



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

## Terapia medicamentosa

Versão de 2016

### Introdução

Esta secção fornece informações sobre terapias medicamentosas que são utilizadas frequentemente para tratar doenças reumáticas pediátricas. Cada secção está dividida em 4 partes principais.

### Descrição

Esta secção fornece uma introdução geral aos medicamento com o seu mecanismo de ação e os efeitos secundários esperados.

### Dosagem/modos de administração

Esta secção fornece a dose do medicamento, geralmente em mg/kg/dia ou mg por área de superfície corporal (metros quadrados), assim como informações sobre o modo de administração (por exemplo, comprimidos, injeções, perfusões).

### Efeitos secundários

Esta secção fornece informações sobre os efeitos secundários mais amplamente conhecidos.

### Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas

Esta secção final fornece a lista das doenças reumáticas pediátricas para as quais o medicamento é indicado. Indicação significa que o medicamento foi estudado especificamente em crianças, e que as autoridades regulamentares, como a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency) (EMA) ou a Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação (Food and Drug Administration) (FDA) dos Estados Unidos e outras permitem a sua utilização em crianças. Em determinados casos, o seu médico pode decidir prescrever um medicamento, mesmo que não se encontre disponível uma autorização específica.

### Legislação pediátrica, sobre a utilização de medicamentos

---

## **indicados e sem indicação e futuras possibilidades terapêuticas**

Até há 15 anos atrás, todos os medicamentos utilizados para tratar as AIJs e muitas outras doenças pediátricas não tinham sido devidamente estudados em crianças. Isto significa que os médicos estavam a receitar medicamentos com base na sua experiência pessoal ou em estudos realizados em doentes adultos.

Na verdade, no passado, a realização de ensaios clínicos em reumatologia pediátrica era difícil, principalmente devido à falta de financiamento para estudos em crianças e à falta de interesse das empresas farmacêuticas no pequeno e não-gratificante mercado pediátrico. Há alguns anos a situação mudou drasticamente devido à introdução do Best Pharmaceuticals for Children Act (Decreto-lei dos Melhores Medicamentos Para Crianças) nos EUA e de legislação específica para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos (Regulamento Pediátrico) na União Europeia (UE). Estas iniciativas forçaram essencialmente as empresas farmacêuticas a estudar também os medicamentos nas crianças.

As iniciativas dos EUA e da UE, juntamente com 2 grandes redes, a Paediatric Rheumatology International Trials Organisation - Organização Internacional de Ensaio Clínicos em Reumatologia Pediátrica (PRINTO em [www.printo.it](http://www.printo.it)), que reúne mais de 50 países em todo o mundo e o Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (Grupo Colaborativo de Estudo da Reumatologia Pediátrica) (PRCSG em [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)), sediado na América do Norte, tiveram um impacto positivo na reumatologia pediátrica, em particular no desenvolvimento de novos tratamentos para crianças com AIJ. Centenas de famílias de crianças com AIJ tratadas pelos centros PRINTO ou PRCSG em todo o mundo, participaram nestes ensaios clínicos, permitindo que todas as crianças com AIJ sejam tratadas com medicamentos estudados especificamente para elas. Por vezes, a participação nestes estudos requer a utilização de placebo (ou seja, um comprimido ou uma infusão sem nenhuma substância ativa) para ter a certeza de que o medicamento em avaliação tem mais benefícios do que malefícios. Devido a estas importantes possibilidades, existem atualmente vários medicamentos aprovados especificamente para a AIJ. Isto significa que as autoridades regulamentares, tais como a Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação (Food and Drug Administration)(FDA), a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines

---

Agency)(EMA) e várias autoridades nacionais reviram as informações científicas provenientes de ensaios clínicos e permitiram que as empresas farmacêuticas indicassem no rótulo dos seus medicamentos que estes são eficazes e seguros para as crianças.

A lista de medicamentos aprovados especificamente para a AIJ incluem metotrexato, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab e canacinumab.

Vários outros medicamentos estão atualmente ou serão estudados em crianças, pelo que o seu médico poderá pedir-lhe que o seu filho participe nesses estudos.

Existem outros medicamentos que não estão explicitamente aprovados para utilização na AIJ, tais como vários medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), azatioprina, ciclosporina, anakinra e infliximab. Estes medicamentos são utilizados sem uma indicação aprovada (a designada utilização "off-label") e o seu médico pode propor a sua utilização, especialmente se não existir nenhum outro tratamento disponível.

## **Adesão**

A adesão ao tratamento é de grande importância para a manutenção de um bom estado de saúde a curto e longo prazo.

A adesão ao tratamento implica seguir o curso do tratamento prescrito pelo seu médico. Isto pode incluir vários componentes: tomar o medicamento numa base consistente, consultas periódicas na clínica, fisioterapia periódica, acompanhamento por análises laboratoriais, etc. Estes vários componentes funcionam em conjunto, criando um programa complementar que luta contra a doença, que fortalece o corpo do seu filho e o mantém saudável. A frequência e dosagem dos medicamentos é determinada pela necessidade de manter determinados níveis do medicamento no organismo. A falta de adesão a este protocolo pode resultar em níveis baixos e ineficazes da medicação e no aumento da probabilidade de ocorrência de novos episódios de agravamento da doença. De modo a evitar que isto aconteça, é importante tomar as injeções e os medicamentos orais com a periodicidade indicada pelo Reumatologista Pediatra.

A razão mais comum para a falta de sucesso de um tratamento é o não cumprimento. A adesão a todos os detalhes do programa médico prescrito pelo médico e pela equipa médica aumenta enormemente a possibilidade de remissão. Manter os vários componentes do

---

tratamento pode, por vezes, ser desgastante para os pais e tutores. No entanto, é da responsabilidade destes garantir que a criança recebe a melhor oportunidade para obter um resultado que leve à recuperação da saúde. Infelizmente, à medida que as crianças crescem, especialmente quando entram na adolescência, a falta de cumprimento torna-se um problema. Os adolescentes resistem a considerar-se doentes e falham partes inconvenientes do seu tratamento. Como tal, o aparecimento de novos episódios da doença é muito comum durante estes anos. O cumprimento do esquema posológico garante as melhores possibilidades de remissão e melhoria da qualidade de vida.

