

Hospital de dia de Reumatologia: principais fármacos

Eduardo Dourado^{1,2}, Inês Cordeiro^{1,2}

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

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

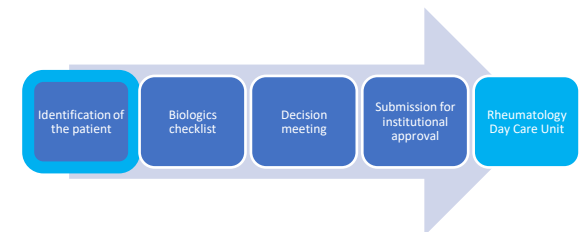
Vasodilatadores intravenosos



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)

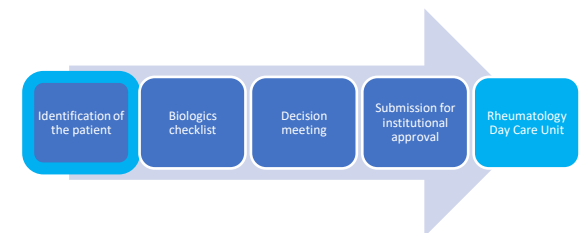
- Contra-indicações:

- Doença isquémica cardíaca grave

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

→ Verificado antes de cada infusão

- Hipertensão pulmonar devido a estenose / oclusão venosa

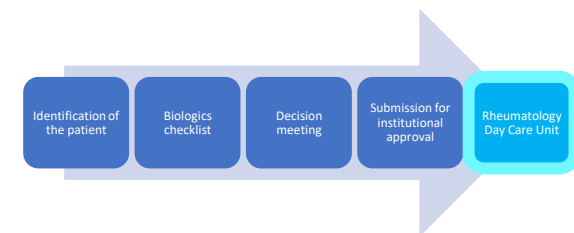




ILOPROST (I)

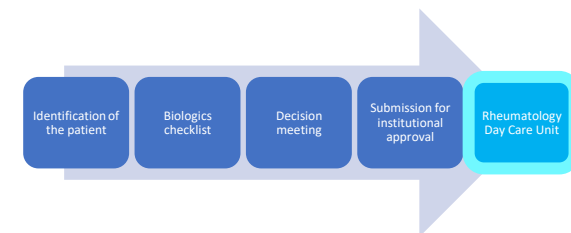
VENTAVIS

- Dosagem (RCM): 0,5 - 2,0 ng / kg / min
- Ajustes: metade da dose em doentes com doença renal crónica ou cirrose
- Protocolo HSM para perfusão (10h):
 - Iloprost 50 ug
 - Cloreto de sódio 0,9% 250 mL
 - Repetido mensalmente (5 dias no 1º tratamento, depois 1 dia / mês)



ILOPROST (II)

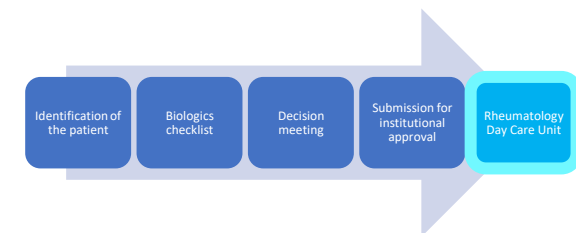
- Protocolo HSM para perfusão em ambulatório (5 dias):
 - Iloprost (ajustado ao peso do doente)
 - Cloreto de sódio 0,9% 240 mL
 - Taxa de perfusão também ajustada ao peso do doente
 - **“Boletim de acompanhamento do doente”**
 - Repetido habitualmente a cada 3 meses



Prescrição no HD

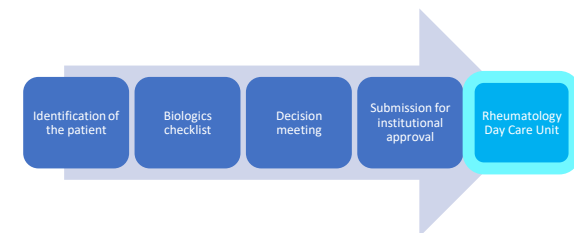


PLANO PARA PERFUSÃO ENDOVENOSA POR BOMBA ELATOMÉRICA					
Peso do Doente Dose	50 - 55	56 - 65	66 - 75	76 - 85	» 90
Dose de Indução (0,4ng/Kg/min)					
Ampolas de 50ug	3	4	4	5	6
NaCl0,9% até 240cc	238,5	238	238	237,5	237
Dose de Manutenção (0,6ng/Kg/min)					
Ampolas de 50ug	4	5	6	7	8
NaCl0,9% até 240cc	238	237,5	237	236,5	236



ILOPROST (III)

- Preparação: no HD (enfermagem)
- Estabilidade: 6h após a preparação
- 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



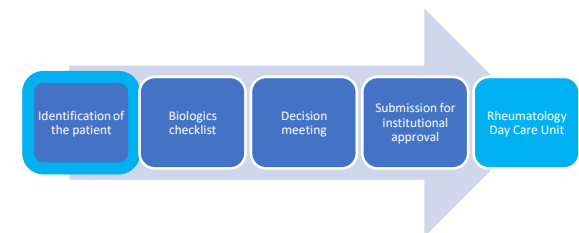
Imunoglobulina intravenosa



IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (I)

PRIVIGEN

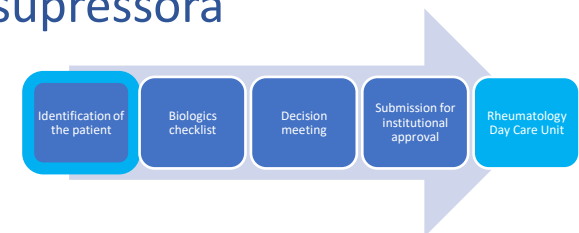
- Mecanismo:
 - Substituição direta de imunoglobulinas ausentes (em doentes com imunodeficiência)
 - Ação imunomoduladora
- Indicações:
 - Imunodeficiência (primária ou secundária, ex: induzida por rituximab)
 - Doença de Kawasaki
 - Púrpura trombocitopênica idiopática





IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (II)

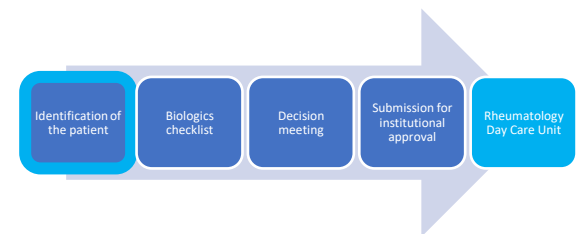
- Off-label:
 - Síndrome antifosfolípídica catastrófica
 - Miosite com envolvimento ventilatório / laríngeo / faríngeo
 - Envolvimento hematológico de doença reumática
 - Envolvimento neurológico da doença reumática
 - Doentes com doença reumática e contra-indicação à terapia imunossupressora
 - Doentes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





IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (III)

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

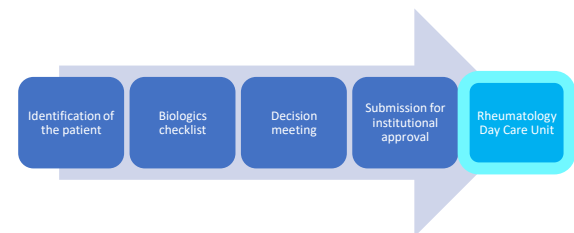




IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (I)

PRIVIGEN

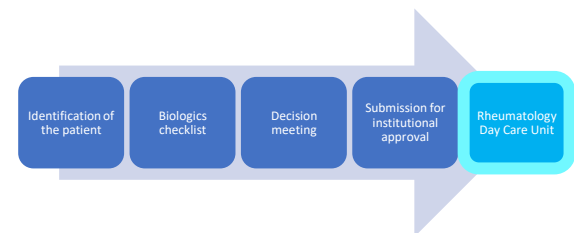
- Dosagem (RCM): individualizado (dose inicial com base no peso e indicação)
- Ajustes: Não indicado
- Protocolo HSM (3h se a dose diária <30 g, 6h se > 30 g):
 - Dose total de 2g / kg dividida por 2 a 5 dias * (de acordo com a tolerância do doente)
 - Repetido mensalmente (1 - 6 vezes; geralmente usado como terapia de indução)





IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (II)

- Preparação: não é necessário
- Estabilidade: 9 meses
- 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**



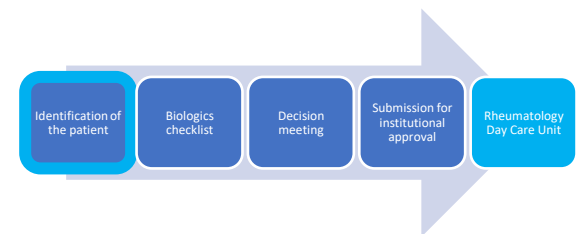
Medicamentos anti-osteoporóticos



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)

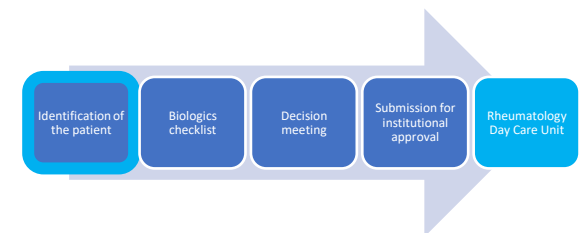
- **Hipercalcemia**

→ verificado antes de 1^a administração

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

- Neoplasia óssea / metástase

- Radioterapia de esqueleto prévia

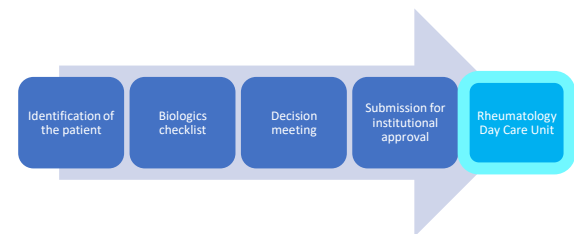




TERIPARATIDE (I)

FORSTEO

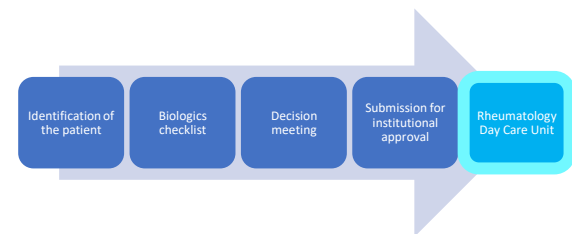
- Dosagem (RCM): 20 ug /**dia** (SC)
 - A suplementação simultânea de cálcio / vitamina D é altamente recomendada
 - Usar até 18 meses (RCM: 24 meses)
 - Só pode ser usado uma vez na vida
 - Outros medicamentos anti-osteoporóticos podem ser usados como terapia de manutenção





TERIPARATIDE (II)

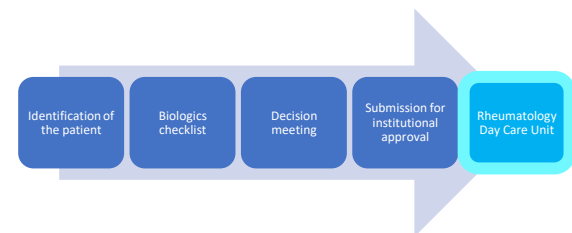
- Ajustes:
 - contra-indicado se disfunção renal grave





TERIPARATIDE (III)

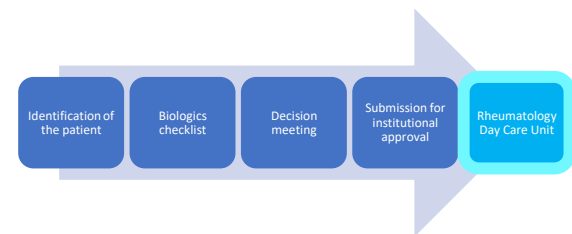
- Protocolo HSM:
 - Avaliação inicial no HD
 - verificar cálcio / vitamina D
 - instruções de administração (equipa de enfermagem)
 - Reavaliações e prescrição na Consulta de Reumatologia / Doenças Ósseas Metabólicas





TERIPARATIDE (IV)

- 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

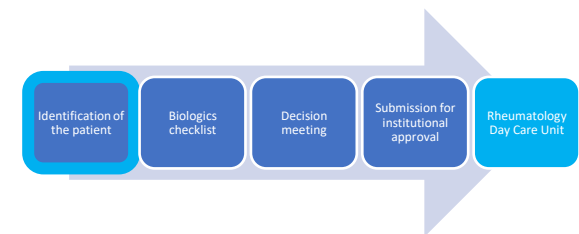




ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (I)

ACLASTA

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





ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (II)

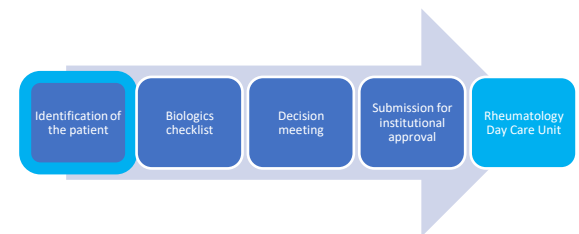
- Contra-indicações:

- Gravidez / amamentação

- TFGe < **35** mL / min

- Hipocalcemia

→ verificado antes de cada infusão

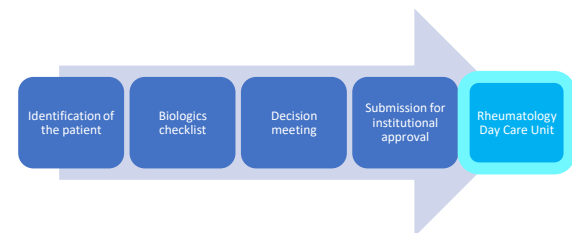




ÁCIDO ZOLEDRÔNICO (I)

ACLASTA

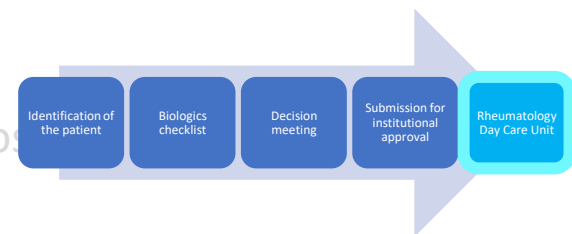
- Dosagem (RCM): 5 mg / dose
 - A suplementação simultânea de cálcio / vitamina D é altamente recomendada
- Ajustes:
 - Contra-indicado se TFGe < **35** mL / min (nenhum ajuste necessário se TFGe > **35** mL / min)
 - Nenhum ajuste necessário para doença hepática
- Preparação: no HD (enfermagem)
- Estabilidade: 24h após a preparação





ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (II)

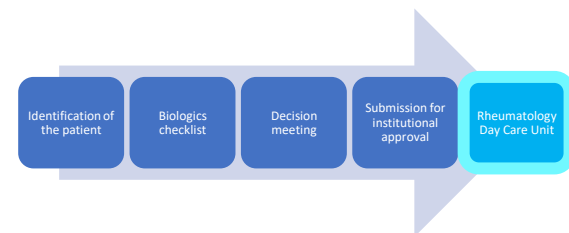
- Protocolo HSM (3h):
 - 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% (por 50 minutos a 300 cc / h)
 - Ácido zoledrónico 5 mg (por 20 minutos a 300 cc / h)
 - **Infusão única em caso de doença de Paget** (exceto em casos raros de doença refratária ou recorrente)
 - Anualmente se Osteoporose
 - Número de tratamentos determinado pelo médico assistente
 - O próximo tratamento e os exames de sangue pré-tratamento são ambos solicitados pelo Médico Assistente





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 da mandíbula, osteonecrose do ouvido externo, hipocalcemia , fraturas atípicas, mialgia / artralgia, dor de cabeça, tontura, náusea / vômito, fibrilação auricular

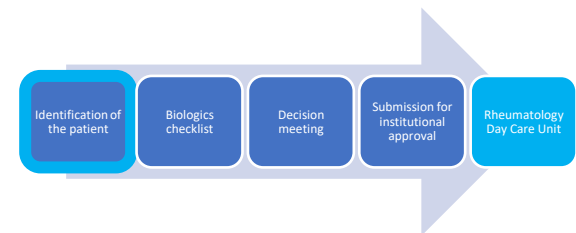




DENOSUMAB (I)

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





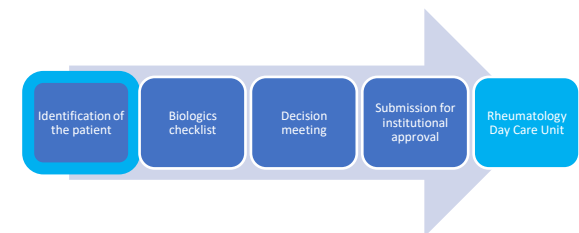
DENOSUMAB (II)

- Contra-indicações:

- Hipocalcemia

→ verificado antes de cada administração

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

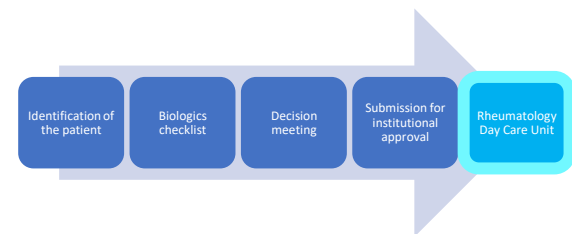




DENOSUMAB (I)

