/4 semanas)

## DEPLETORES DE CÉLULAS B

- Rituximab (1g i.v., duas administrações com 15 dias de intervalo)

## INIBIDORES DE MOLÉCULAS DE CO-ESTIMULAÇÃO

- Abatacept (500-1000mg i.v. de 4/4 semanas)

# PARA QUE DOENÇAS ESTÃO INDICADOS?

## Adalimumab

- Artrite reumatóide, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil: intolerância ou resposta inadequada a DMARD's (fármacos modificadores de actividade da doença)
- Espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase em placas: resposta inadequada à terapêutica convencional

## Etanercept

- Artrite reumatóide, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil: intolerância ou resposta inadequada a DMARD's
- Espondilite anquilosante e psoríase em placas: resposta inadequada à terapêutica convencional

## Golimumab

- Artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante: intolerância ou resposta inadequada a DMARD's ou anti-TNF alfa

## Infliximab

- Artrite reumatóide, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil: quando há intolerância ou resposta inadequada a DMARD's
- Espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerosa e psoríase em placas: resposta inadequada à terapêutica convencional

## Certolizumab

- Artrite reumatóide: em doentes com falência prévia a DMARD's

## Tocilizumab

- Artrite reumatóide: em doentes com falência prévia a DMARD's ou inibidor do TNF alfa

## Rituximab

- Artrite reumatóide: em doentes com falência prévia a inibidor do TNF alfa

## Abatacept

- Artrite reumatóide: em doentes com falência prévia a DMARD ou inibidor do TNF alfa

# TRATAMENTOS DENTÁRIOS E CIRURGIAS PROGRAMADAS

## TRATAMENTOS DENTÁRIOS

Antes de se iniciar um fármaco biotecnológico, deve ser verificado o estado de higiene oral do doente para detecção de eventuais cáries dentárias. Quando estas são detectadas, 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 com eventual antibioterapia profilática.
- Para a realização de extracções dentárias e perante a presença de abscessos dentários: suspender o fármaco biotecnológico e instituir antibioterapia.
- Para colocação de implantes dentários: sem necessidade de suspensão do fármaco biotecnológico sugerindo-se vigilância de complicações.

## CIRURGIAS PROGRAMADAS

A terapêutica biotecnológica deve ser suspensa, sempre que possível, antes da realização de uma cirurgia.

O tempo mínimo de suspensão do fármaco previamente à realização de uma cirurgia programada é de:

- 4 semanas para o infliximab e adalimumab\*
- 2 semanas para o etanercept
- 8 semanas para o abatacept
- 24 semanas para o rituximab

Não existe informação disponível sobre o tocilizumab, golimumab ou certolizumab.

Perante uma cirurgia de urgência, deve ser assumido um elevado risco infeccioso.

\* De acordo com: Guia prático de utilização de terapêuticas biotecnológicas na artrite reumatóide Acta Reumatol Port. 2009;34:395-399

# INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS E VACINAÇÃO

## INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS

O risco de infecção está aumentado nestes doentes pelo estado de imunossupressão induzido por estes fármacos. Assim, é mandatória uma vigilância de sinais de alarme para possíveis intercorrências infecciosas, nomeadamente a presença de febre, tosse, expectoração, queixas urinárias, etc. O doente deve ser alertado para este facto para que possa contactar os seus médicos assistentes.

Assim, sugere-se:

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

## VACINAÇÃO

A administração de vacinas vivas (BCG, febre amarela, varicela, polio oral e sarampo-papeira-rubéola) está contra-indicada nos doentes sob terapêutica biotecnológica.

As vacinas inactivadas podem ser administradas.

Estes doentes devem ainda fazer, anualmente, a vacina da gripe (sazonal e, se necessário, pandémica). Sugere-se ainda a realização da vacina pneumocócica de 5 em 5 anos.

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



# GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO E CONTRACEPÇÃO

## GRAVIDEZ

Os fármacos biotecnológicos estão contra-indicados 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:

- 20 semanas para o adalimumab
- 8 semanas para o infliximab e adalimumab
- 3 semanas para o etanercept
- 14 semanas para o abatacept
- 26 semanas para o tocilizumab
- 21 semanas para o certolizumab
- 26 semanas para o golimumab
- 12 meses para o rituximab

## AMAMENTAÇÃO

A amamentação está contra-indicada pois há passagem da substância activa para o leite materno.

## CONTRACEPÇÃO

Pelo que já foi exposto anteriormente, uma contracepção eficaz é requerida durante o tratamento com fármacos biotecnológicos.