## **1. AINEs - Medicamentos Anti-inflamatórios Não-esteroides**

### **1.1 Descrição**

Os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) têm sido tradicionalmente o principal tratamento de muitas doenças reumáticas pediátricas. A sua função continua a ser importante, sendo prescritos para a maioria das crianças. São medicamentos sintomáticos, anti-inflamatórios, anti-febris (antipiréticos) e anti-dor (analgésicos). Sintomáticos significa que não afetam claramente a evolução da doença, podem ter efeitos limitados na progressão da doença, tal como descrito em adultos com artrite reumatoide, mas podem controlar os sintomas devidos à inflamação.

Atuam principalmente através do bloqueio de uma enzima (ciclo-oxigenase), a qual é importante para a formação de substâncias que podem causar inflamação, chamadas prostaglandinas. Estas substâncias também têm um papel fisiológico importante no organismo que inclui proteção do estômago, regulação do fluxo sanguíneo nos rins, etc. Estes efeitos fisiológicos explicam a maioria dos efeitos secundários dos AINEs (ver abaixo). A aspirina foi utilizada amplamente no passado, porque é barata e eficaz, no entanto, atualmente é utilizada com menor frequência devido aos seus efeitos secundários. Os AINEs mais amplamente utilizados são o naproxeno, o ibuprofeno e a indometacina.

Mais recentemente, novas gerações de AINEs, conhecidos como inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-2, tornaram-se disponíveis, mas apenas alguns foram estudados em crianças (meloxicam e celecoxib). Mesmo assim, ainda não existe uma utilização generalizada destas

---

substâncias nas crianças. Estes medicamentos parecem ter menos efeitos secundários gástricos do que os outros AINEs, mantendo o mesmo poder terapêutico. Os inibidores da COX-2 são mais caros do que os outros AINEs, e a discussão sobre a sua segurança e eficácia comparativamente aos AINEs tradicionais ainda não acabou. A experiência com inibidores da COX-2 em doentes pediátricos é limitada. Num ensaio clínico controlado, o meloxicam e o celecoxib demonstraram ser eficazes e seguros em crianças. Existem diferenças na resposta das crianças a diferentes AINEs, pelo que um AINE pode ser eficaz onde outro falhou.

## **1.2 Dosagem/modos de administração**

É necessário um ensaio com uma duração entre 4 a 6 semanas com um único AINE para poder avaliar a sua eficácia. No entanto, uma vez que os AINEs não são medicamentos modificadores da doença (ou seja, não consegue, alterar a evolução da doença), são mais utilizados para tratar a dor, rigidez e febre associada à artrite sistémica. Podem ser administrados sob a forma de líquido ou de comprimido.

Apenas alguns AINEs estão aprovados para utilização em crianças. Os mais comuns são o naproxeno, ibuprofeno, indometacina, meloxicam e celecoxib.

### **Naproxeno**

O naproxeno é administrado em 10-20 mg/Kg/ dia em 2 doses.

### **Ibuprofeno**

O ibuprofeno é administrado em crianças com idades entre os 6 meses e 12 anos numa dose típica de 30 a 40 mg/Kg/dia em 3 a 4 doses separadas. Normalmente, as crianças começam no limite inferior do intervalo de dosagem e posteriormente aumentam gradualmente a dose conforme necessário. As crianças com doença mais ligeira podem ser tratadas com 20 mg/Kg/dia. Doses superiores a 40 mg/Kg/dia podem aumentar o risco de efeitos secundários graves. Doses superiores a 50 mg/Kg/dia não foram estudadas e não são recomendadas. A dose máxima é de 2,4 g/dia.

### **Indometacina**

A indometacina é administrada em crianças com idades entre os 2 e os 14 anos em doses de 2 a 3 mg/Kg/dia em 2 a 4 doses separadas. Deve ser administrada com alimentos ou imediatamente após as refeições de modo a diminuir a irritação gástrica.

---

## **Meloxicam**

O meloxicam é administrado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos numa dose de 0,125 mg/Kg por via oral uma vez ao dia com uma dose máxima de 7,5 mg por via oral, diariamente. O aumento da dose acima de 0,125 mg/kg ao dia não demonstrou nenhum benefício adicional em ensaios clínicos.

## **Celecoxib**

O celecoxib é administrado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos: peso entre 10 e igual ou inferior a 25 Kg, com uma dose de 50 mg por via oral, duas vezes ao dia; em crianças com peso superior a 25 Kg, a dosagem é 100 mg por via oral, duas vezes ao dia.

Interações entre diferentes AINEs não são indicadas.

### **1.3 Efeitos secundários**

Os AINEs são geralmente bem tolerados e os efeitos secundários são menos comuns do que nos adultos. As alterações intestinais são o efeito secundário mais comum, causando lesões no revestimento do estômago. Os sintomas variam entre ligeiro desconforto abdominal após tomar a medicação até dor abdominal e hemorragia do estômago que pode aparecer sob a forma de fezes moles e negras. A toxicidade gastrointestinal dos AINE em crianças está mal documentada, mas de um modo geral é muito menor do que a observada em adultos. No entanto, os pais e os doentes devem ser aconselhados a tomar a medicação sempre com alimentos de modo a minimizar o risco de distúrbios gástricos. Desconhece-se a utilidade da utilização de antiácidos, antagonistas dos recetores da histamina<sub>2</sub>, misoprostol e inibidores da bomba de prótons na profilaxia das complicações gastrointestinais graves induzidas por AINEs em crianças com artrite crónica e não existe nenhuma recomendação oficial. Os efeitos secundários no fígado podem provocar um aumento das enzimas hepáticas mas a sua significância é negligenciável, exceto no caso da aspirina.

Os problemas renais são raros e apenas ocorrem em crianças com disfunções renais, cardíacas ou hepáticas anteriores.

Em doentes com AIJ sistémica, os AINEs (tal como outros medicamentos) podem desencadear a síndrome de ativação macrofágica, uma ativação do sistema imunitário que por vezes é fatal. Os AINEs podem afetar a coagulação do sangue, mas esta resposta não

---

é clinicamente significativa, exceto em crianças que já têm uma anomalia de coagulação sanguínea. A aspirina é o medicamento que provoca mais problemas de coagulação. Este efeito é explorado no tratamento de doenças nas quais existe um risco aumentado de trombose (formação de coágulos sanguíneos patológicos no interior dos vasos sanguíneos). Neste caso, a aspirina em doses baixas é o medicamento de eleição. A indometacina pode ser útil para controlar a febre em crianças resistentes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

#### **1.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Os AINEs podem ser utilizados em todas as doenças reumáticas pediátricas.