PROLIA

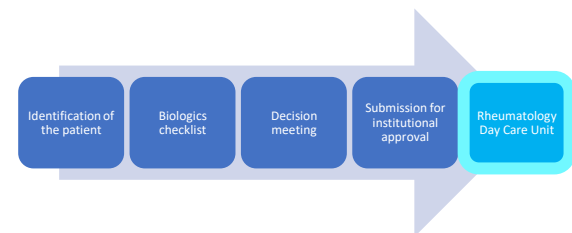
- Dosagem (RCM): 60 mg / dose
 - A suplementação simultânea de cálcio / vitamina D é altamente recomendada
- Ajustes:
 - Sem ajuste renal
 - Nunca foi testado formalmente em doentes com disfunção hepática





DENOSUMAB (II)

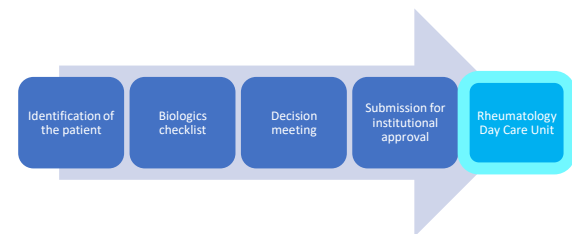
- Protocolo HSM (1h):
 - Administração por uma enfermeira
 - A cada 6 meses
 - Número de tratamentos determinado pelo médico assistente
 - O próximo tratamento e exames de sangue pré-tratamento são ambos solicitados no HD





DENOSUMAB (III)

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



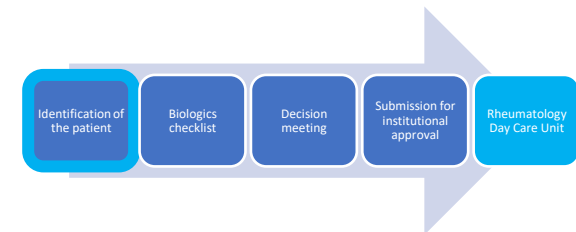
Imunossupressores e biológicos intravenosos



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





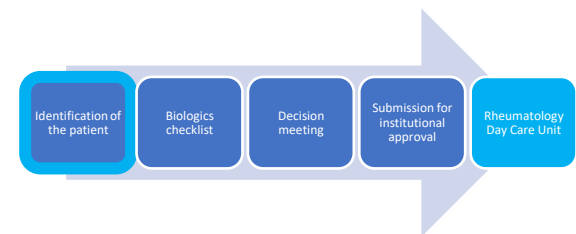
METILPREDNISOLONA (II)

- Contra-indicações:

- Infecção sistémica ativa

verificado antes de cada administração

- Hipertensão arterial não controlada

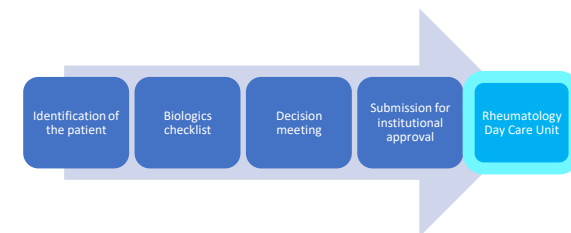




METILPREDNISOLONA (I)

- Dosagem (RCM): 10 - 500 mg / infusão
- Ajustes: não é necessário
- Preparação: no HD (enfermagem)
- Estabilidade: 8h após a preparação

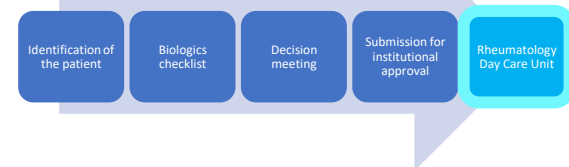
DEPOMEDROL





METILPREDNISOLONA (II)

- Protocolo HSM (1h):
 - 250 mg, 500 mg ou 1000 mg (de acordo com o diagnóstico e peso do doente)
 - pulso único (poliartrite incapacitante) vs 3-5 pulsos diários (arterite de células gigantes, nefrite lúpica, miosite, trombocitopenia grave)
- Principais efeitos adversos:
 - Psicose (**muito comum**), convulsões, redução da cicatrização do tecido, **aumento do risco de infecção**
 - Osteoporose, sarcopenia, síndrome de Cushing

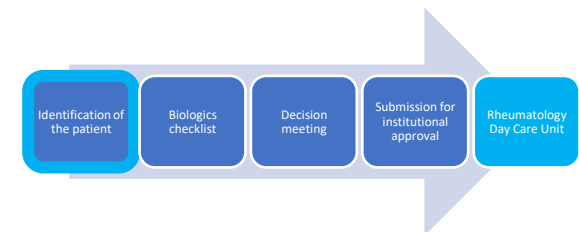




CICLOFOSFAMIDA (I)

CITOXAN

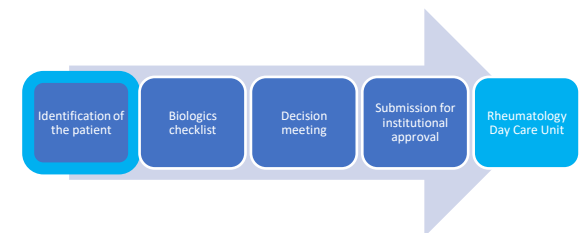
- Mecanismo: agente alquilante do tipo mostarda (potente droga antiproliferativa e imunossupressor)
- Indicação (RCM): «Doença autoimune progressiva» incluindo AR, AP, LES, ES, vasculite sistémica (por exemplo, Granulomatose com poliangiite), síndrome de Goodpasture, outros certos tipos de glomerulonefrite,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

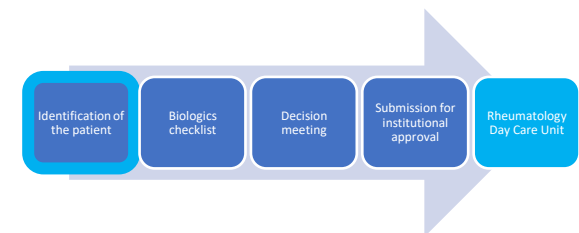
- **Neutropenia**/ aplasia medular

verificado antes de cada administração

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

- Radioterapia atual

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

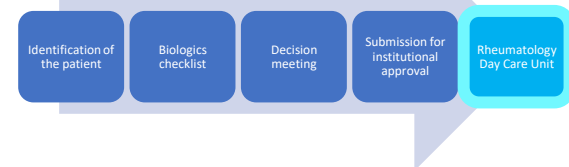




CICLOFOSFAMIDA (I)

CITOXAN

- Dosagem (RCM): definido pelo médico assistente de acordo com o diagnóstico e peso
- Ajustes:
 - Doença renal **umenta** efeitos da ciclofosfamida (incluindo toxicidade) e as doses devem ser adaptadas
 - Doença hepática **diminui** efeitos da ciclofosfamida (considere tratamentos alternativos em caso de doença hepática grave)





CICLOFOSFAMIDA (II)

- Protocolo HSM (CYCLOPS modificado - I, 6h):
 - ❖ Desenvolvido para o tratamento de vasculite associada a ANCA, usado off label em outras indicações
- Dose de ciclofosfamida IV: 15 mg / kg / dose (dose máxima por pulso de 1,2 g)
 - Reduzir em 2,5 mg / kg por pulso para pessoas 60-70 anos e 5 mg / kg por pulso para pessoas > 70
 - Reduzir em 2,5 mg / kg por pulso para pessoas com **nível de creatinina** de 3,4 a 5,7 mg / dL
 - Reduzir a dose do pulso subsequente em 20% para doentes com **nadir de leucócitos** de $2-3 \times 10^9 / L$ e 40% para aqueles com um nadir de $1-2 \times 10^9 / L$

Identification of the patient

Biologics checklist

Decision meeting

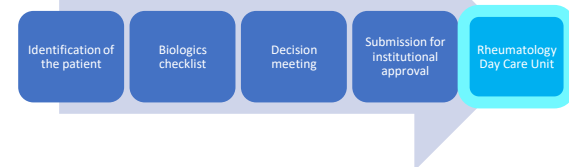
Submission for institutional approval

Rheumatology Day Care Unit



CICLOFOSFAMIDA (III)

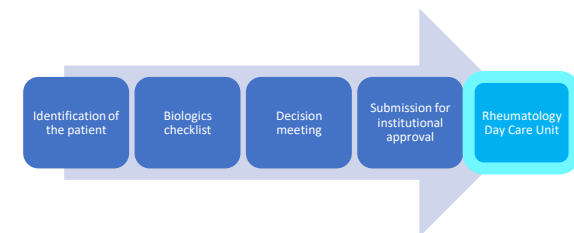
- Protocolo HSM (CYCLOPS modificado - II, 6h):
 - Mesna dose de 0,6 x dose de CYC
 - Ondansetron 8 mg (+ 8 mg SOS2)
 - Cloreto de sódio 1000 mg (pré-CYC) + 250 mg (para diluição de CYC) + 1000 mg (pós-CYC)
 - Infusões nas semanas 0, 2, 4 (de 2 a 2 semanas nas primeiras 3 infusões), 7, 10, 13 (intervalos de 3 semanas); E se remissão não for atingida, mais pulsos a cada 3 semanas podem ser administrados
 - No mínimo, as contagens sanguíneas devem ser verificadas em **dia 10 e 14** após cada pulso e **imediatamente antes** o próximo pulso





CICLOFOSFAMIDA (IV)

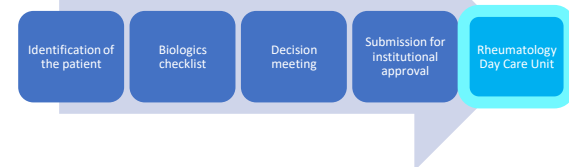
- Protocolo HSM (EUROLUPUS - I, 6h):
 - ❖ Desenvolvido para o tratamento de glomerulonefrite proliferativa de LES, usado off label em outras indicações
- Dose de ciclofosfamida IV: 500 mg
 - Repetido a cada 15 dias
 - Total de 6 infusões





CICLOFOSFAMIDA (V)

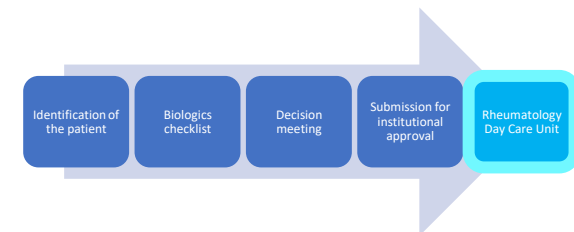
- Protocolo HSM (EUROLUPUS - II, 6h):
 - Mesna dose de 0,6 x dose de CYC
 - Ondansetron 8 mg (+ 8 mg SOS2)
 - Cloreto de sódio 1000 mg (pré-CYC) + 250 mg (para diluição de CYC) + 1000 mg (pós-CYC)
- As contagens sanguíneas devem ser verificadas em **dia 10** após cada pulso (nadir) para avaliar a toxicidade, **mas sem ajustes de dosagem** são recomendados no papel de teste
- Terapia de manutenção com azatioprina após indução com CYC





CICLOFOSFAMIDA (VI)

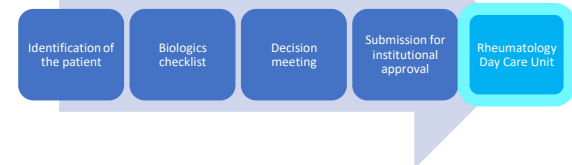
- Protocolo HSM (regime NIH - I, 6h):
 - ❖ Desenvolvido para o tratamento de nefrite lúpica, usado off label em outras indicações
 - Dose inicial de ciclofosfamida IV: 500 mg / m² da área de superfície corporal
 - Doses subsequentes de ciclofosfamida IV: dose de tratamento anterior + 250 mg se "permitido" pelo nadir da contagem de leucócitos medido no **dia 14** (máximo de 1500 mg por pulso)
 - Repetido mensalmente nos meses 0-5, depois nos meses 8 e 11
 - Total de 8 infusões em um ano





CICLOFOSFAMIDA (VII)

- Protocolo HSM (regime NIH - II, 6h):
 - Mesna dose de 0,6 x dose de CYC
 - Ondansetron 8 mg (+ 8 mg SOS2)
 - Cloreto de sódio 1000 mg (pré-CYC) + 250 mg (para diluição de CYC) + 1000 mg (pós-CYC)
 - Os hemogramas devem ser verificados no dia 14 após cada pulso (nadir) para ajustar a dosagem do pulso seguinte
 - Terapia de manutenção com azatioprina após indução com CYC





CICLOFOSFAMIDA (VIII)

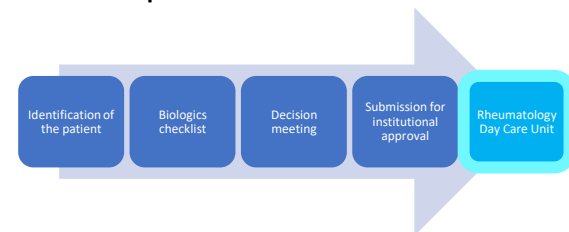
- Protocolo HSM (regimes SSc, 6h):
 - ❖ Desenvolvido para o tratamento de DPI associada à ES, usado em outras manifestações da ES
- Dose de ciclofosfamida IV: 500-1000 (geralmente 750) mg / m² da área de superfície corporal, máx. 1200 mg
 - Reduz-se para 600 mg / m² da área de superfície corporal se TFG_e <30 ou mais de 65 anos
 - Repetido mensalmente
 - 6 a 12 ciclos antes de mudar para terapia de manutenção (geralmente com azatioprina)



CICLOFOSFAMIDA (IX)

- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 6h à temperatura ambiente (deve ser **infundido o mais rápido possível**)
- Principais efeitos adversos: **infertilidade** (em homens e mulheres)*, **leucopenia, cistite hemorrágica/ hematúria**, infecção grave, herpes, náuseas, vômitos, queda de cabelo, erupção cutânea, aumento do risco de linfoma, neoplasia de pele e bexiga

* A preservação de gametas pode ser solicitada para Maternidade Alfredo da Costa usando um “Termo de Responsabilidade”

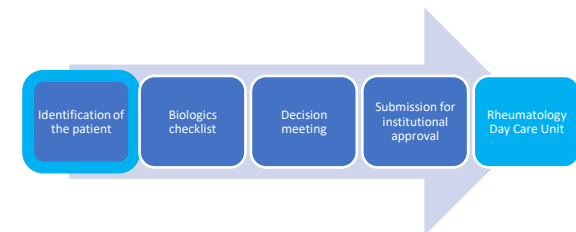




INFLIXIMAB (I)

REMICADE

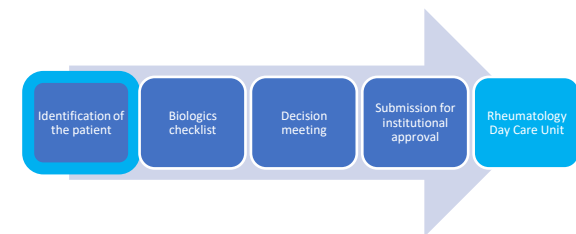
- Mecanismo: anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (em combinação com metotrexato)
 - Espondilite anquilosante
 - Artrite psoriática
 - Psoríase
 - Doença inflamatória intestinal (DC e UC)





INFLIXIMAB (II)

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





INFLIXIMAB (III)

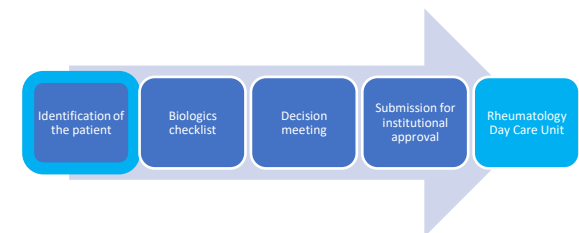
- Contra-indicações:

- 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)

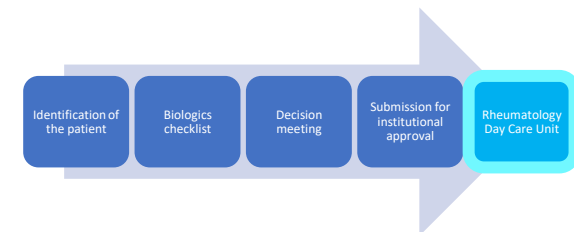




INFLIXIMAB (I)