Não há necessidade de descontinuação deste tipo de terapêutica nos homens que desejam 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:

- Reacção local no local de administração
- Reacção à infusão (aguda ou retardada)
- Citopenias
- 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 com-parativamente à população em geral embora os casos registados reporta-rem a doentes mais graves, com um risco de base para linfomas superior)
- Foram ainda relatados alguns casos de doença desmielinizante (leucoencefalopatia multifocal progressiva)

## BIBLIOGRAFIA

1. Resumos das características dos medicamentos: Remicade®, Embrel®, Humira®, Simponi®, Orência®, Roactemra®, Mabtera® e Cimzia®.
2. Portuguese guidelines for the use of biological agents in Rheumatoid Arthritis—March 2010 update. *Acta Reumatol Port.* 2010;35:95-8
3. Guia prático de utilização de terapêuticas biotecnológicas na artrite reumatóide *Acta Reumatol Port.* 2009;34:395-399
4. Bernard Combe, Progress and Promise: 15-17 Março 2007 Munique
5. CRI—Club Rheumatism et Inflammation, Société Française de Rhumatologie. Recomendações práticas para o uso de antagonistas do factor de necrose tumoral e para o uso de rituximab.

# CONSULTAS 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 Bertiandos,  
4990-041 Ponte de Lima  
Tel: (+351) 258 909 500 Fax: (+351) 258 909 501/2

## **Hospital de S. Marcos**

Largo Carlos Amarante  
4701-965 Braga  
Tel: (+351) 253 209 000 Fax: (+351) 253 613 334

## **Hospital de S. João, E.P.E.**

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

## **Hospital Militar Regional nº 1 do Porto**

Avenida da Boavista  
4150-113 Porto  
Tel: (+351) 226 063 011 Fax: (+351) 226 065 517

## **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

**Hospital Infante D. Pedro, E.P.E.**

Avenida Artur Ravara  
3814-501 Aveiro  
Tel: (+351) 234 378 300 Fax: (+351) 234 378 395

**Hospital de S. Teotónio**

Avenida Rei D. Duarte  
3504-509 Viseu  
Tel: (+351) 232 420 500 Fax: (+351) 232 420 591

**Hospital Sousa Martins**

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

**Hospitais da Universidade de Coimbra E.P.E.**

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

**Centro Hospitalar Cova da Beira E.P.E.**

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

### **Centro Hospitalar Caldas da Rainha**

Rua Diário de Notícias

2500-176 Caldas da Rainha

Tel: (+351) 262 830 300 Fax: (+351) 262 880 579

### **Centro Hospitalar Nossa Senhora da Graça**

Avenida Maria Lurdes de Mello e Castro

2304-909 Tomar

Tel: (+351) 249 320 100 Fax: (+351) 249 320 122

### **Hospital Garcia de Horta, E.P.E.**

Alameda Dr. Torrado da Silva

2800 Almada

Tel: (+351) 212 727 355 Fax: (+351) 212 957 004

### **Hospital Egas Moniz**

Rua da Junqueira, 126

1349-019 Lisboa

Tel: (+351) 210 432 508

### **Hospital Santa Maria**

Rua Prof. Egas Moniz

1700 Lisboa

Tel: (+351) 217 931 339

### **Hospital Militar Principal**

Praça da Estrela

1200 Lisboa

Tel: (+351) 213 947 698 Fax: (+351) 213 963 238

**Instituto Português de Reumatologia**

Rua da Beneficência, 7

1050 Lisboa

Tel: (+351) 217 980 200 Fax: (+351) 217 970 210

**Hospital da Marinha**

Campo de Santa Clara

1100 Lisboa

Tel: (+351) 217 840 800

**Hospital do Espírito Santo**

Largo Senhor da Pobreza

7000-811 Évora

Tel: (+351) 266 740 100 Fax: (+351) 266 740 126

**Hospital de Faro, E.P.E.**

Rua Leão Penedo

8000-386 Faro

Tel: (+351) 289 891 100 Fax: (+351) 289 891 159

**Hospital do Divino Espírito Santo**

Praça 5 de Outubro

9500 Ponta Delgada

Tel: (+351) 296 203 000

**Centro Hospitalar do Funchal**

Av. Luís de Camões

9000 Funchal

Tel: (+351) 291 705 600 Fax: (+351) 291 743 783

O conteúdo desta publicação é da inteira responsabilidade dos seus autores.

#### **Apoio**

##### **Abbott Laboratórios, Lda.**

Estrada de Alfragide, 67 Alfrapark - Edifício D  
2610-008 Amadora Telf. 21 472 71 00 | Fax. 21 471 44 82  
Contribuinte e Matrícula na Conservatória do Reg. Com.  
da Amadora nº 500 006 148 | Capital Social 7.386.850€