## **2. Ciclosporina A**

### **2.1 Descrição**

A ciclosporina A é um medicamento imunossupressor, inicialmente utilizado para prevenir a rejeição de órgãos em doentes submetidos a transplantes, mas atualmente também é utilizado em doenças reumáticas pediátricas. É um potente inibidor de um grupo de glóbulos brancos que tem um papel fundamental na resposta imunitária.

### **2.2 Dosagem/modos de administração**

Pode ser administrado sob a forma de líquido ou comprimido numa dosagem de 3-5 mg/Kg/ dia em 2 doses.

### **2.3 Efeitos secundários**

Os efeitos secundários são bastante frequentes, especialmente em doses elevadas e podem limitar a utilização do medicamento. Incluem lesões renais, hipertensão arterial, lesões hepáticas, aumento das gengivas, crescimento de pelos no corpo, náuseas e vômitos. Como tal, o tratamento com ciclosporina requer, check-ups clínicos e laboratoriais periódicos para poder avaliar os efeitos secundários do medicamento. A tensão arterial das crianças deve ser verificada periodicamente em casa.

---

## **2.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Síndrome de ativação macrofágica.

Dermatomiosite juvenil.

## **3. Imunoglobulinas intravenosas**

### **3.1 Descrição**

Imunoglobulina é um sinónimo de anticorpo. As imunoglobulinas intravenosas (IGIV) são preparadas a partir de grandes frações de plasma de doadores de sangue saudáveis. O plasma é o componente líquido do sangue humano. As IGIVs são utilizadas no tratamento de crianças que não possuem anticorpos, como resultado de um defeito no seu sistema imunitário. No entanto, os seus mecanismos de ação não são ainda claros e podem variar em diferentes situações. As IGIVs também demonstraram ser úteis em algumas doenças autoimunes e reumáticas.

### **3.2 Dosagem/modos de administração**

São administradas por perfusão intravenosa, em intervalos de tempo diferentes, dependendo da doença.

### **3.3 Efeitos secundários**

Os efeitos secundários são raros e incluem reações anafiláticas (alérgicas), dor muscular, febre e dor de cabeça durante a perfusão, dor de cabeça e vômitos devido a irritação meníngea não-infecciosa (que os médicos chamam "meningite assética", o que significa que existe inflamação das meninges sem infeção) e cerca de 24 horas após a infusão.

Estes efeitos secundários desaparecem espontaneamente. Alguns doentes, particularmente aqueles com doença de Kawasaki e hipoalbuminemia, podem apresentar hipotensão grave quando lhes são administradas IGIVs. Estes doentes necessitam de um acompanhamento cuidadoso por uma equipa experiente.



---

As IGIVs são livres de VIH, hepatite e da maioria dos vírus conhecidos.

### **3.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Doença de Kawasaki.

Dermatomiosite juvenil.

## **4. Corticosteroides**

### **4.1 Descrição**

Os corticosteroides são um grande grupo de substâncias químicas (hormonas) produzidas pelo corpo humano. Substâncias idênticas ou muito semelhantes podem ser produzidas sinteticamente e utilizadas no tratamento de várias doenças, incluindo as doenças reumáticas pediátricas.

O esteroide administrado ao seu filho(a) não é o mesmo que os utilizados por atletas para melhorar o desempenho.

O nome completo dos esteroides utilizados nas doenças inflamatórias é glucocorticosteroides ou mais abreviadamente corticosteroides. São medicamentos muito potentes e de ação rápida, que suprimem a inflamação, interferindo com as reações imunitárias de uma forma bastante complexa. São muitas vezes utilizados para obter uma melhoria clínica mais rápida da doença antes que os outros tratamentos utilizados em combinação com os corticosteroides comecem a surtir efeito.

Além dos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios, também estão envolvidos em muitos outros processos dentro do corpo, por exemplo, na função cardiovascular e na reação de stress, no metabolismo da água, dos açúcares e das gorduras, na regulação da tensão arterial entre outros.

Juntamente com os seus efeitos terapêuticos, existem efeitos secundários consideráveis, associados principalmente ao tratamento a longo prazo com corticosteroides. É muito importante que uma criança esteja sob cuidados de um médico experiente na gestão da doença e na minimização dos efeitos secundários causados por estes medicamentos.

---

## 4.2 Dosagem/modos de administração

Os corticosteroides podem ser utilizados sistemicamente (ingeridos ou injetados numa veia) ou administrados localmente (por injeção numa articulação, topicamente na pele ou sob a forma de colírios no caso da uveíte).

A dose e a via de administração são escolhidos de acordo com a doença a ser tratada, assim como com a gravidade da doença. Doses mais elevadas, especialmente quando administradas por injeção, são poderosas e atuam rapidamente.

Estão disponíveis comprimidos orais de diferentes tamanhos, contendo quantidades diferentes do medicamento. A prednisona ou a prednisolona são dois dos utilizados mais frequentemente.

Não existe nenhuma regra geralmente aceite para a dosagem e frequência de administração destes medicamentos.

Uma dose diária (geralmente de manhã), normalmente até um máximo de 2 mg/Kg/dia (máximo de 60 mg por dia) ou todas as outras doses diárias têm menos efeitos secundários, mas também produzem menos efeito do que uma dose diária dividida, a qual pode ser necessária para manter o controlo da doença. Na doença grave, os médicos podem preferir escolher doses elevadas de metilprednisolona, a qual é administrada sob a forma de perfusão na veia (intravenosa), geralmente uma vez ao dia durante vários dias seguidos (até 30 mg/Kg/dia, com um máximo de 1 g por dia) e em ambiente hospitalar. Por vezes, pode recorrer-se a uma administração intravenosa diária de doses menores, quando a absorção da medicação oral é um problema. A injeção de corticosteroides de ação prolongada nas articulações inflamadas (intra-articular) é um tratamento de eleição na artrite idiopática juvenil. Os corticosteroides de ação prolongada (geralmente o hexacetonido de triancinolona) têm a substância ativa esteroide integrada em pequenos cristais. Quando forem injetados na cavidade da articulação, estes espalham-se em redor da superfície interior da articulação e libertam o corticosteroide durante períodos de tempo prolongados, muitas vezes alcançando um efeito anti-inflamatório a longo prazo.

No entanto, a duração deste efeito é altamente variável, mas geralmente, na maioria dos doentes, dura muitos meses. Podem ser tratadas uma ou mais articulações numa única sessão utilizando combinações individuais de analgesia tópica (por exemplo, creme ou spray anestésico da pele), anestesia local, sedação (midazolam,

---

entonox) ou anestesia geral, dependendo do número de articulações a ser tratadas e da idade do doente.