REMICADE

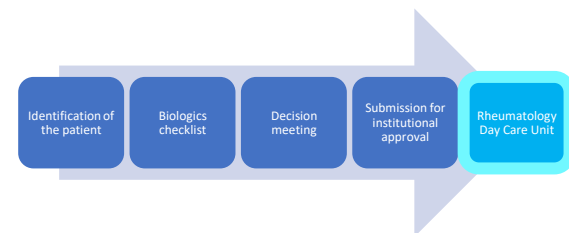
- Dosagem (RCM - artrite reumatóide):
 - Indução: 3 mg / kg nas semanas 0, 2 e 6
 - Manutenção: 3 mg / kg a cada 8 semanas
 - A dosagem pode ser ajustada para até 7,5 mg / kg a cada 8 semanas ou 3 mg / kg a cada 4 semanas
- Dosagem (RCM - espondilite anquilosante):
 - Indução: 5 mg / kg nas semanas 0, 2 e 6
 - Manutenção: 5 mg / kg a cada **6-8 semanas**





INFLIXIMAB (II)

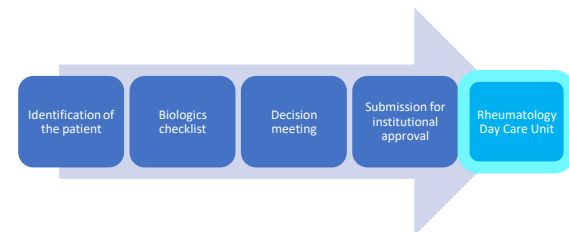
- Dosagem (RCM - artrite psoriática):
 - Indução: 5 mg / kg nas semanas 0, 2 e 6
 - Manutenção: 5 mg / kg a cada **8 semanas**
- Ajustes: não estudado
- Protocolo HSM (3h):
 - Infliximab (3, 5 ou 7,5 mg / kg)
 - Cloreto de sódio 0,9%
 - Hidrocortisona 100 mg nas primeiras 3 administrações após uma suspensão > 12 semanas





INFLIXIMAB (III)

- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 28 dias (no frigorífico), 24h (temperatura ambiente)
- Principais efeitos adversos: infecção, leucopenia, anemia, insuficiência cardíaca, reações do tipo lúpus, reações do tipo sarcóide, doença desmielinizante, aminotransferases elevadas, aumento do risco / progressão de neoplasia, depressão, dor de cabeça, náuseas

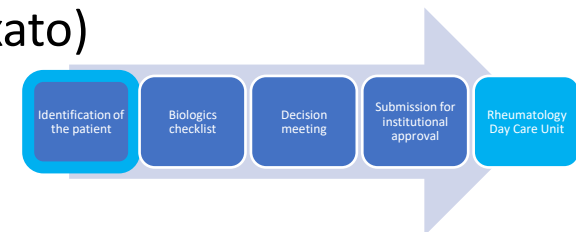




ABATACEPT (I)

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

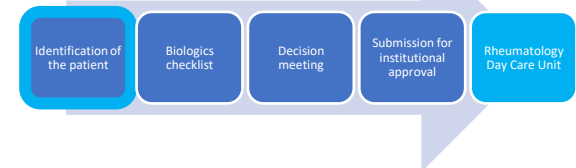
- Contra-indicações:

- Infecção ativa

verificado antes de cada administração

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

- Neoplasia ativa

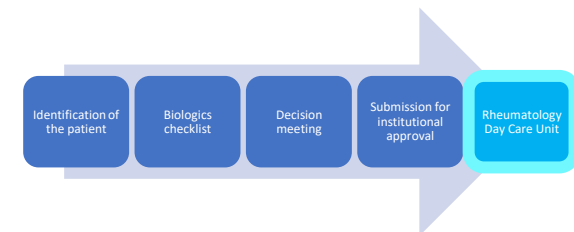




ABATACEPT (I)

ORENCIA

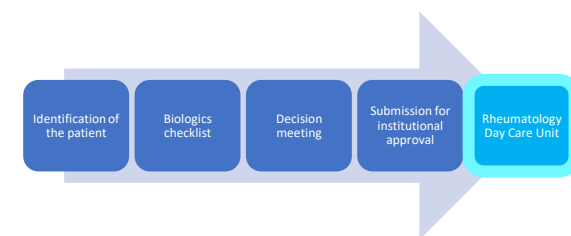
- Dosagem (RCM - artrite reumatóide / psoriática):
 - Dependente do peso:
 - <60 kg: 500 mg
 - 60 - 100 kg: 750 mg
 - > 100 kg: 1000 mg
 - Indução: semanas 0, 2 e 4
 - Manutenção: a cada 4 semanas





ABATACEPT (II)

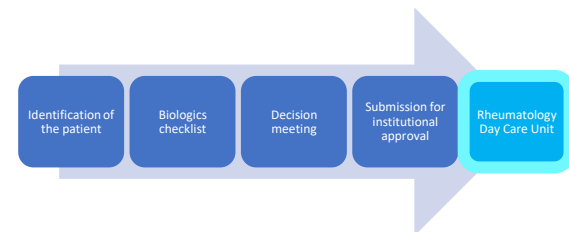
- Dosagem (RCM - artrite idiopática juvenil, 6 a 17 anos):
 - 10 mg / kg
 - Indução: semanas 0, 2 e 4
 - Manutenção: a cada 4 semanas
- Ajustes: não estudado
- Protocolo HSM (2,5h):
 - Abatacept





ABATACEPT (III)

- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 24h (frigorífico)
- Principais efeitos adversos: infecção, hipertensão arterial, aminotransferases elevadas, dor de cabeça, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, úlceras orais

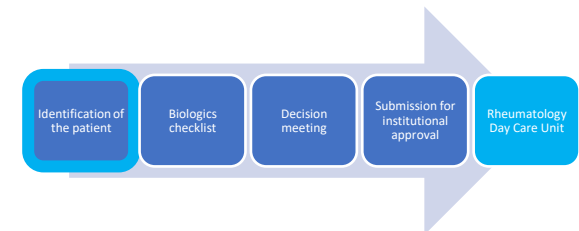




TOCILIZUMAB (I)

ROACTEMRA

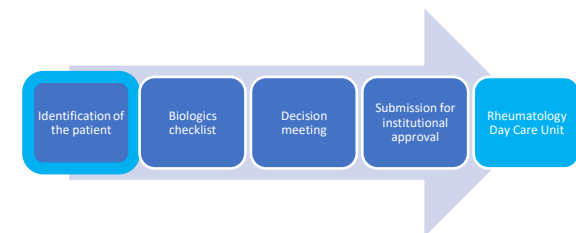
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-6
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
 - Artrite idiopática juvenil poliarticular
 - Artrite idiopática juvenil sistémica
 - **Síndrome de liberação de citocinas**





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

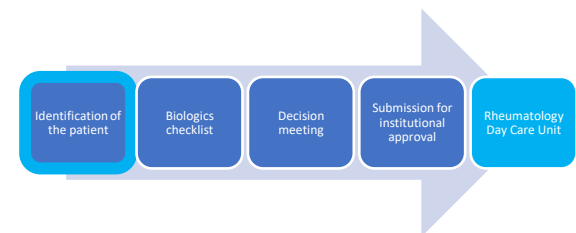
- Infecção ativa

- Neutropenia (<1000) *

- Trombocitopenia (<100) *

- Aminotransferases elevadas (> 3x SLN) *

verificado antes de cada administração

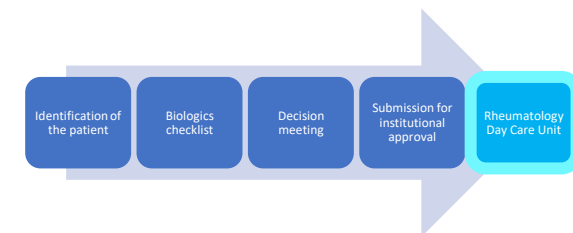




TOCILIZUMAB (I)

ROACTEMRA

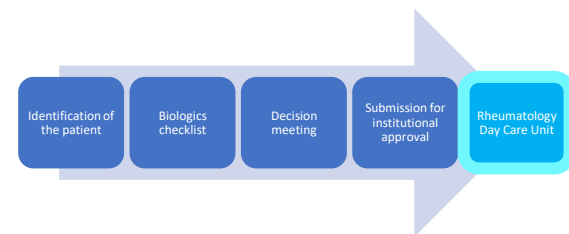
- Dosagem (RCM - artrite reumatóide):
 - 8 mg / kg (até 800 mg) a cada 4 semanas
- Dosagem (RCM - artrite idiopática juvenil poliarticular):
 - 8 mg / kg se peso > 30 kg
 - 10 mg / kg se peso < 30 kg
 - a cada 4 semanas





TOCILIZUMAB (II)

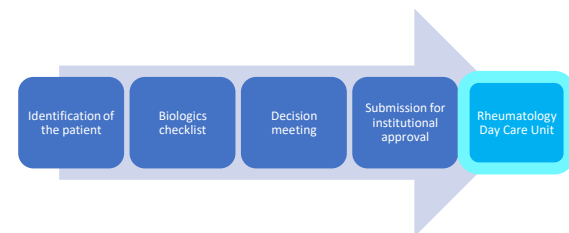
- Dosagem (RCM - artrite idiopática juvenil sistémica):
 - 8 mg / kg se peso > 30 kg
 - **12 mg / kg** se peso < 30 kg
- a cada 4 semanas





TOCILIZUMAB (III)

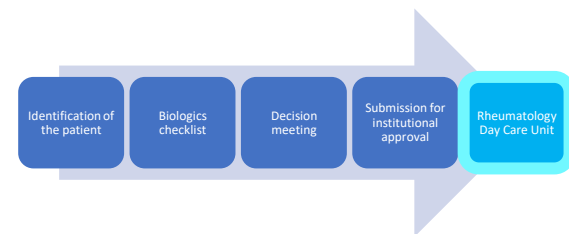
- Dosagem (RCM - síndrome de libertação de citocinas):
 - 8 mg / kg se peso > 30 kg
 - 12 mg / kg se peso < 30 kg
- até 4 administrações (pelo menos 8h entre cada administração)





TOCILIZUMAB (IV)

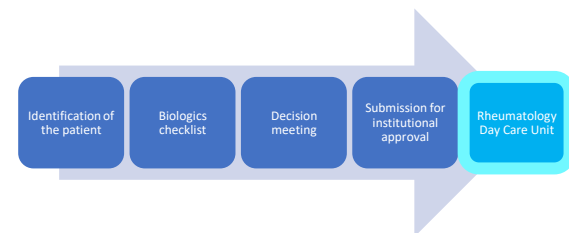
- Ajustes:
 - Pode ser **reduzido pela metade** se leuco-neutropenia ou toxicidade hepática
 - Nenhum ajuste necessário na doença renal crónica leve
 - Não estudado na doença renal / hepática crónica moderada a grave
- Protocolo HSM (2,5h):
 - Tocilizumab
 - Cloreto de sódio 0,9%
 - **Perfil lipídico a cada 6 meses**





TOCILIZUMAB (V)

- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 24h (à temperatura ambiente)
- Principais efeitos adversos: infecção, **hepatotoxicidade, hiperlipidemia**, hipertensão arterial, ganho de peso, neutropenia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, edema, diverticulite complicada, síndrome desmielinizante, urticária, neoplasia, dor abdominal, cefaleia

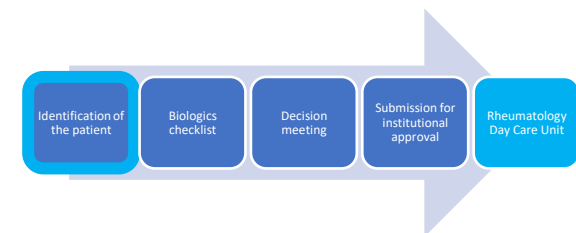




RITUXIMAB (I)

MABTHERA

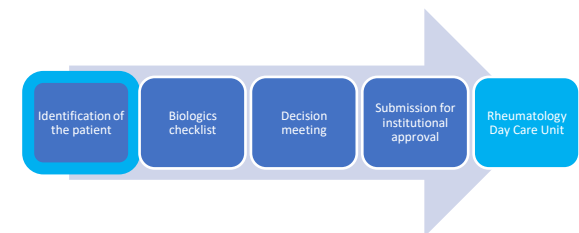
- Mecanismo: anticorpo monoclonal quimérico contra CD20, ativa a cascata apoptótica em linfócitos B





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

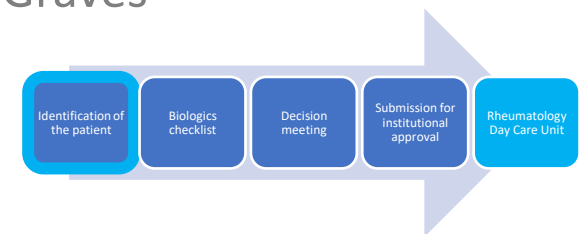




RITUXIMAB (III)

- 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)

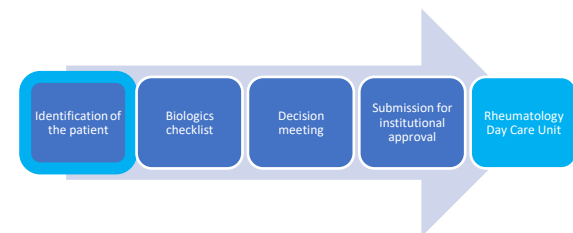
- Contra-indicações:

- Infecção ativa

→ verificado antes de cada administração

- Insuficiência cardíaca (NYHA IV)

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





RITUXIMAB (I)

MABTHERA

- Dosagem (RCM - artrite reumatóide)*:

- **1000 mg** nas semanas 0 e 2

➤ Avalia-se a resposta em 24 semanas (6 meses)

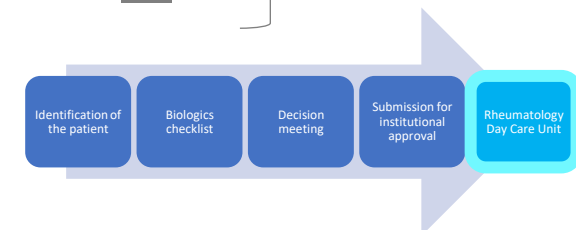
➤ Se não responder, deve não ser tratado com Rituximab

➤ Se responder, mas sintomático, deve fazer a próxima perfusão imediatamente

➤ Se responder e assintomático, pode fazer a próxima perfusão imediatamente ou Sob demanda

Normalmente
a cada 6M

- Também serve como referência para dosagem de rituximab no lúpus sistêmico eritematoso, síndrome de Sjögren e miosite





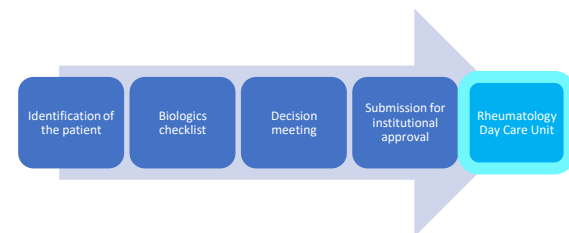
RITUXIMAB (II)

- Dosagem (RCM - granulomatose com poliangeíte / poliangeíte microscópica):
 - Indução: rituximab **375 mg / m²** (área de superfície corporal) nas semanas 0, 1, 2 e 3
 - Manutenção:
 - Se houver indução com rituximab, começa-se a manutenção pelo menos 16 semanas após a indução
 - Se indução usando DMARDs, começa-se manutenção nas primeiras 4 semanas após a remissão
 - Primeira administração de manutenção: rituximab **500 mg** nas semanas 0 e 2
 - Administrações de manutenção subsequentes: rituximab 500 mg **na semana 0**
 - Repetido a cada 6 meses **por 2 a 5 anos**



RITUXIMAB (III)

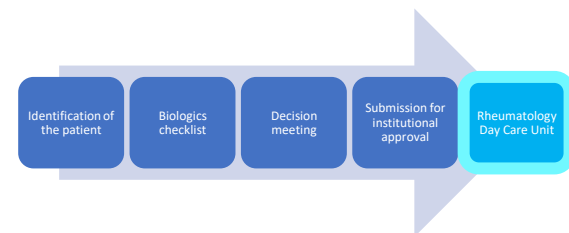
- Dosagem (protocolo HSM para GPA / poliangeíte microscópica):
 - Indução: rituximab 1000 mg nas semanas 0 e 2
 - Manutenção: rituximab 1000 mg **na semana 0** a cada 6 meses (por 2 a 5 anos - definido pelo médico assistente)





RITUXIMAB (IV)

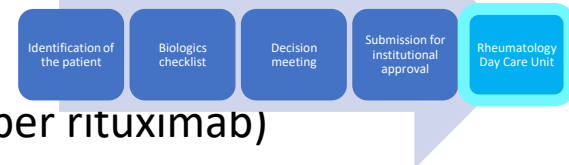
- Ajustes: não recomendado
- Protocolo HSM (5,5h):
 - Clemastina 2 mg
 - Metilprednisolona 100 mg
 - Paracetamol 1000 mg
 - Rituximab
 - Cloreto de sódio 0,9%





RITUXIMAB (V)

- Protocolo HSM (5,5h):
 - Antes de cada ciclo:
 - Imunoglobulinas séricas (hipogamaglobulinemia sintomática » interromper rituximab)
 - Populações linfocíticas (qualquer população além de CD19 sendo depletada?)
 - Antes da segunda perfusão do ciclo: monitoramento básico
 - Entre os ciclos:
 - CD19 (depleção suporta eficácia)
 - Imunoglobulinas séricas (hipogamaglobulinemia sintomática » interromper rituximab)





RITUXIMAB (VI)

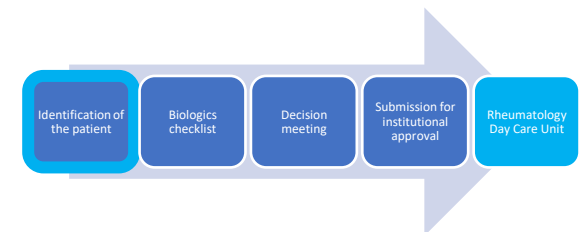
- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 8h (à temperatura ambiente), 48h (no frigorífico)
- Principais efeitos adversos: infecção, **reações alérgicas, hipogamaglobulinemia**, neutropenia, hipotensão (considerer interromper os medicamentos anti-hipertensores 12 horas antes da perfusão), complicações 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:

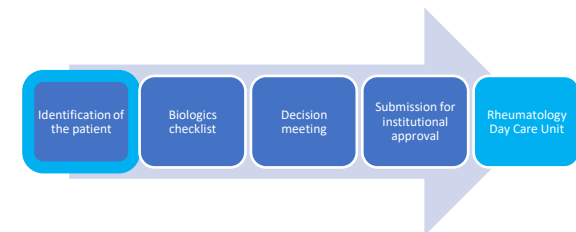
- Infecção ativa

→ verificado antes de cada administração

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

- NÃO recomendado se:

- Nefrite lúpica, envolvimento do sistema nervoso central
- Hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg / dL, IgA <10 mg / dL)
- HIV, hepatite viral
- Transplante anterior

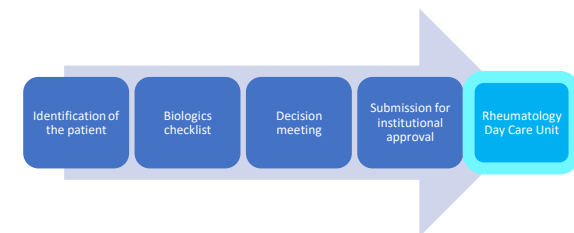




BELIMUMAB (I)

BENLYSTA

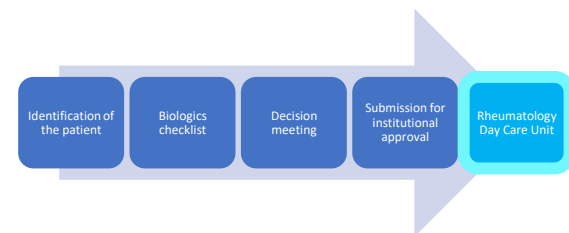
- Dosagem (RCM):
 - Indução: 10 mg / kg nos dias 0, 14 e 28
 - Manutenção: 10 mg / kg a cada 4 semanas
 - Transição para belimumab subcutâneo (SC): tomar 1ª dose de SC belimumab 1 a 4 semanas após o último tratamento intravenoso (IV)
- Ajustes: não recomendado (embora mal estudado)





BELIMUMAB (II)

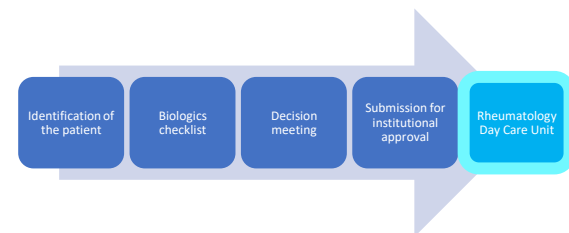
- Protocolo HSM (2,5h):
 - Belimumab 10 mg / kg
 - Cloreto de sódio 0,9%
 - Paracetamol 1000 mg SOS
 - Clemastina 2 mg SOS
 - Hidrocortisona 100 mg SOS



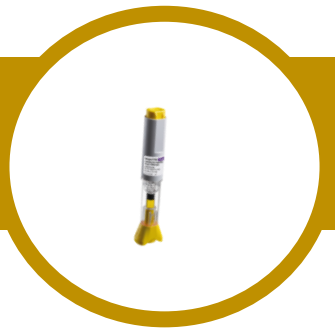


BELIMUMAB (III)

- Preparação: na farmácia
- Estabilidade: 8h (no frigorífico)
- Principais efeitos adversos: **reações alérgicas**, febre, infecção, leucopenia, depressão / **suicídio**, diarreia, dor nos membros, dor de cabeça



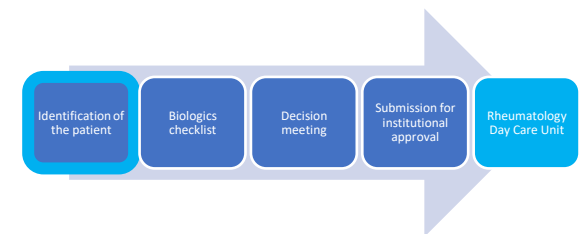
Imunossupressores e biológicos subcutâneos



METOTREXATO (I)

METEX

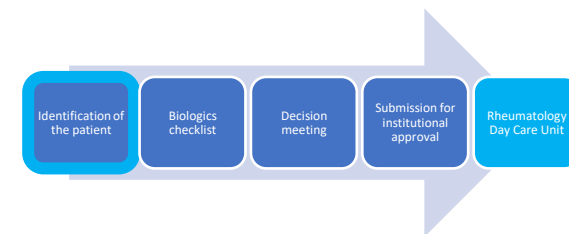
- Mecanismo: antimetabólito do tipo antifolato (propriedades antiproliferativas, antiinflamatórias e supressoras do sistema imunológico)
- Indicações:
 - Artrite reumatóide
 - Artrite idiopática juvenil
 - Artrite psoriática
 - Psoríase
 - Doença de Crohn

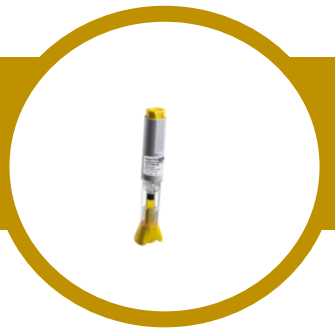




METOTREXATO (II)

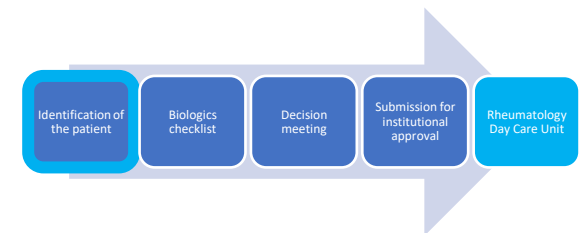
- Off label (1):
 - **Artrite periférica** ou envolvimento **cutâneo/ ocular/ muscular** de doenças imunomediadas
 - Lúpus eritematoso sistémico
 - Síndrome de Sjögren
 - Espondilartrite
 - Esclerose sistémica
 - Miosite
 - Sarcoidose

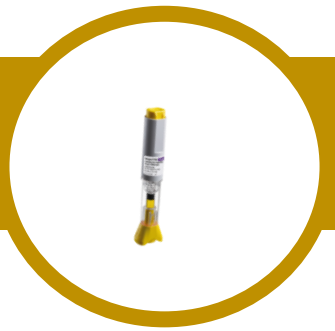




METOTREXATO (III)

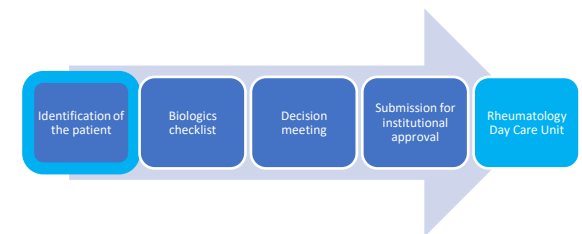
- Off label (2):
 - Agente poupador de glicocorticóides
 - Lúpus eritematoso sistémico
 - Esclerose sistémica
 - Miosite
 - Vasculite





METOTREXATO (IV)

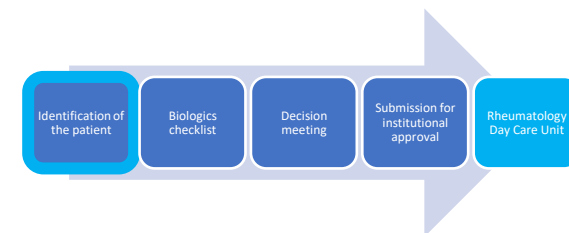
- Off label (3):
 - Colite ulcerosa (associada a anti-TNF)
 - Uveíte
 - Doença do enxerto contra hospedeiro
 - Esclerose múltipla
 - Agente de quimioterapia para neoplasias
 - Agente abortivo



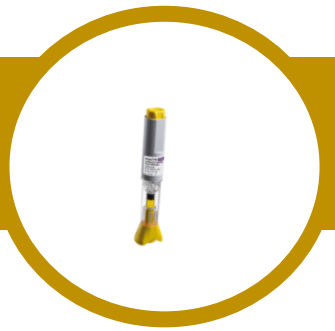


METOTREXATO (V)

- Contra-indicações:
 - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **6 meses** antes da gravidez)
 - Doença renal ou hepática grave
 - Citopenia grave
 - Alcoolismo
 - Úlceras gastrointestinais
 - Tuberculose ativa / HIV



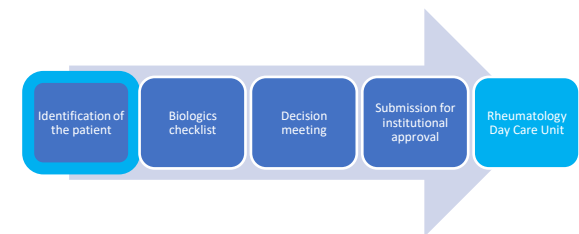
Identificação do doente

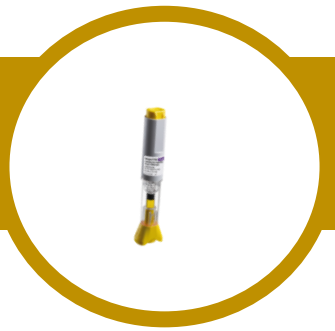


ETANERCEPT (I)

ENBREL

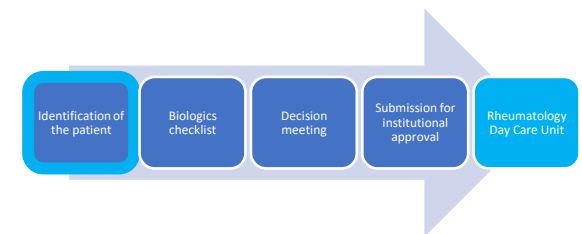
- Mecanismo: proteína de fusão (Receptor de TNF / a extremidade constante do anticorpo IgG1), atuando como um inibidor de TNF
- Indicações (1):
 - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
 - Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
 - AIJ oligoarticular estendida
 - Artrite relacionada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





ETANERCEPT (II)

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

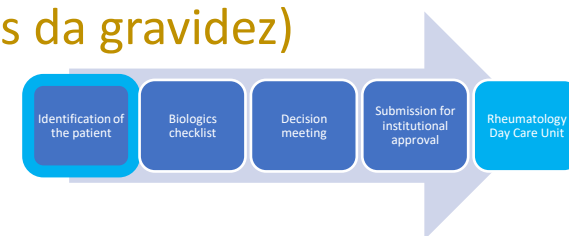


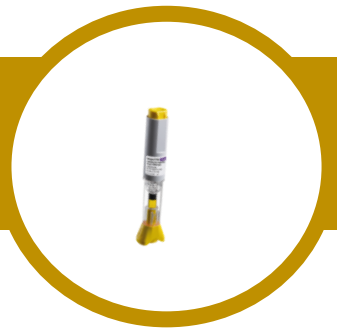
Identificação do doente



ETANERCEPT (III)

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

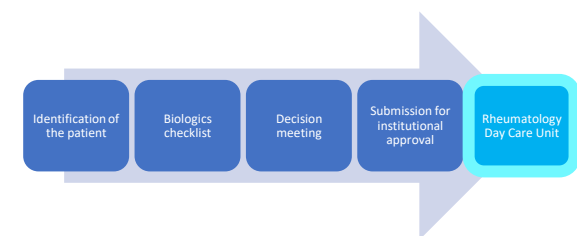


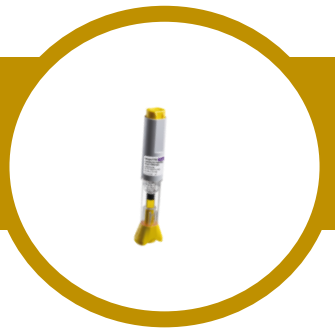


ETANERCEPT (I)

ENBREL

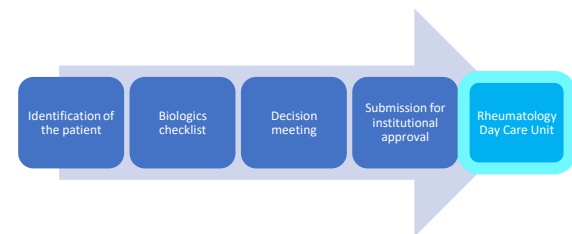
- Dosagem (RCM - artrite reumatóide / psoriática, espondilartrite axial):
 - 50 mg semanais (ou 25 mg duas vezes por semana)
- Dosagem (RCM - artrite idiopática juvenil):
 - 0,8 mg / kg semanalmente (ou 0,4 mg / kg duas vezes por semana), até 50 mg / semana
- Ajustes: não é necessário

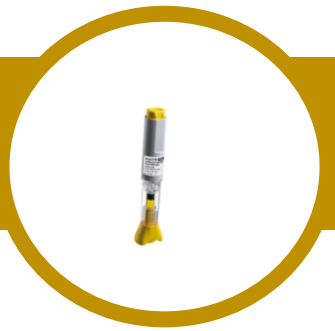




ETANERCEPT (II)

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

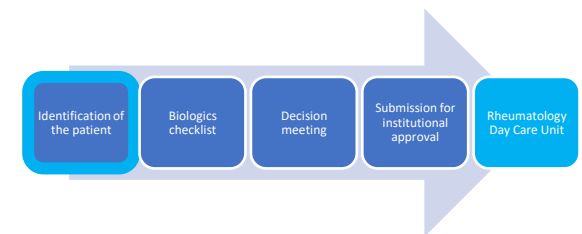


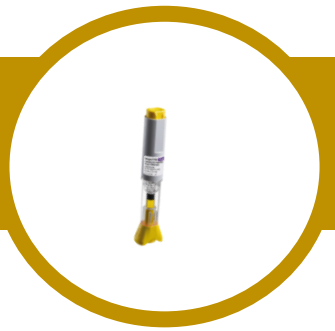


ADALIMUMAB (I)

HUMIRA

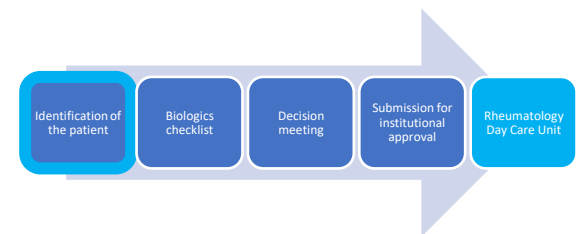
- Mecanismo: anticorpo monoclonal totalmente humano (liga-se e inibe TNF- α)
- Indicações (1):
 - Artrite reumatóide (em combinação com metotrexato)
 - Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
 - Artrite relacionada com entesite juvenil (ERA)
 - Artrite psoriática
 - Espondilartrite axial radiográfica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

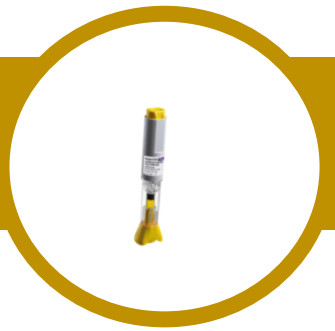




ADALIMUMAB (II)

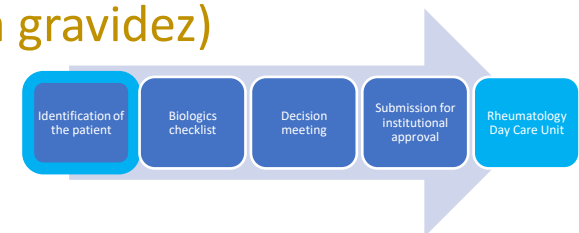
- Indicações (2):
 - Psoríase
 - Doença de crohn
 - Colite ulcerosa
 - Uveíte
 - Hidradenite supurativa





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)

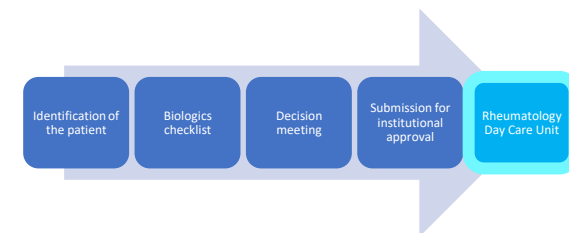


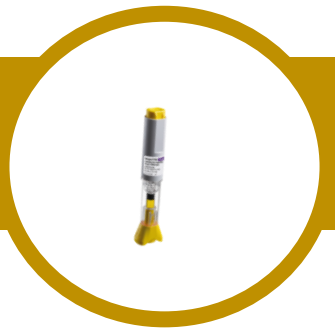


ADALIMUMAB (I)