### **4.3 Efeitos secundários**

Ocorrem dois tipos principais de efeitos secundários com corticosteroides: os resultantes da utilização prolongada de doses elevadas e os resultantes da descontinuação do tratamento. Se os corticosteroides forem tomados continuamente durante mais de uma semana, não podem ser interrompidos de repente, uma vez que tal pode causar problemas graves. Estes problemas ocorrem devido à produção insuficiente de esteroides do próprio corpo, a qual foi suprimida pela administração da preparação sintética. A eficácia, assim como o tipo e a gravidade dos efeitos secundários dos corticosteroides, é individual e, como tal, difícil de prever.

Os efeitos secundários estão geralmente relacionados com o regime posológico e com a administração; por exemplo, a mesma dose total terá mais efeitos secundários se administrada em doses diárias divididas do que numa dose única matinal. O principal efeito secundário visível é o aumento de apetite, o que resulta em aumento de peso e no desenvolvimento de estrias na pele. É muito importante que as crianças mantenham uma alimentação equilibrada com um baixo teor de gorduras e açúcares e rica em fibras, para ajudar a controlar o ganho de peso. A acne no rosto pode ser controlada através de tratamento tópico da pele. Os problemas de alterações do sono e do humor, sentindo-se os doentes nervosos são comuns. Com o tratamento com corticosteroides a longo prazo, o crescimento é muitas vezes suprimido. Para evitar este efeito secundário importante nas crianças, os médicos preferem utilizar corticosteroides durante o período de tempo mais curto possível e com a dose mais baixa. Pensa-se que uma dosagem inferior a 0,2 mg/Kg/dia (ou um máximo de 10 mg por dia, o que for menor) evita problemas de crescimento.

As defesas contra infeções também podem ser alteradas, resultando em infeções mais frequentes ou mais graves, dependendo do grau da imunossupressão. A varicela pode ter uma evolução grave em crianças imunodeprimidas, pelo que é muito importante alertar o seu médico imediatamente se o seu filho também manifestar os primeiros sinais ou se perceber que esteve em contacto próximo com alguém que posteriormente desenvolveu a doença.

---

Dependendo da situação individual, pode ser administrada uma injeção de anticorpos contra o vírus da varicela e/ou antibióticos antivirais. A maioria dos efeitos secundários silenciosos podem ser revelados através da estrita monitorização durante o tratamento. Estes incluem perda de minerais ósseos, fazendo com que os ossos enfraqueçam e se tornem mais propensos a fraturas (osteoporose). A osteoporose pode ser identificada e acompanhada através de uma técnica especial chamada densitometria óssea. Pensa-se que um fornecimento suficiente de cálcio (cerca de 1000 mg por dia) e de vitamina D pode ser útil para atrasar a evolução da osteoporose.

Os efeitos secundários oculares incluem catarata e aumento da pressão intraocular (glaucoma). Se ocorrer aumento da pressão arterial (hipertensão) é importante manter uma alimentação com baixo teor de sal. Os níveis de açúcar no sangue podem aumentar, causando diabetes induzida por esteroides. Neste caso, é necessária uma alimentação com baixo teor de açúcares e gorduras.

As injeções de esteroides intra-articulares são raramente associadas a efeitos secundários. Existe um risco de extravasamento do medicamento provocando atrofia local da pele ou calcinose. O risco de infeção induzida pela injeção de esteroides parece ser extremamente baixo (cerca de 1 por cada 10.000 injeções intra-articulares quando realizada por um médico experiente).

#### **4.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Os corticosteroides podem ser utilizados em todas as doenças reumáticas pediátricas. São utilizados normalmente durante o menor período de tempo possível e na dose mais baixa.

### **5. Azatioprina**

#### **5.1 Descrição**

A azatioprina é um medicamento que diminui a imunidade. Atua interferindo com a produção de ADN, um processo ao qual todas as células se têm que submeter para se poderem dividir. A inibição da função imune é, na verdade, devida aos efeitos do medicamento no crescimento de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos).

---

## **5.2 Dosagem/modos de administração**

É administrada por via oral na dose de 2-3 mg/Kg/dia, até um máximo de 150 mg por dia.

## **5.3 Efeitos secundários**

Embora seja geralmente melhor tolerada do que a ciclofosfamida, a azatioprina pode ter alguns efeitos secundários que necessitam de uma monitorização atenta. A toxicidade do trato gastrointestinal (úlceras orais, náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica) é pouco comum. Pode ocorrer toxicidade hepática, mas é rara. Pode ocorrer uma redução do número de glóbulos brancos (leucopenia) em circulação e, na maioria dos casos, está relacionada com a dose. Menos comum é a diminuição do número de plaquetas ou de glóbulos vermelhos. Cerca de 10% dos doentes apresentam um risco maior de complicações hematológicas (citopenia, ou uma diminuição dos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas) devido a um possível defeito genético (deficiência parcial de tiopurina metiltransferase - TPMT, também conhecida como polimorfismo genético). Este pode ser testado antes de iniciar o tratamento e o controlo da contagem de células sanguíneas pode ser realizado 7 a 10 dias após o início do tratamento e, posteriormente, a intervalos periódicos mensais ou bimensais. Teoricamente, a utilização de azatioprina a longo prazo pode estar associada a um risco aumentado de cancro, mas até à data as evidências não são conclusivas.

Tal como com outros agentes imunossuppressores, o tratamento expõe o doente a um risco aumentado de infeções. Em particular, é observada com maior frequência infeção por herpes zoster em doentes tratados com azatioprina.

## **5.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Lúpus eritematoso sistémico juvenil  
Algumas vasculites sistémicas pediátricas.

## **6. Ciclofosfamida**

---

## **6.1 Descrição**

A ciclofosfamida é um medicamento imunossupressor que reduz a inflamação e suprime o sistema imunitário. Atua interferindo com a multiplicação das células, alterando a síntese de ADN e, como tal, é particularmente ativa em células como as células sanguíneas, células do cabelo e do revestimento intestinal que proliferam muito ativamente (as células precisam de produzir ADN novo para se reproduzirem). Os glóbulos brancos, conhecidos como linfócitos, são principalmente afetados pela ciclofosfamida e as alterações na sua função e número explica a supressão da resposta imunitária. A ciclofosfamida foi introduzida como tratamento para tratar determinadas formas de cancro. Nas doenças reumatológicas, onde é utilizada como tratamento intermitente, tem menos efeitos secundários do que nos doentes com cancro.

## **6.2 Dosagem/modos de administração**

A ciclofosfamida é administrada por via oral (1-2 mg/Kg/dia) ou mais frequentemente por via intravenosa (normalmente pulsos mensais de 0,5-1,0 g por metro quadrado durante 6 meses e posteriormente, 2 pulsos a cada 3 meses ou, alternativamente, pulsos de 500 mg por metro quadrado a cada 2 semanas num total de 6 perfusões).

## **6.3 Efeitos secundários**

A ciclofosfamida é um medicamento que reduz grandemente a imunidade e que tem vários efeitos secundários que necessitam de uma monitorização laboratorial atenta. Os mais comuns são náuseas e vômitos. Ocorre um enfraquecimento reversível do cabelo. Pode ocorrer uma diminuição excessiva do número de glóbulos brancos ou de plaquetas na circulação sanguínea e poderão ser necessários ajustes da dose ou suspender temporariamente o medicamento. Podem ocorrer alterações na bexiga (sangue na urina), mas são muito mais comuns no tratamento oral diário do que nas injeções mensais na veia. Beber muita água ajuda a evitar este problema. Após a injeção na veia, são geralmente dados grandes volumes de fluidos para eliminar a ciclofosfamida do corpo. Os tratamentos a longo prazo apresentam risco de diminuição da fertilidade e maior frequência de cancro. O risco destas complicações depende da dose cumulativa do medicamento

---

tomada pelo doente ao longo dos anos.

A ciclofosfamida reduz as defesas imunitárias e, como tal, aumenta o risco de infeções, particularmente se administrada em associação com outros agentes que interferem com a imunidade tal como os corticosteroides em doses elevadas.

#### **6.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Lúpus eritematoso sistémico juvenil.

Algumas vasculites sistémicas.

### **7. Metotrexato**

#### **7.1 Descrição**

O metotrexato é um medicamento que tem sido utilizado em crianças que sofrem de diversas doenças reumáticas pediátricas diferentes desde há muitos anos. Foi inicialmente desenvolvido como um medicamento anti-cancerígeno devido à sua capacidade de atrasar a taxa de divisão celular (proliferação).

No entanto, este efeito apenas é significativo em doses muito mais elevadas. Nas doses baixas intermitentes utilizadas nas doenças reumáticas, o metotrexato atinge o seu efeito anti-inflamatório através de outros mecanismos. Quando utilizado em doses tão baixas, a maioria dos efeitos secundários observados com doses mais elevadas não ocorre ou são fáceis de monitorizar e de controlar.

#### **7.2 Dosagem/modos de administração**

O metotrexato está disponível em duas formas principais: comprimidos e líquido para injeção. É administrado apenas uma vez por semana, no mesmo dia de cada semana. A dose habitual é de 10-15 mg por metro quadrado por semana (geralmente num máximo de 20 mg por semana). A adição de ácido fólico ou folínico, 24 horas após a administração do MTX, reduz a frequência de alguns dos efeitos secundários.

A via de administração, assim como a dose, são escolhidas pelo médico de acordo com a doença do doente.

Os comprimidos são melhor absorvidos quando tomados antes da

---

refeição e, de preferência, com água. As injeções podem ser administradas sob a pele, da mesma forma que as injeções de insulina para a diabetes, mas também podem ser administradas no músculo ou muito raramente na veia.

As injeções têm a vantagem de apresentar uma melhor absorção e geralmente menos perturbações do estômago. O tratamento com metotrexato é geralmente de longo prazo durante vários anos. A maioria dos médicos recomenda que o tratamento continue durante pelo menos 6 a 12 meses após o controlo da doença (remissão) ser alcançado.

### **7.3 Efeitos secundários**

A maioria das crianças tratadas com metotrexato apresenta muito poucos efeitos secundários. Estes incluem náuseas e perturbações do estômago. Estes podem ser geridos tomando a dose à noite.

Geralmente é prescrita uma vitamina, ácido fólico, para evitar estes efeitos secundários.

Por vezes a utilização de medicamentos anti-enjoos, antes e após a dose de metotrexato, e/ou a mudança para a forma injetável, pode ajudar. Outros efeitos secundários incluem úlceras orais (aftas) e, menos frequentemente, exantema. A tosse e problemas respiratórios são efeitos secundários raros nas crianças. Um efeito no número de células sanguíneas, se existente, é geralmente muito ligeiro. As lesões hepáticas (fibrose hepática) a longo prazo parecem ser muito raras nas crianças, uma vez que não estão presentes outros fatores hepatotóxicos (tóxicos para o fígado), tais como o consumo de álcool. O tratamento com metotrexato é normalmente descontinuado quando as enzimas hepáticas aumentam sendo reiniciado quando estas voltam ao normal. Como tal, são necessárias análises sanguíneas periódicas durante o tratamento com metotrexato. O risco de infeções não é geralmente aumentado nas crianças tratadas com metotrexato. Se o seu filho(a) for adolescente, podem tornar-se importantes outras considerações. A ingestão de álcool deve ser estritamente evitada, uma vez que pode aumentar a toxicidade hepática do metotrexato. O metotrexato pode provocar danos no feto, pelo que, quando um jovem se torna sexualmente ativo, é muito importante que sejam tomadas precauções contraceptivas.



---

## **7.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Artrite idiopática juvenil.

Dermatomiosite juvenil.

Lúpus eritematoso sistémico juvenil.

Esclerodermia localizada.

## **8. Leflunomida**

### **8.1 Descrição**

A leflunomida é uma opção alternativa para os doentes que não respondem ou que são intolerantes ao metotrexato. No entanto, a experiência com este medicamento na artrite na infância é ainda escassa e o medicamento não está aprovado pelas autoridades regulamentares para a AIJ.

### **8.2 Dosagem/modos de administração**

As crianças com um peso inferior a 20 Kg são tratadas com 100 mg de leflunomida por via oral durante um dia, seguido de uma dose de manutenção de 10 mg todos os dias. As crianças com um peso entre 20 e 40 Kg são tratadas com 100 mg de leflunomida durante dois dias, seguido de uma dose de manutenção de 10 mg por dia. As crianças com um peso superior a 40 Kg são tratadas com 100 mg de leflunomida durante três dias, seguido de uma dose de manutenção de 20 mg por dia.