HUMIRA

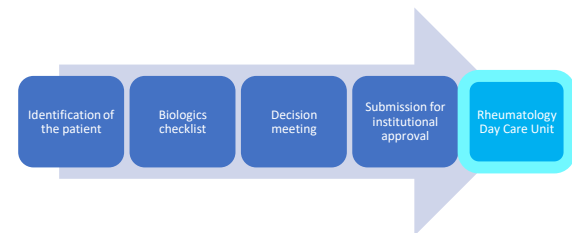
- Dosagem (RCM - artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial):
 - 40 mg a cada 2 semanas
 - Na AR, a dose pode teoricamente ser elevada para 80 mg, se monoterapia e resposta fraca a 40 mg (opções muito incomuns - precisa de nova aprovação na reunião de serviço)
- Dosagem (RCM - uveíte):
 - **80 mg** na semana 0
 - 40 mg a cada 2 semanas **começando na semana 1**

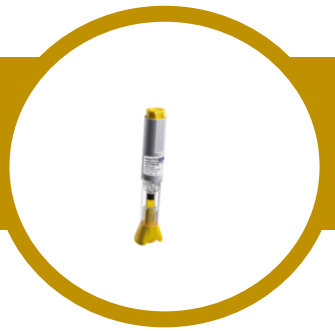




ADALIMUMAB (II)

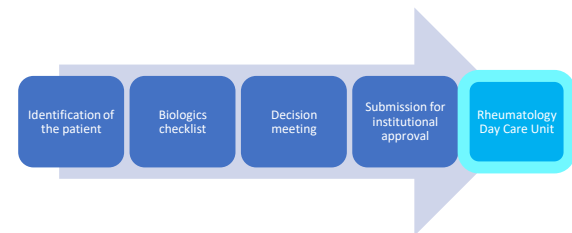
- Dosagem (RCM - artrite idiopática juvenil poliarticular, > 2 anos de idade):
 - 20 mg se o peso for 10 - 30 kg
 - 40 mg se peso > 30 kg
- A cada 2 semanas

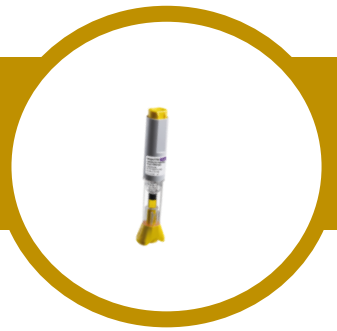




ADALIMUMAB (III)

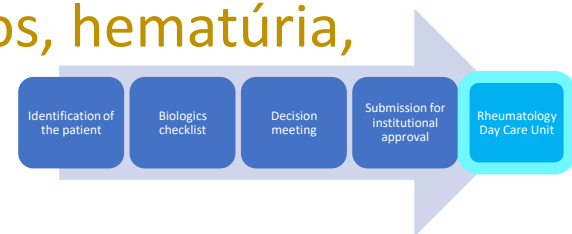
- Dosagem (RCM - artrite relacionada com a entesite juvenil, > 6 anos de idade):
 - 20 mg se peso 15 - 30 kg
 - 40 mg se peso > 30 kg
 - A cada 2 semanas
- Ajustes: não estudado

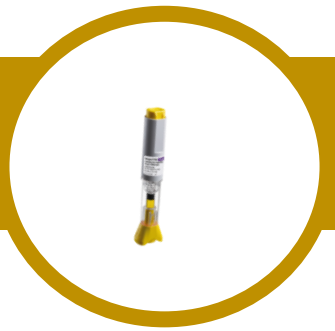




ADALIMUMAB (IV)

- 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, neoplasia (rara), dor de cabeça, dor / espasmos musculoesqueléticos, **aminotransferases elevadas**, dor abdominal, náuseas, vômitos, hematúria, disfunção renal, coagulação / sangramento anormal

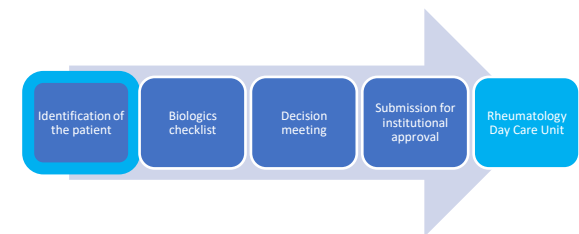


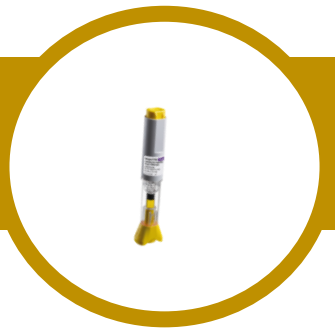


CERTOLIZUMAB (I)

CIMZIA

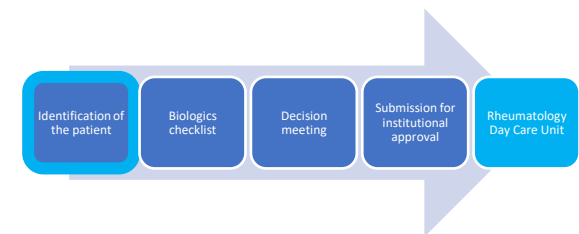
- Mecanismo: Fragmento Fab 'PEGuilado de um anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
 - Artrite psoriática (em associação com metotrexato)
 - Espondilartrite axial radiográfica
 - Espondilartrite axial não radiográfica
 - Psoríase

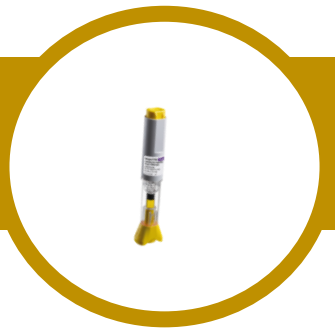




CERTOLIZUMAB (II)

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

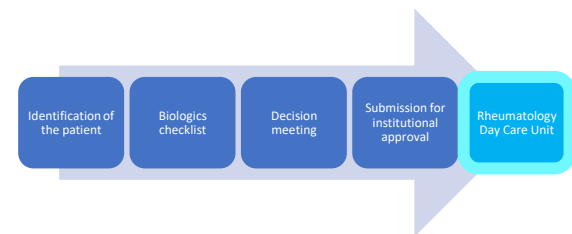




CERTOLIZUMAB (I)

CIMZIA

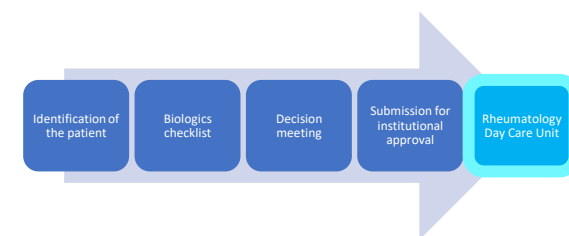
- Dosagem (RCM):
 - Indução: 400 mg (2 injeções) nas semanas 0, 2 e 4
 - Manutenção: 200 mg a cada 2 semanas (ou 400 mg a cada 4 semanas)
- Ajustes: Não estudado



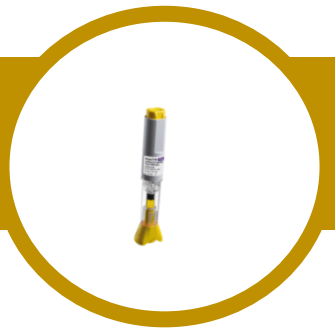


CERTOLIZUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: Infecção, Reações alérgicas (**cuidado em doentes com 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



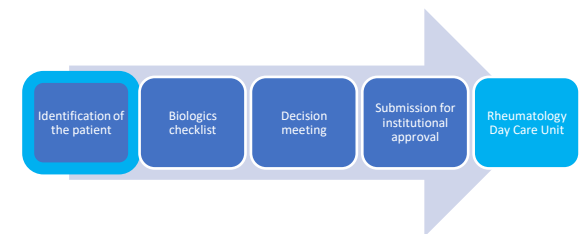
Identificação do doente



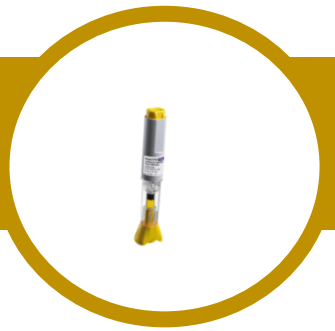
GOLIMUMAB (I)

SIMPONI

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

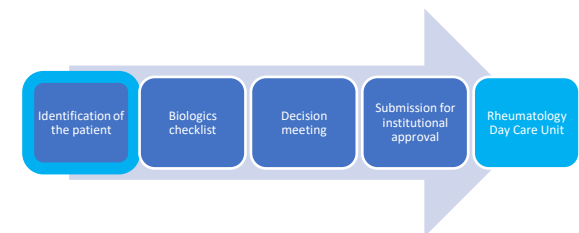


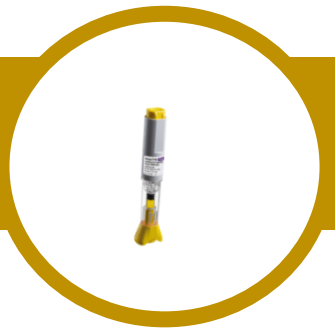
Identificação do doente



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)

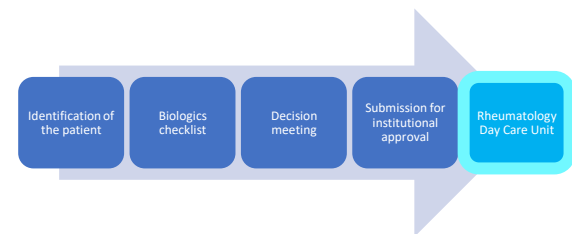


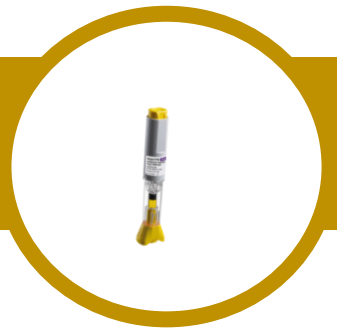


GOLIMUMAB (I)

SIMPONI

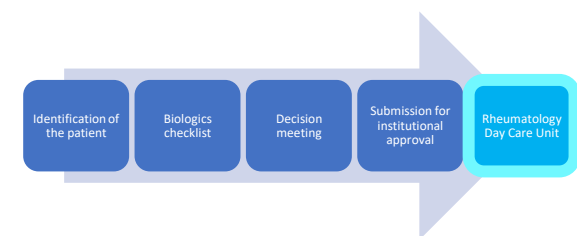
- Dosagem (RCM):
 - 50 mg mensais
 - 100 mg mensalmente se peso > 100 kg e resposta inadequada após 3-4 administrações (opção muito incomum - precisa de nova aprovação na Reunião de Serviço)
- Ajustes: Não estudado



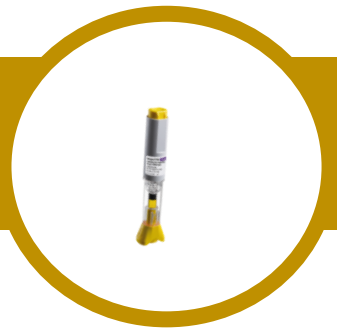


GOLIMUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: Infecção, reações alérgicas (**cuidado em doentes com 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**



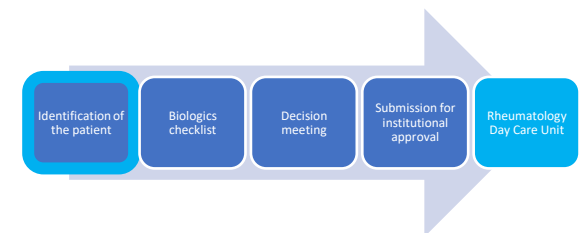
Identificação do doente

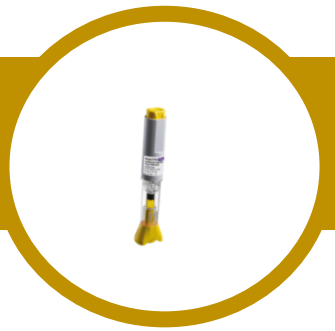


TOCILIZUMAB (I)

ROACTEMRA

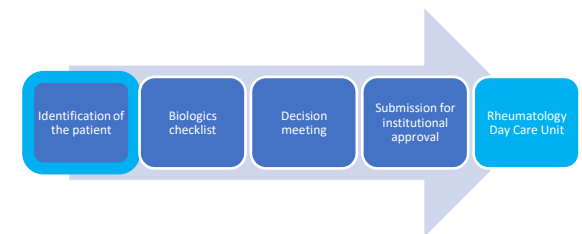
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-6
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
 - Artrite idiopática juvenil poliarticular
 - Artrite idiopática juvenil sistémica
 - **Arterite de células gigantes**

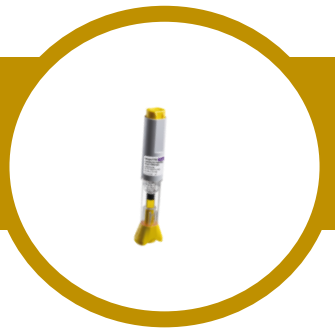




TOCILIZUMAB (II)

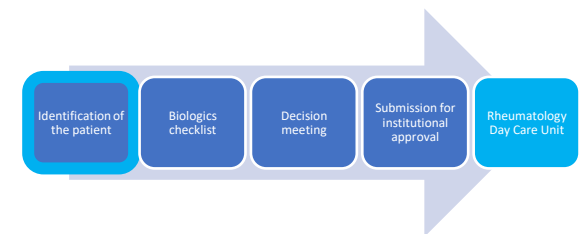
- Off-label:
 - Arterite de Takayasu
 - Oftalmopatia de Graves
 - Doença de Castleman (tumor benigno raro de células B)

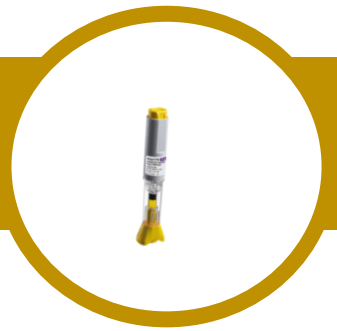




TOCILIZUMAB (III)

- Contra-indicações:
 - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **3 meses** antes da gravidez)
 - Neoplasia ativa
 - Infecção ativa
 - Neutropenia (<1000) *
 - Trombocitopenia (<100) *
 - Aminotransferases elevadas (> 3x SLN) *

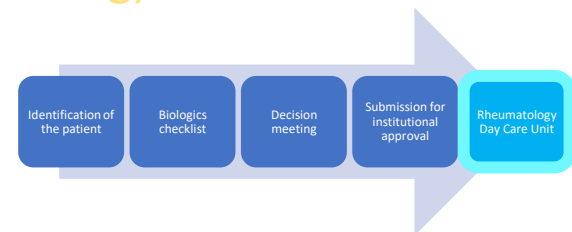




TOCILIZUMAB (I)

ROACTEMRA

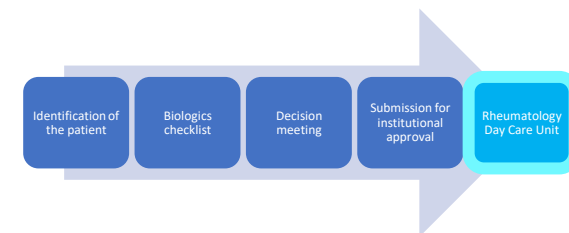
- Dosagem (RCM): 162 mg
 - **Uma vez por semana** (artrite reumatóide, arterite de células gigantes, artrite idiopática juvenil sistémica se > 30 kg)
 - Uma vez a cada 2 semanas (artrite idiopática juvenil sistémica se 10-30 kg, artrite idiopática juvenil poliarticular se > 30 kg)
 - Uma vez a cada 3 semanas (poliartrite idiopática juvenil articular se < 30 kg)



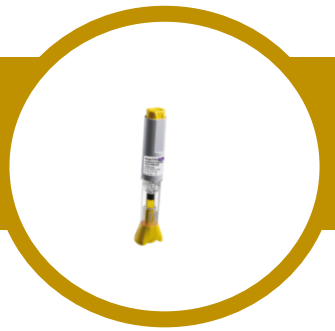


TOCILIZUMAB (II)

- Ajustes: Não estudado
- Principais efeitos adversos: infecção, **hepatotoxicidade**, **hiperlipidemia**, hipertensão arterial, **ganho de peso**, neutropenia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, edema, **diverticulite complicada**, síndrome desmielinizante, urticária, neoplasia, dor abdominal, dor de cabeça