Uma vez que a leflunomida é teratogénica (pode causar malformações no feto), as raparigas em idade fértil devem apresentar um teste de gravidez negativo antes de iniciar este medicamento e deverão adotar medidas de contraceção adequadas.

### **8.3 Efeitos secundários**

Os principais efeitos secundários são diarreia, náuseas e vómitos. No caso de toxicidade, é necessário tratamento com colestiramina sob controlo médico.

---

## **8.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Artrite idiopática juvenil (o medicamento não está aprovado para utilização na artrite idiopática juvenil).

## **9. Hidroxicloroquina**

### **9.1 Descrição**

A hidroxicloroquina foi originalmente utilizada no tratamento da malária. Demonstrou interferir em vários processos relacionados com a inflamação.

### **9.2 Dosagem/modos de administração**

É administrada uma vez por dia sob a forma de comprimido, até 7 mg/Kg/dia, juntamente com uma refeição ou um copo de leite.

### **9.3 Efeitos secundários**

A hidroxicloroquina é geralmente bem tolerada. Pode ocorrer intolerância gastrointestinal, principalmente náuseas, mas não é grave. A principal preocupação é a toxicidade ocular. A hidroxicloroquina acumula-se numa parte do olho chamada retina e persiste durante longos períodos de tempo após ter sido interrompida.

Estas alterações são raras, mas podem causar cegueira, mesmo depois de a administração do medicamento ter sido interrompida. No entanto, este problema ocular é extremamente raro nas doses baixas utilizadas atualmente.

A deteção precoce desta complicação impede a perda visual se a medicação for descontinuada. Como tal, são indicados exames periódicos aos olhos, embora exista uma discussão sobre a necessidade e a frequência destes controlos quando a hidroxicloroquina é administrada em doses baixas, tal como nas doenças reumáticas.

### **9.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Dermatomiosite juvenil

Lúpus eritematoso sistémico juvenil

---

## **10. Sulfassalazina**

### **10.1 Descrição**

A sulfassalazina resulta da combinação de um medicamento antibacteriano e de um anti-inflamatório. Foi concebida há muitos anos atrás, quando se julgava que a artrite reumatoide no adulto era uma doença infecciosa. Apesar do facto de a justificação para a sua utilização se ter posteriormente revelado errada, a sulfassalazina demonstrou ser eficaz em algumas formas de artrite, assim como num grupo de doenças caracterizadas por inflamação crónica do intestino.

### **10.2 Dosagem/modos de administração**

A sulfassalazina é administrada por via oral na dose de 50 mg/Kg/dia, até um máximo de 2 g por dia.

### **10.3 Efeitos secundários**

Os efeitos secundários não são pouco comuns e requerem análises sanguíneas periódicas. Incluem problemas gastrointestinais (anorexia, náuseas, vómitos e diarreia), alergia com erupção cutânea, toxicidade hepática (transaminases elevadas), número reduzido de células sanguíneas na circulação, diminuição da concentração de imunoglobulinas no soro.

Este medicamento nunca deve ser administrado em doentes com AIJ sistémica ou JSLE uma vez que pode induzir um episódio grave da doença ou síndrome de ativação macrofágica.

### **10.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Artrite idiopática juvenil (principalmente AIJ relacionada com entesite).

## **11. Colchicina**

### **11.1 Descrição**

A colchicina é conhecida desde há séculos. Deriva das sementes secas de colchicum, um género botânico pertencente à família Liliaceae. Inibe

---

a função e a quantidade de glóbulos brancos, bloqueando assim a inflamação.

### **11.2 Dosagem/modos de administração**

É administrada por via oral, geralmente até 1-1,5 mg por dia. Em alguns casos, podem ser necessárias doses mais elevadas (2 ou 2,5 mg por dia). Muito raramente, em casos resistentes, o medicamento é administrado por via intravenosa.

### **11.3 Efeitos secundários**

A maioria dos efeitos secundários estão relacionados com o sistema gastrointestinal. Diarreia, náuseas, vômitos e ocasionalmente cólicas abdominais podem melhorar com uma alimentação sem lactose. Geralmente, estes efeitos secundários respondem à redução transitória da dose.

Após o desaparecimento destes sinais, pode ser feita uma tentativa para aumentar gradualmente a dose até ao nível original. Pode ocorrer uma diminuição do número de células sanguíneas. Como tal, são necessários controlos periódicos da contagem de células sanguíneas. Pode ser observada fraqueza muscular (miopatia) em doentes com problemas renais e/ou hepáticos. Após a descontinuação do medicamento é obtida uma recuperação rápida.

Outro efeito secundário raro é a alteração dos nervos periféricos (neuropatia), e nestes casos raros, a recuperação pode ser mais lenta. Pode ser observada ocasionalmente erupção cutânea e alopecia. Pode ocorrer intoxicação grave após a ingestão de uma grande quantidade do medicamento. O tratamento da intoxicação por colchicina requer intervenção médica. É geralmente observada uma recuperação gradual, mas por vezes a sobredosagem pode ser fatal. Os pais devem ser muito cautelosos de modo a evitar que o medicamento esteja ao alcance de crianças pequenas. O tratamento com colchicina na Febre Mediterrânica Familiar pode ser continuado durante a gravidez após consulta com um ginecologista.

### **11.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas**

Febre Mediterrânica Familiar

---

Outras doenças auto-inflamatórias incluindo pericardite recorrente.

## **12. Micofenolato de mofetil**

### **12.1 Descrição**

Em algumas doenças reumáticas pediátricas, parte do sistema imunitário encontra-se excessivamente ativado. O micofenolato de mofetilo inibe a proliferação de linfócitos B e T (estes são glóbulos brancos específicos). Por outras palavras, diminui a taxa de desenvolvimento de algumas das células imunes ativas. A eficácia do micofenolato de mofetilo é assim devida a esta inibição e começa após algumas semanas.

### **12.2 Dosagem/modos de administração**

O medicamento pode ser administrado sob a forma de comprimidos ou pó para solução entre 1 a 3 g por dia. É recomendável que o micofenolato de mofetil seja tomado entre refeições, uma vez que a ingestão de alimentos pode diminuir a absorção desta substância. Caso se esqueça de tomar uma dose, o doente não deve tomar uma dose dupla na vez seguinte. O produto deve ser armazenado na embalagem original, bem fechada. Idealmente, as concentrações do medicamento devem ser determinadas através da análise de várias amostras de sangue colhidas durante o mesmo dia em tempos diferentes. Isto permite o ajuste adequado da dose para cada doente.

### **12.3 Efeitos secundários**

O efeito secundário mais comum é o desconforto gastrointestinal, observado em 10-30% dos casos, especialmente no início do tratamento. Pode ocorrer diarreia, náuseas, vômitos ou obstipação. Se estes efeitos secundários persistirem, poderá considerar-se uma dose reduzida ou poderá considerar-se mudar para um produto similar (myfortic). O medicamento causa uma diminuição na contagem de glóbulos brancos e/ou plaquetas. Como tal, estas devem ser monitorizadas mensalmente. A administração do medicamento deve ser descontinuada temporariamente no caso de diminuição na contagem de glóbulos brancos e/ou plaquetas.

---

O medicamento pode causar um risco aumentado de infeções. Os medicamentos que suprimem o sistema imunitário podem causar uma resposta anormal a vacinas vivas. Como tal, é recomendável que não sejam administradas à criança vacinas vivas, tais como a vacina contra o sarampo. Consulte um médico antes da vacinação e antes de viajar para o estrangeiro. Deverá evitar engravidar durante o tratamento com micofenolato de mofetilo.

São necessários exames clínicos de rotina (mensalmente) e controlos sanguíneos e da urina para detetar e responder a possíveis efeitos secundários.

#### **12.4 Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas** Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil.

### **13. Medicamentos biológicos**

Nos últimos anos foram introduzidas novas perspetivas terapêuticas com substâncias conhecidas como agentes biológicos. Os médicos utilizam este termo para os medicamentos produzidos através de engenharia biológica, os quais, ao contrário do metotrexato ou da leflunomida, são direcionados primariamente contra moléculas específicas (fator de necrose tumoral ou TNF, interleucina 1, interleucina 6 ou moléculas estimulatórias de células T). Os agentes biológicos foram identificados como meios importantes de bloqueio do processo inflamatório que é típico nas AIJs. Existem atualmente vários agentes biológicos quase todos aprovados especificamente para utilização nas AIJs.

Os agentes biológicos são todos muito caros. Foram desenvolvidos bioequivalentes para vários destes tratamentos, de modo a que após o expirar da patente, os medicamentos similares, com um custo menor, possam ficar disponíveis.

De um modo geral, os agentes biológicos estão todos associados a um risco aumentado de infeção. Como tal, é importante insistir em medidas de informação e profiláticas para os doentes/pais, tais como vacinação (sabendo que as vacinas vivas atenuadas apenas são recomendadas antes de se iniciar o tratamento, enquanto que outras vacinas podem ser efetuadas durante o tratamento). O rastreio da tuberculose (teste cutâneo de tuberculose ou PPD + IGRA, uma análise que serve para ver

---

se o organismo teve contacto com o bacilo da tuberculose) também é obrigatório em doentes para os quais o tratamento com agentes biológicos é considerado. De um modo geral, sempre que ocorrer uma infeção, o tratamento com um agente biológico deve ser interrompido, pelo menos temporariamente. No entanto, a interrupção deve ser sempre discutida caso a caso com o médico responsável pelo tratamento.

Para a possível associação com tumores, consulte a secção sobre anti-TNF abaixo.

Existem apenas informações limitadas sobre a utilização de medicamentos biológicos durante a gravidez, mas em geral, recomenda-se parar a utilização dos medicamentos. Mais uma vez, recomenda-se uma avaliação caso a caso.

Os riscos associados à utilização de outros medicamentos biológicos podem ser semelhantes aos discutidos para os tratamentos com anti-TNF. No entanto, o número de doentes tratados é menor e o período de acompanhamento é mais curto. Algumas complicações observadas no tratamento, tais como a ocorrência, em alguns doentes, de síndrome de ativação macrofágica, parecem estar provavelmente mais relacionadas com doença subjacente (AIJ sistémica para a síndrome de ativação macrofágica) do que com o tratamento em si. Injeções dolorosas, que levam à descontinuação do tratamento são principalmente observadas com a anakinra. As reações anafiláticas são principalmente observadas nos tratamentos intravenosos.

### **13.1 Agentes anti-TNF**

Os medicamentos anti-TNF bloqueiam seletivamente o TNF, um mediador essencial do processo inflamatório. São utilizados isoladamente ou em associação com o metotrexato e são eficazes na maioria dos doentes. O seu efeito é bastante rápido e a sua segurança demonstrou ser boa, pelo menos durante alguns anos de tratamento (ver a secção de segurança abaixo). No entanto, são necessários acompanhamentos mais longos para estabelecer possíveis efeitos secundários a longo prazo. Os agentes biológicos para a AIJ, incluindo vários tipos de bloqueadores do TNF, são os utilizados mais amplamente e diferem consideravelmente em termos do método e frequência de administração. O etanercept é administrado por via subcutânea uma vez ou duas por semana, o adalimumab é

---

administrado por via subcutânea a cada 2 semanas e o infliximab é administrado por via intravenosa mensalmente. Outros estão ainda em investigação (por exemplo, o golimumab e o certolizumab pegol). De um modo geral, os anti-TNF são utilizados na maioria das categorias de AIJ com exceção da AIJ sistémica. Neste caso, são normalmente utilizados outros medicamentos biológicos, tais como anti-IL-1 (anakinra e canacinumab) e anti-IL-6 (tocilizumab). A oligoartrite persistente normalmente não é tratada com agentes biológicos, excepto se houver uveíte crónica grave, resistente aos restantes tratamentos. Tal como todos os outros medicamentos de segunda linha, os medicamentos biológicos devem ser administrados sob rigoroso controlo médico. Todos os medicamentos têm um potente efeito anti-inflamatório que persiste enquanto forem administrados. Os efeitos secundários são principalmente representados por uma maior suscetibilidade a infeções, especialmente tuberculose.

Evidências de infeções graves devem levar à descontinuação do medicamento. Em alguns casos raros, o tratamento foi associado ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes, além da artrite. Não existe nenhuma evidência de que o tratamento possa causar uma maior incidência de cancro em crianças.

Há vários anos atrás, a Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação (Food and Drug Administration) emitiu um aviso sobre o possível aumento de tumores (especialmente linfomas) associados a uma maior utilização destes medicamentos. Não existe nenhuma evidência científica de que este risco seja real, embora também tenha sido sugerido que a própria doença autoimune está associada a um pequeno aumento da taxa de malignidade (tal como ocorre nos adultos). É importante que os médicos discutam com as famílias o perfil de riscos e benefícios associado à utilização destes medicamentos. Uma vez que a experiência com inibidores do TNF é recente, ainda faltam dados de segurança reais a longo prazo. A secção seguinte descreve os anti-TNF disponíveis atualmente.