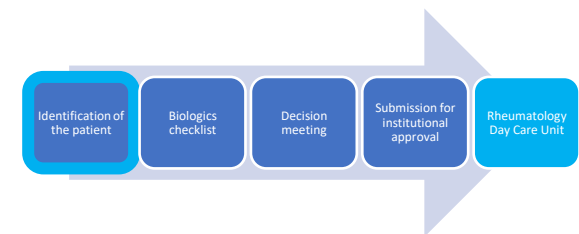
Identificação do doente

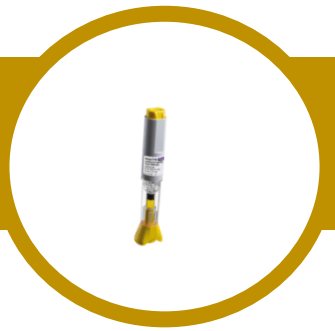


BELIMUMAB (I)

BENLYSTA

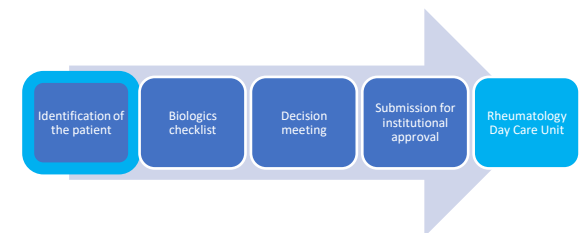
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano que inibe o fator de ativação de células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLyS)
- Indicação: Lúpus eritematoso sistémico (ANA e dsDNA positivos, c3 ou c4 baixo)

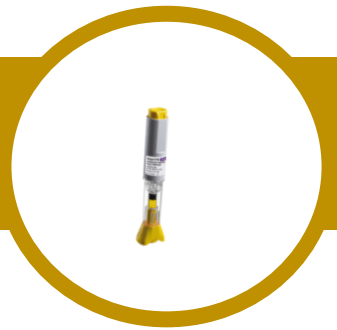




BELIMUMAB (II)

- Contra-indicações:
 - Infecção ativa
 - Gravidez / amamentação (interromper pelo menos **4 meses** antes da gravidez)
- NÃO recomendado se:
 - Nefrite lúpica, envolvimento do sistema nervoso central
 - Hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg / dL, IgA <10 mg / dL)
 - HIV, hepatite viral
 - Transplante anterior





BELIMUMAB (I)

BENLYSTA

- Dosagem (RCM):
 - 200 mg semanais (**sem indução** fase, a dose é **não dependente do peso**)
 - Transição para belimumabe subcutâneo (SC): tomar **1ª dose de belimumab SC 1 a 4 semanas após o último tratamento intravenoso (IV)**
- Ajustes: não recomendado (embora mal estudado)
- Principais efeitos adversos: **Reações alérgicas**, febre, infecção, leucopenia, depressão / **suicídio**, diarreia, dor nos membros, dor de cabeça

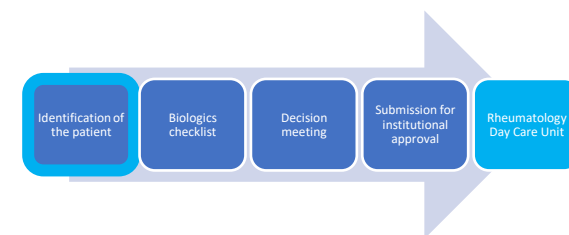
Identificação do doente

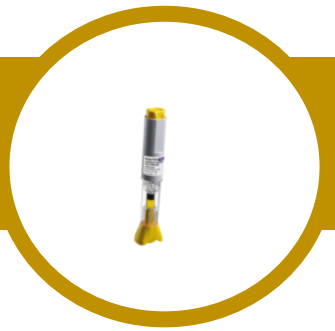


SEKUKINUMAB (I)

COSENTYX

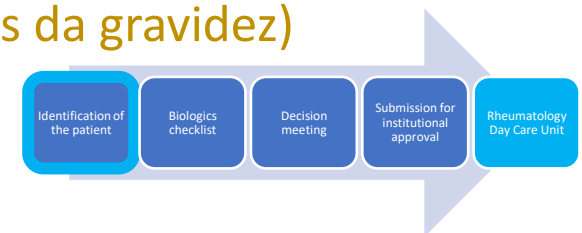
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano que se liga a e inibe IL-17A
- Indicações:
 - espondilartrite axial **radiográfica**
 - Artrite psoriática
 - Psoríase

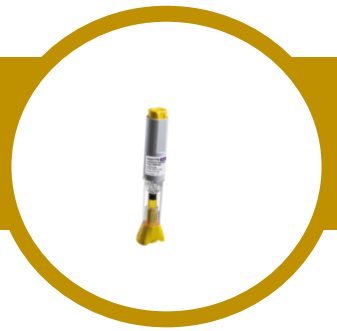




SEKUKINUMAB (II)

- 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)

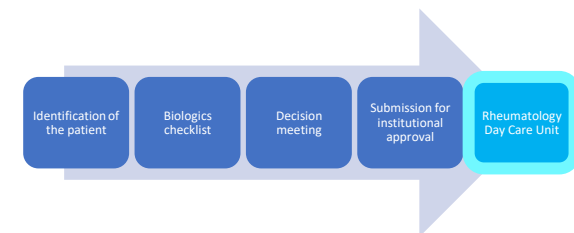




SEKUKINUMAB (I)

COSENTYX

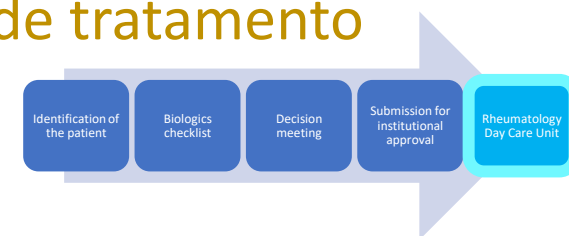
- Dosagem (RCM - artrite psoriática):
 - Se psoríase moderada a grave ou história de falência do inibidor de TNF
 - Indução: 300 mg (2 seringas) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4
 - Manutenção: 300 mg (2 seringas) mensalmente
 - Se psoríase nula a leve e sem histórico de falência do inibidor de TNF
 - Indução: 150 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4
 - Manutenção: 150 mg mensal
- A dose pode ser aumentada para 300 mg





SEKUKINUMAB (II)

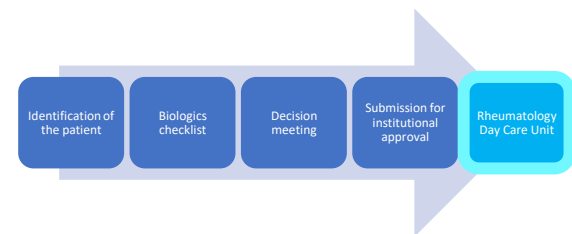
- Dosagem (RCM - espondilartrite radiográfica):
 - Indução: 150 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4
 - Manutenção: 150 mg mensal
 - A dose pode ser aumentada para 300 mg
- A eficácia deve ser avaliada não em 12, mas em **16 semanas** de tratamento

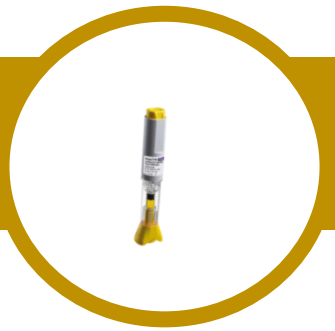




SEKUKINUMAB (III)

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

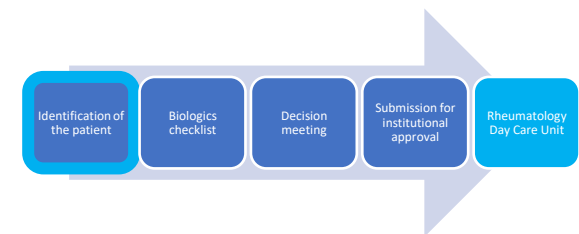


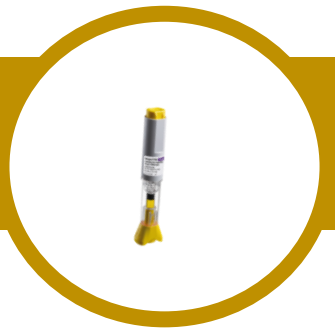


USTEKINUMAB (I)

STELARA

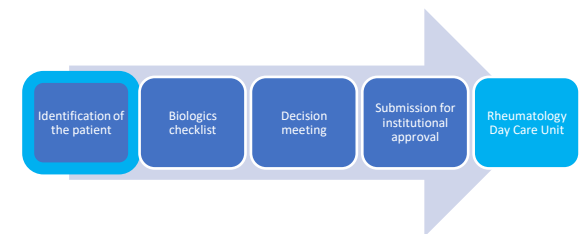
- Mecanismo: anticorpo monoclonal humano contra IL-12 e IL-23
- Indicações:
 - Artrite psoriática
 - Artrite psoriática juvenil
 - Psoríase
 - Doença de crohn
 - Colite ulcerosa

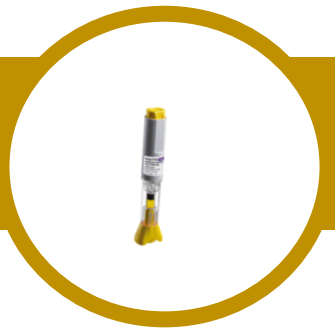




USTEKINUMAB (II)

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

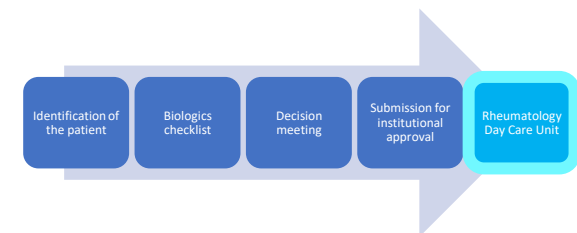


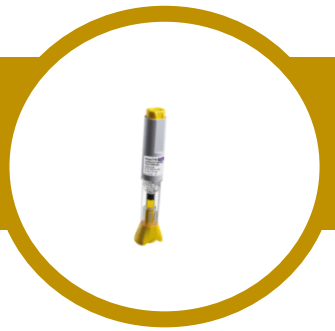


USTEKINUMAB (I)

STELARA

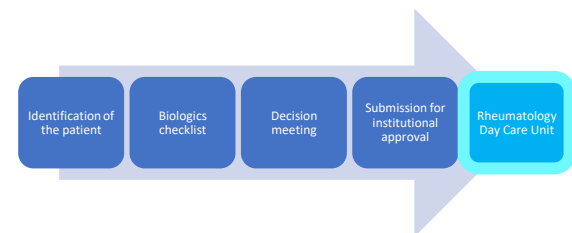
- Dosagem (RCM - artrite psoriática):
 - Indução: 45 mg nas semanas 0 e 4
 - Manutenção: 45 mg a cada 12 semanas (3 meses)
 - Doentes com > 100 kg podem usar a dose de 90 mg
- Ajustes: não estudado

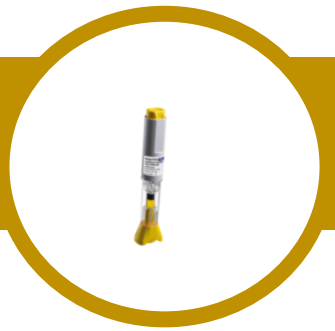




USTEKINUMAB (II)

- Principais efeitos adversos: infecção (**principalmente respiratório**, incluindo tuberculose), **reações alérgicas graves** (anafilaxia, angioedema, alveolite alérgica, **pneumonia eosinofílica, organizando pneumonia**) Incluindo **cuidado em doentes com alergia ao látex, psoríase eritrodérmica/ dermatite esfoliativa**, diarreia, náusea, vômito, neoplasia, dor de cabeça, mialgia, artralgia

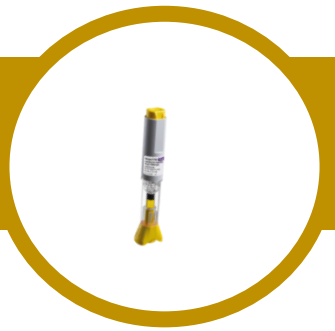




ANAKINRA (I)

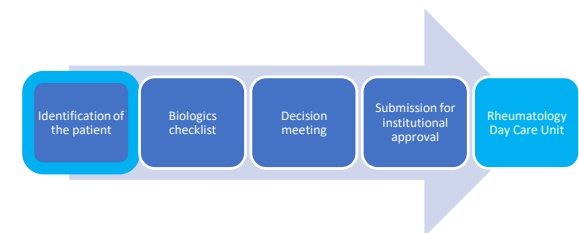
KINERET

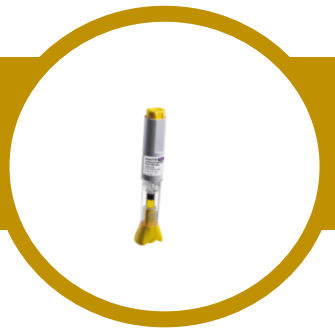
- Mecanismo: antagonista do receptor de IL-1 humano
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (em associação com metotrexato)
 - Doença de Still de início na idade adulta
 - Artrite idiopática juvenil sistémica
 - Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), incluindo a síndrome de Muckle-Wells (MWS),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



ANAKINRA (II)

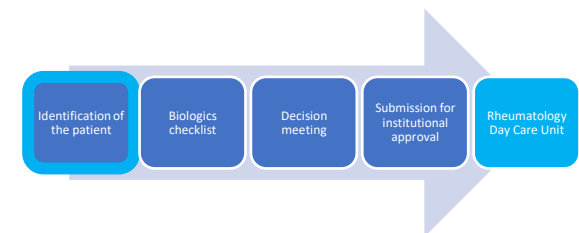
- Off label:
 - Crises agudas de doenças de deposição de cristais
 - Síndrome de Schnitzler (e outras síndromes autoinflamatórias)
 - Síndrome de ativação macrofágica (e, eventualmente, outros subtipos de tempestades de citocinas)
 - Infecção por SARS-CoV-2?

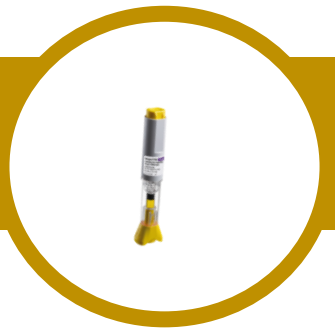




ANAKINRA (III)

- 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**

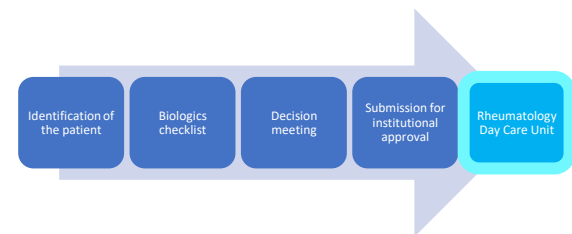


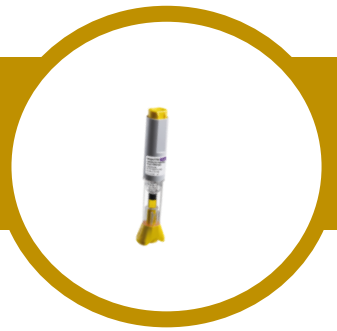


ANAKINRA (I)

KINERET

- Dosagem (RCM - artrite reumatóide):
 - 100 mg / dia
- Dosagem (RCM - doença de Still do adulto / artrite idiopática juvenil sistêmica):
 - 100 mg / dia se peso > 50 kg
 - 1-2 mg / kg / dia se peso < 50 kg

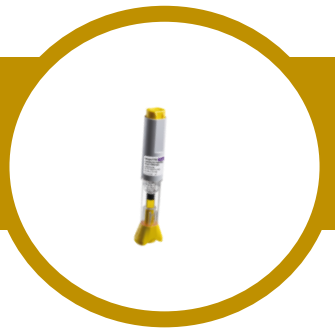




ANAKINRA (II)

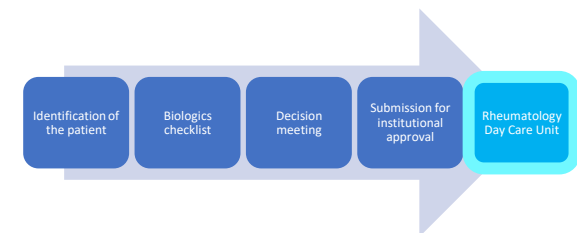
- Dosagem (RCM - Síndromes periódicas associadas à criopirina):
 - Dose inicial: 1-2 mg / kg / dia
 - Dose de manutenção
 - CAPS leve (MWS / FCAS leve): 1-2 mg / kg / dia
 - CAPS grave (MWS / NOMID grave): geralmente 3-4 mg / kg / dia, titulado até 8 mg / kg / dia
- dosagem ajustada de acordo com os parâmetros clínicos e proteína C reativa / amilóide sérica
- pelo menos 8 meses de idade ou 10 kg de peso





ANAKINRA (III)