### **13.1.1 Etanercept**

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



---

**Dosagem/modos de administração:** O etanercept é administrado por via subcutânea, semanalmente (0,8 mg/Kg - máximo de 50 mg - uma vez por semana) ou duas vezes por semana (0,4 mg/Kg - máximo de 25 mg - 2 vezes por semana). Os doentes, assim como os membros da família, podem ser ensinados a administrar as injeções.

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

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato.

### 13.1.2 Infliximab

**Descrição** O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (parte do medicamento deriva de proteína de rato). Os anticorpos monoclonais ligam-se ao TNF bloqueando ou diminuindo desse modo o processo inflamatório que é a base da artrite idiopática juvenil.

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

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

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

---

### 13.1.3 Adalimumab

**Descrição** O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais ligam-se ao TNF bloqueando ou diminuindo desse modo o processo inflamatório que é a base da artrite idiopática juvenil.

**Dosagem/modos de administração:** É administrado por injeção subcutânea a cada 2 semanas (24 mg/metro quadrado por injeção até um máximo de 40 mg por injeção), geralmente em associação com o metotrexato.

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

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

## 13.2 Outros agentes biológicos

### 13.2.1 Abatacept

**Descrição** O abatacept é um medicamento com um mecanismo de ação diferente direcionado contra uma molécula (CTL4Ig) importante para a ativação dos glóbulos brancos designados linfócitos T. Atualmente, pode ser utilizado para tratar crianças com poliartrite que não respondem ao metotrexato ou a outros agentes biológicos.

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

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

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** Artrites idiopáticas juvenis com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos como o metotrexato ou medicamentos anti-TNF.

---

### 13.2.2 Anakinra

**Descrição** A anakinra é a versão recombinante de uma molécula natural (antagonista do recetor da IL-1), que interfere com a ação da IL-1 para inibir o processo inflamatório, em particular na artrite idiopática juvenil sistémica e nas síndromes auto-inflamatórias tais como nas síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS).

**Dosagem/modos de administração:** A anakinra é administrada todos os dias por via subcutânea (geralmente 1 a 2 mg/Kg, até 5 mg/Kg em algumas crianças de baixo peso com um fenótipo grave, e raramente mais do que 100 mg por perfusão diária) na artrite idiopática juvenil sistémica.

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

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento está indicado para doentes com síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) após os 2 anos de idade. É muitas vezes utilizado off-label (ou seja, não existe indicação para o tratamento) em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica que são dependentes de corticosteroides e noutras doenças auto-inflamatórias.

### 13.2.3 Canacinumab

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

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

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

---

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento foi aprovado recentemente para utilização em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica que são dependentes de corticosteroides e em crianças com síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS).

#### **13.2.4 Tocilizumab**

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

**Dosagem/modos de administração:** O tocilizumab é administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar. Na AIJ sistémica, o tocilizumab é administrado a cada 15 dias (8 mg/Kg em crianças com peso superior a 30 kg, ou 12 mg/kg em crianças com peso inferior a 30 kg) e, geralmente, em associação com metotrexato ou corticosteroides na artrite idiopática juvenil sistémica. Na AIJ não sistémica com evolução poliarticular, o tocilizumab é administrado a cada 4 semanas (8 mg/Kg em crianças com peso superior a 30 kg, ou 10 mg/kg em crianças com peso inferior a 30 kg).

**Efeitos secundários:** Podem ocorrer reações alérgicas generalizadas. Outros acontecimentos adversos graves durante o tratamento são raros. Incluem algumas infeções graves, alguns casos de hepatite e, em doentes com AIJ sistémica, alguns casos de síndrome de ativação macrofágica. São por vezes observados resultados anormais nas enzimas hepáticas (transaminases) e diminuição da contagem de glóbulos brancos, assim como das plaquetas e neutrófilos, assim como alterações nos níveis lipídicos.

**Principais indicações em doenças reumáticas pediátricas:** O medicamento foi recentemente aprovado para utilização em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica que são dependentes de corticosteroides e, também, na artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular em crianças que não responderam a outros medicamentos tais como o metotrexato.

#### **13.3 Outros agentes biológicos disponíveis ou em estudo**

Existem outros medicamentos biológicos, tais como o riloncept (anti-IL-1 administrado por via subcutânea), o rituximab (anti-CD20 para

---

perfusões intravenosas), o tofacitinib (inibidor do JAK-3 sob a forma de comprimido) e outros que estão a ser utilizados no tratamento de algumas doenças reumáticas dos adultos e apenas experimentalmente em crianças. Encontram-se atualmente em curso, ou irão começar nos próximos anos, estudos para avaliar o seu perfil de eficácia e segurança. Atualmente, estão disponíveis informações muito limitadas sobre a sua utilização em crianças.

#### **14. Novos medicamentos em desenvolvimento**

Estão a ser desenvolvidos novos medicamentos por empresas farmacêuticas e investigadores clínicos pertencentes à Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Organização Internacional de Ensaio clínicos em Reumatologia Pediátrica) (PRINTO) e ao Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (Grupo Colaborativo de Estudo da Reumatologia Pediátrica) (PRCSG em [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). A PRINTO e o PRCSG estão envolvidos na revisão de protocolos, formulários de relatos de casos, recolha de dados, análise de dados e reporte de dados na literatura médica.

Antes de o seu médico poder prescrever um novo medicamento, este deve ser testado cuidadosamente para avaliar a sua segurança e a sua capacidade para tratar os doentes deve ser estabelecida em ensaios clínicos. De um modo geral, o desenvolvimento para as crianças ocorre após o desenvolvimento para os adultos, pelo que atualmente alguns medicamentos podem apenas estar disponíveis para adultos. Com um número crescente de medicamentos disponíveis, a utilização off-label deve ocorrer menos frequentemente. Poderá desejar ajudar a desenvolver um novo medicamento participando num ensaio clínico.

Mais informações podem ser encontradas nos seguintes sites:

PRINTO [www.printo.it](http://www.printo.it); [www.printo.it/pediatric-rheumatology/](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/)

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Ensaio clínicos em curso:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Planos acordados para desenvolvimento de novos medicamentos para crianças na Europa:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Medicamentos autorizados para utilização em crianças:

---

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>