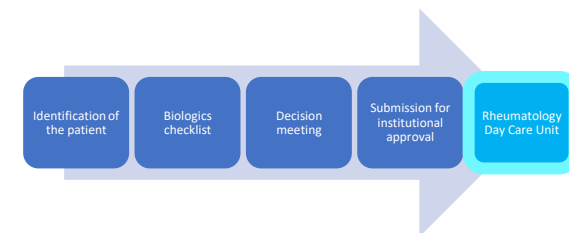
- Ajustes:
 - Doença hepática
 - Até Child-Pugh B: nenhum ajuste é necessário
 - Em caso de doença hepática grave: usar com cautela
 - Doença renal
 - TFGe > 60 mL / min: nenhum ajuste é necessário
 - TFGe de 30 a 60 mL / min: usar com cautela
 - TFGe < 30 mL / min (incluindo doentes em hemodiálise): a cada 2 dias

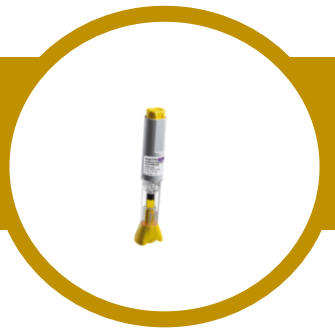




ANAKINRA (IV)

- Principais efeitos adversos: Reações alérgicas, **aminotransferases elevadas (especialmente no primeiro mês de tratamento)**, neutropenia (**monitorizar mensalmente durante os primeiros 6 meses, depois a cada 3 meses**), trombocitopenia, hipercolesterolemia, hipertensão pulmonar, proteinose alveolar, doença pulmonar intersticial, interferência com CYP450 (**ajustar as doses de varfarina e fenitoína**), dor de cabeça

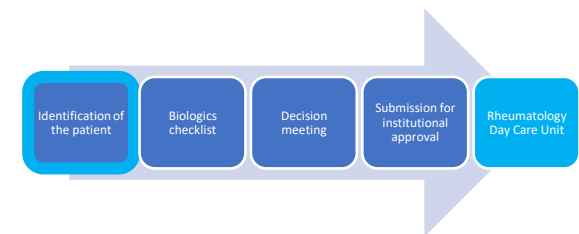




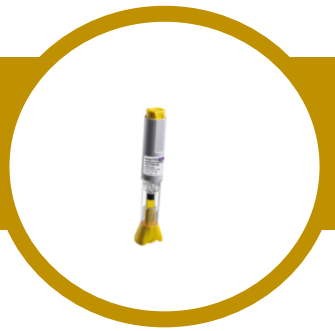
CANAKINUMAB (I)

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)**

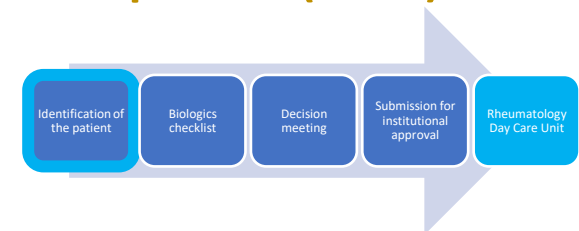


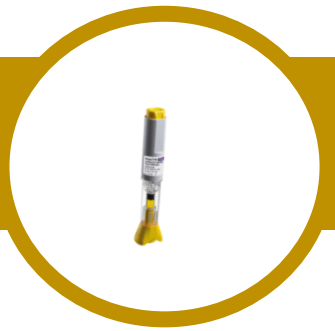
Identificação do doente



CANAKINUMAB (II)

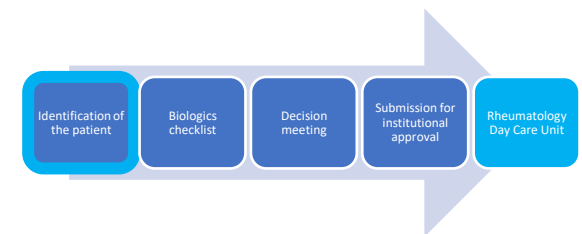
- Indicações (2):
 - Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), incluindo a síndrome de Muckle-Wells (MWS), doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), síndrome autoinflamatória do frio familiar (FCAS) e urticária familiar ao frio (UFC)
 - **Febre mediterrânica familiar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

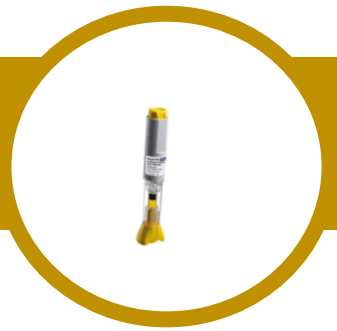




CANAKINUMAB (III)

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

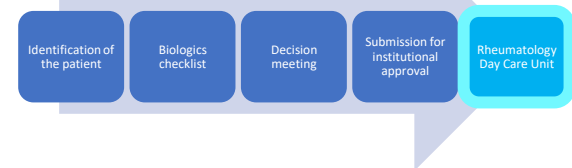


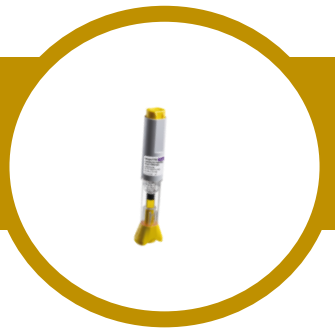


CANAKINUMAB (I)

ILARIS

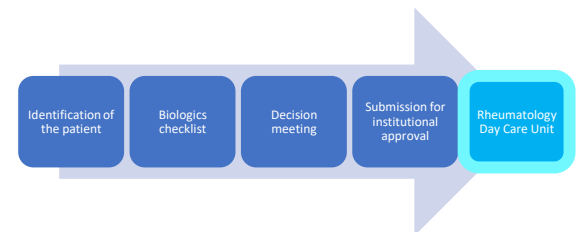
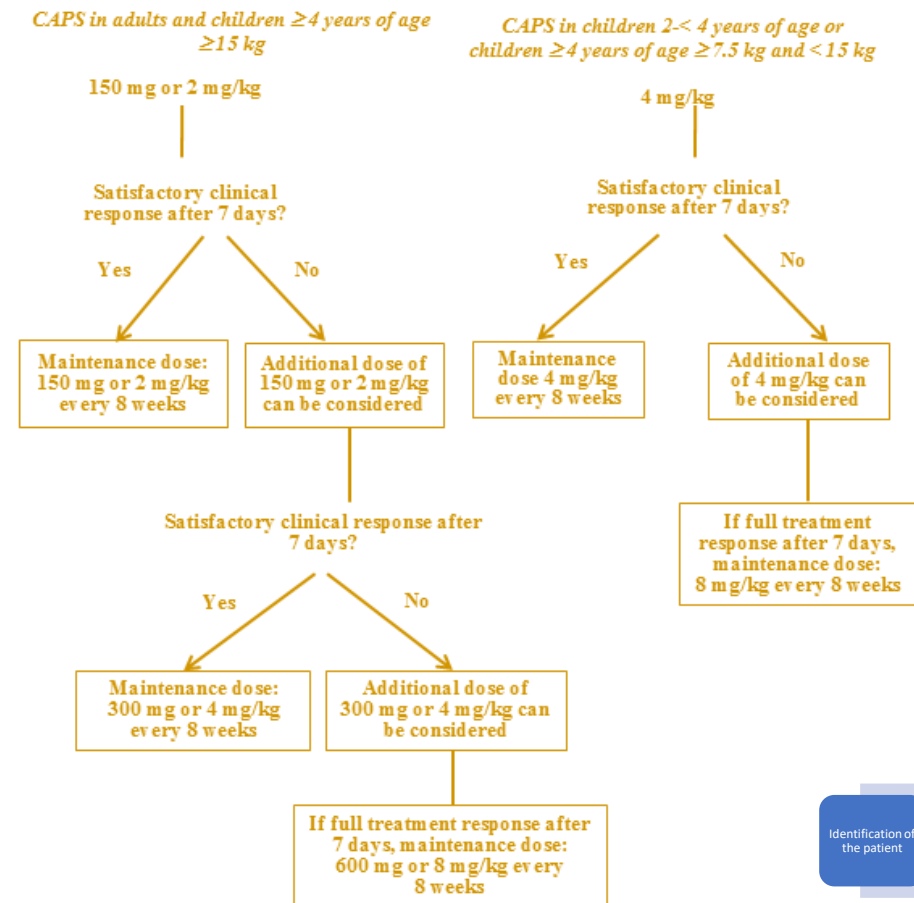
- Dosagem (RCM - gota)
 - 150 mg (dose única em uma crise, assim que a crise começar)
 - Se a crise passar, o canacinumabe pode ser usado novamente, mas **não antes de 12 semanas**
 - Se não houver resposta, deve não ser usado novamente
- Dosagem (RCM - doença de Still do adulto / artrite idiopática juvenil sistêmica):
 - 4 mg / kg (até 300 mg) a cada 4 semanas
 - peso mínimo 7,5 kg

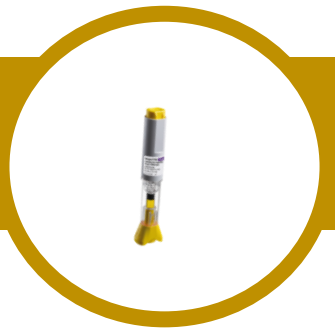




CANAKINUMAB (II)

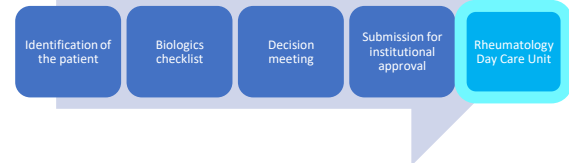
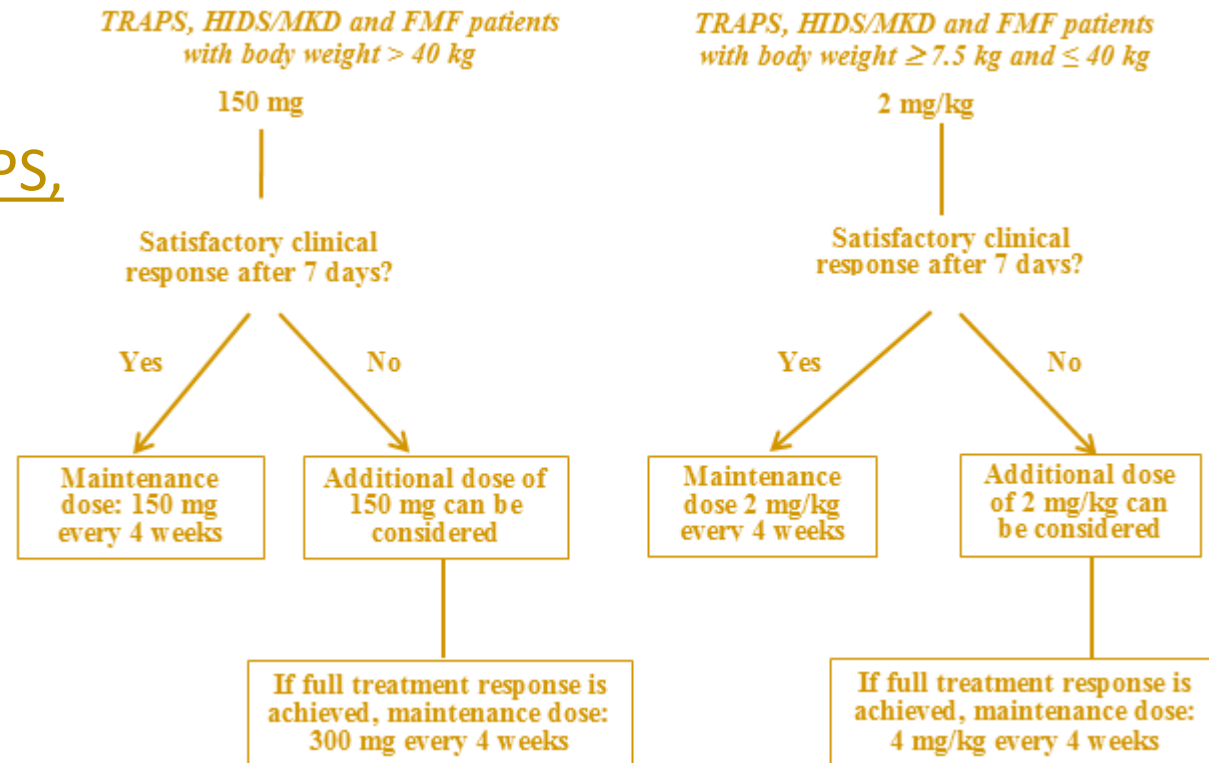
- Dosagem (RCM - CAPS):





CANAKINUMAB (III)

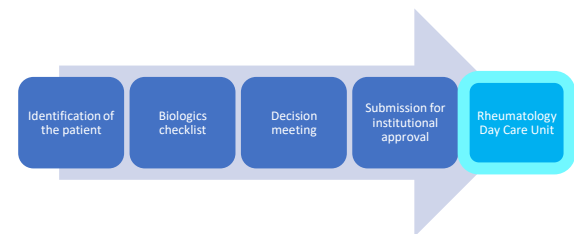
- Dosagem (RCM - TRAPS, HIDS / MKD, FMF):



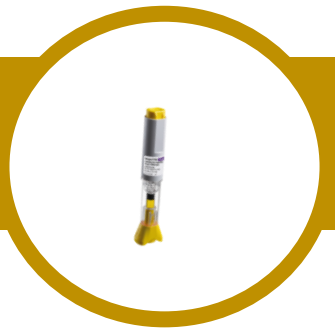


CANAKINUMAB (IV)

- Ajustes: Não estudado
- Principais efeitos adversos: infecção, leucopenia / **neutropenia**, **elevações de aminotransferases e bilirrubina assintomáticas**, interferência com CYP450 (**ajustar as doses de varfarina e fenitoína**), tontura, dor abdominal, astenia, **artralgia** (apenas em sJIA), mialgia, **proteinúria**, **TFGe diminuído**



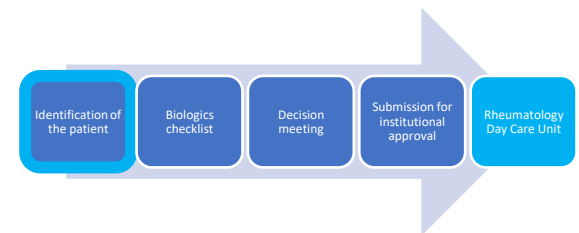
Identificação do doente

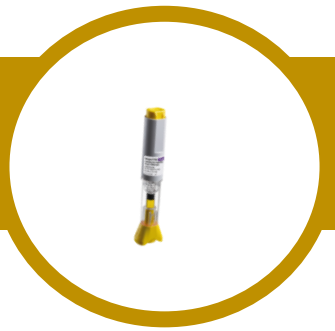


MEPOLIZUMAB (I)

NUCALA

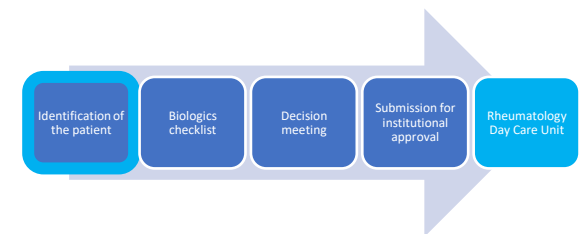
- Mecanismo: o anticorpo monoclonal humanizado reconhece e bloqueia IL-5
- Indicação: asma eosinofílica grave
- Off label:
 - Granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss)
 - Miosite eosinofílica
 - Síndrome hipereosinofílica (HES)





MEPOLIZUMAB (II)

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

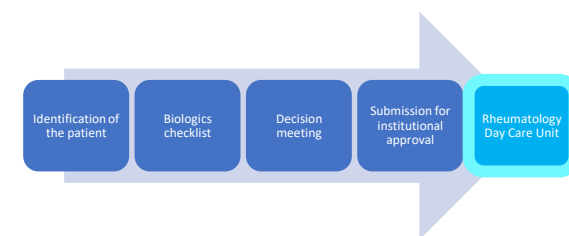


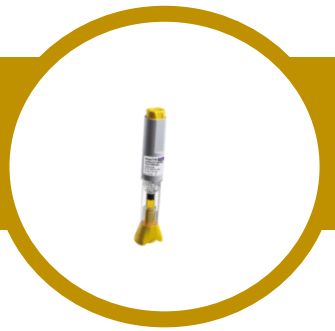


MEPOLIZUMAB (I)

NUCALA

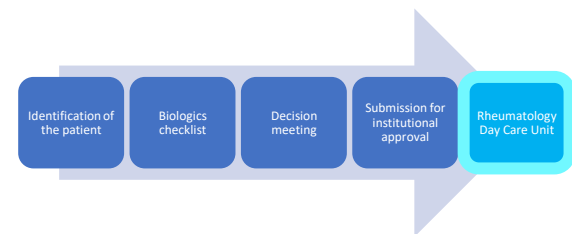
- Dosagem (off label - granulomatose eosinofílica com poliangiíte / HES):
 - 300 mg mensalmente
- Dosagem (off label - miosite eosinofílica):
 - 100 mg mensalmente
- Ajustes: não é necessário





MEPOLIZUMAB (II)

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



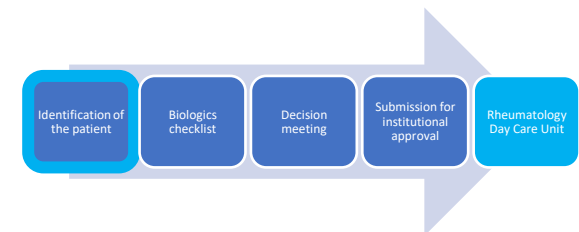
Inibidores da JAK



BARICITINIB (I)

OLUMIANT

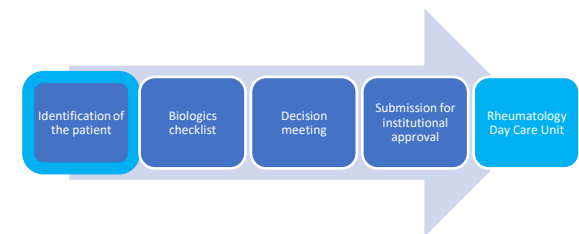
- Mecanismo: inibidor da Janus quinase (JAK), bloqueando os subtipos **JAK1 e JAK2**
- Indicação: artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
- Off label:
 - Artrite idiopática juvenil poliarticular
 - Lúpus eritematoso sistémico (4 estudos em andamento)
 - Alopecia areata
 - Infecção por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





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

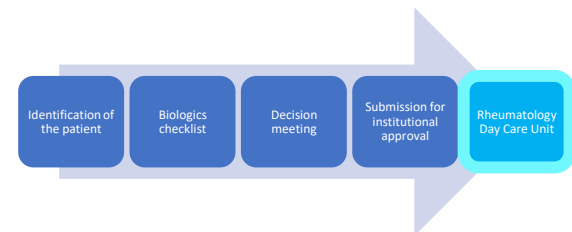




BARICITINIB (I)

OLUMIANT

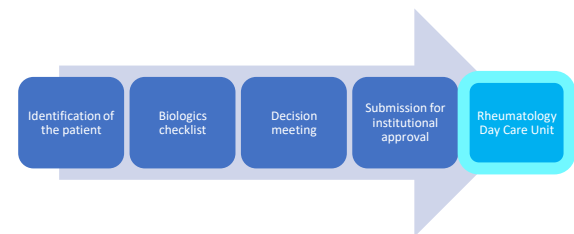
- Dosagem (RCM):
 - 4 mg por dia (padrão)
 - 2 mg por dia se:
 - > 75 anos de idade (se bem tolerado, pode-se tentar 4 mg / dia)
 - TFGe 30 a 60 mL / min
 - História de infecções recorrentes
 - **Controle da doença em longo prazo com a dose de 4 mg / dia**





BARICITINIB (II)

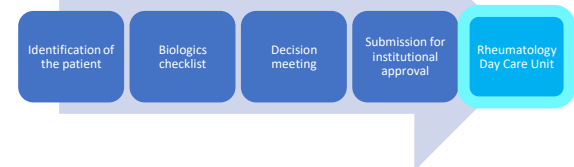
- Ajustes:
 - Função renal
 - eTFG > 60: pode usar a dose de 4 mg / dia
 - eTFG 30 - 60: deve usar a dose de 2 mg / dia
 - **TFGe <30: evitar baricitinib**
 - Função do fígado
 - Comprometimento leve a moderado: nenhum ajuste necessário
 - Comprometimento grave: evitar o baricitinib





BARICITINIB (III)

- Principais efeitos adversos: infecção (principalmente **herpes zoster** - interromper o baricitinib até a resolução da infecção), **neutropenia**, **linfopenia**, **anemia**, **trombocitose**, doença linfoproliferativa (rara), **hiperlipidemia** (avaliar às **12 semanas**; **boa resposta às estatinas**), aminotransferases elevadas, **trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar**, **teratogenicidade**, **fertilidade feminina reduzida** (estudos em animais), náusea, erupção na pele

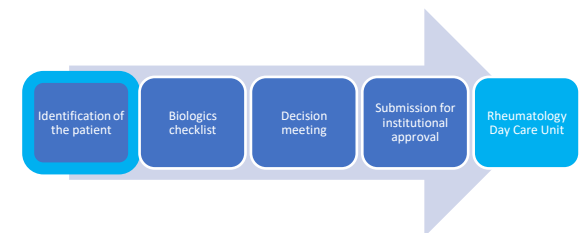




TOFACITINIB (I)

XELJANZ

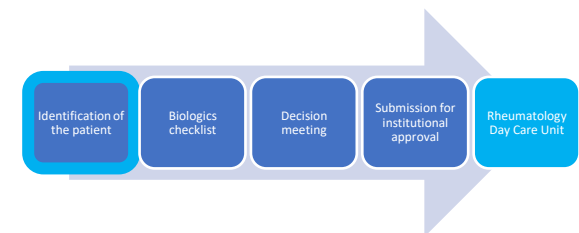
- Mecanismo: inibidor da Janus quinase (JAK), bloqueando os subtipos **JAK1 e JAK3**
- Indicações:
 - Artrite reumatóide (**pode ser usado como monoterapia**)
 - Artrite psoriática (em combinação com metotrexato) *
 - Colite ulcerosa





TOFACITINIB (II)

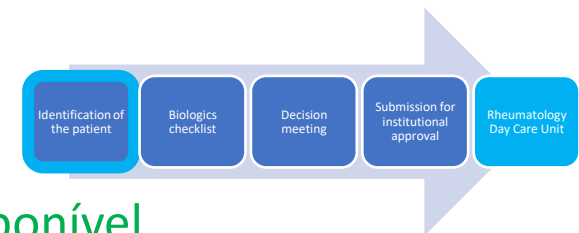
- Off label:
 - Espondilartrite axial
 - Psoríase
 - Alopecia areata
 - Infecção por SARS-CoV-2?
- **> 200 ensaios clínicos em andamento**





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**



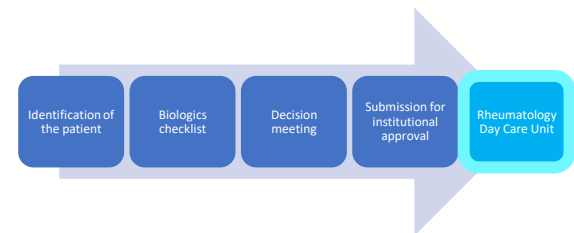
Em doentes **com mais de 65 anos**, use apenas se for a única opção disponível



TOFACITINIB (I)

XELJANZ

- Dosagem (RCM - artrite reumatóide / psoriática):
 - 5 mg **duas vezes por dia**
 - no caso da artrite reumatóide, uma dose de 11 mg uma vez ao dia também está aprovada
 - durante o tratamento com cetoconazol / fluconazol, reduzir para **metade da dose**
 - evitar o tratamento concomitante com ciclosporina, tacrolimus ou rifampicina





TOFACITINIB (II)

- Ajustes:
 - Doença hepática crónica
 - Child-Pugh A: nenhum ajuste
 - **Child-Pugh B: metade da dose**
 - **Child-Pugh C: contra-indicado**
 - Doença renal crónica
 - eTFG > 30 mL / min: sem ajuste
 - TFGe < 30 mL / min: **metade da dose** (incluindo em doentes em hemodiálise)



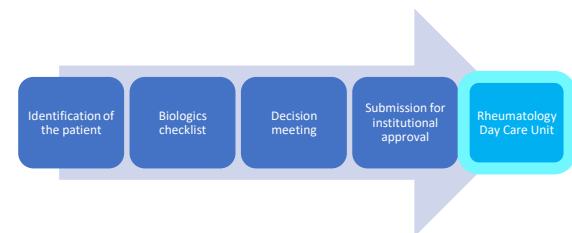
TOFACITINIB (III)

- Principais efeitos adversos (1): infecção (principalmente se houver terapia concomitante com glicocorticoides), **linfopenia** (se <750 interromper até a recuperação; se <500 , interromper o tofacitinib), **neutropenia** (se <1000 interromper até a recuperação; se <500 , interromper o tofacitinib), **anemia** (se Hb <8 , interromper até a recuperação), **hiperlipidemia** (avaliar às **8 semanas**; boa resposta às estatinas), **trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar** (dependente da dose, principalmente com doses não utilizadas em Reumatologia)



TOFACITINIB (IV)

- Principais efeitos adversos (2): **elevação de aminotransferases, perfuração GI**, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, vômito, doença pulmonar intersticial, tosse, neoplasia, **fertilidade feminina reduzida** (estudos em animais), erupção cutânea, artralgia, **CK elevada**, febre, edema, cansaço





...

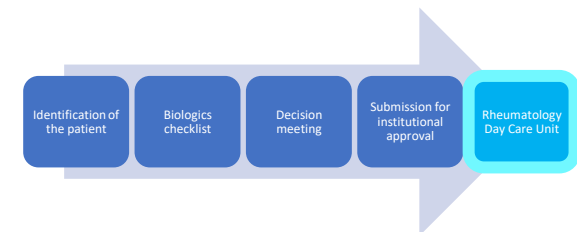
Hospital de
dia de
Reumatologia

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

Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva



- Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (1)

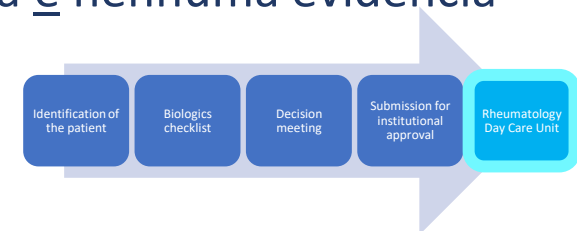
- Regras gerais (diretrizes do NHS)

- **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



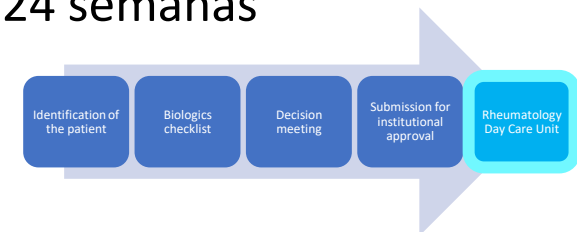
Interrupção de terapias biológicas



• Interrupção de terapias biológicas para cirurgia eletiva (2)

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

Biológico	Cirurgia limpa	Alto risco de infecção	ARP
➤ 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)	

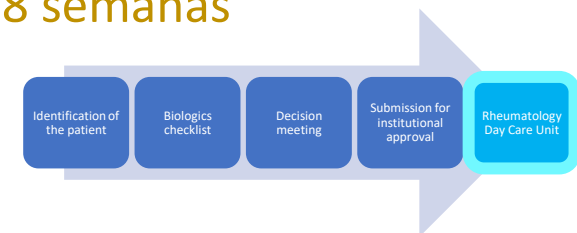


Interrupção de terapias biológicas



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

Biológico	Cirurgia limpa	Alto risco de infecção	ARP
➤ 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

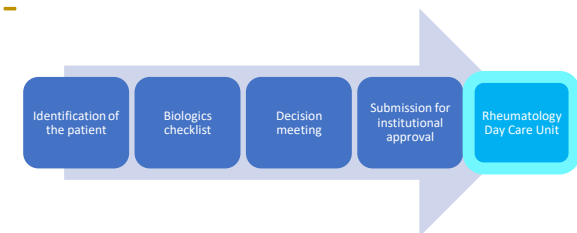


Interrupção de terapias biológicas



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

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

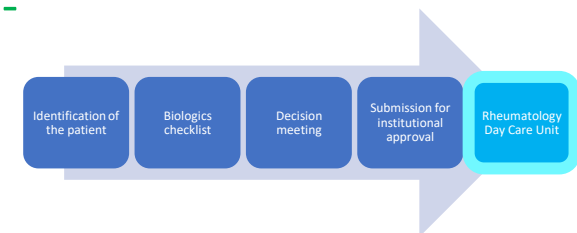


Interrupção de terapias biológicas



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

Biológico	Cirurgia limpa	Alto risco de infecção	ARP
➤ 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

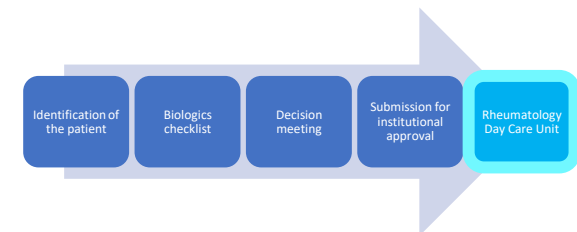
**Interrupção de terapias biológicas para procedimentos
odontológicos**



- 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 interrompa¹ vs interrupção por 5 meias-vidas²)
 - 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

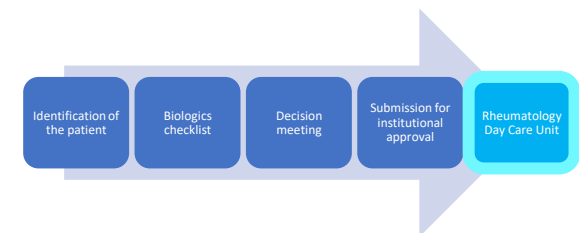




- Interrupção de terapias biológicas para procedimentos odontológicos

(3)

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

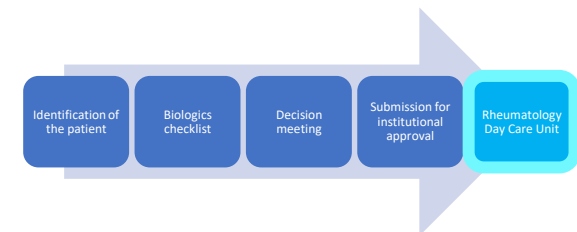


Interrupção de terapias biológicas

**Interrupção de terapias imunomoduladoras
durante a gravidez**

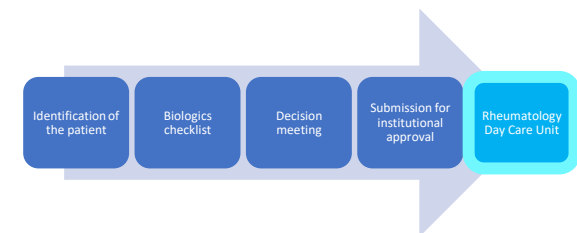


- Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (1)
 - Referências
 - **RCM** de cada fármaco (*Resumo das Características Faz Medicamento, Infarmed/ EMA*)
 - **EULAR 2015**: Götestam SkorpenC et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 795–810.
 - **BSR 2016**: Flint J et al. Rheumatology 2016; 55: 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

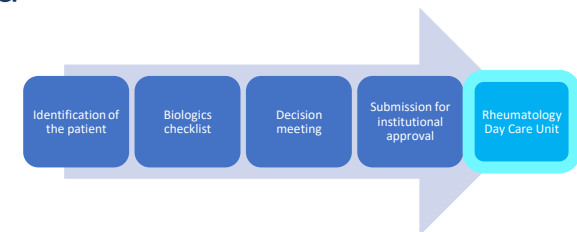


• Interrupção das terapias imunomoduladoras durante a gravidez (3)

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

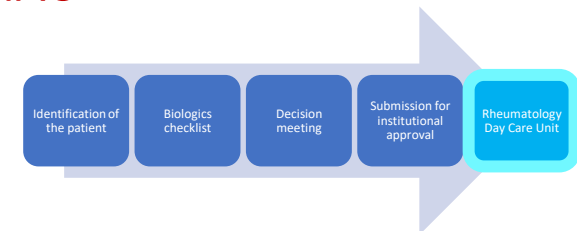


Interrupção de terapias biológicas



• 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

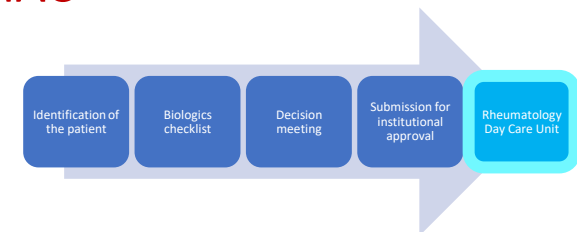


Interrupção de terapias biológicas



• 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

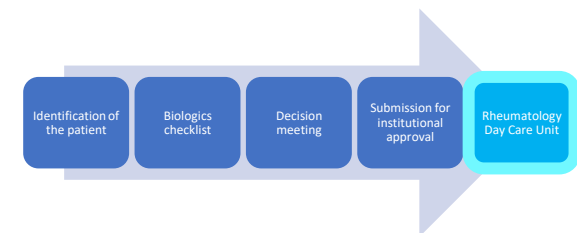


Interrupção de terapias biológicas



- 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

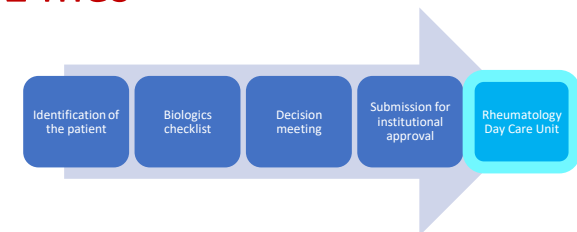


Interrupção de terapias biológicas



- 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[®] / Pneumo23[®])
- 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[®] uma vez / Pneumo23[®] 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