

INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS DAS DROGAS ANTI-TNF α EM REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA: EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira,* Rozana Gasparello de Almeida,** Adriana Rodrigues Fonseca,*
Marta Cristine Félix Rodrigues,*** Flavio Sztajnbok,*** Christianne Diniz***

Resumo

Objetivo: Relatar a resposta terapêutica e efeitos adversos com drogas anti-TNF α em pacientes pediátricos com enfermidades reumáticas.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo observacional de série de casos de crianças e adolescentes com doenças reumáticas refratárias ao tratamento convencional. As drogas utilizadas foram etanercepte e infliximabe.

Resultados: Trinta pacientes receberam drogas Anti-TNF α : Artrite Idiopática Juvenil (18), uveíte anterior crônica idiopática (2), dermatomiosite juvenil (4), síndrome de Blau (2), policondrite recidivante (2), síndrome CINCA (1) e poliangiíte microscópica (1). Vinte (66,6%) pacientes fizeram uso exclusivo de infliximabe, 2 (6,6%) de etanercepte e 8 (26,6%) de ambos. A resposta terapêutica com infliximabe foi boa em 9, parcial em 12, pobre em 5 e não avaliada em 2 pelo curto tempo de tratamento. A resposta ao etanercepte foi boa em 7, parcial em 2 e pobre em 1. As melhores respostas foram vistas nos pacientes com AIJ dos subtipos poliarticular, psoriásica e artrite relacionada à entesite. Efeitos adversos ocorreram em 15 pacientes (50%). Suspensão do tratamento por efeito adverso ocorreu em 7. As reações infusionais mais frequentes foram tosse e náusea. Complicações infecciosas ocorreram em 2 pacientes com etanercepte e em 7 com infliximabe (um óbito por sepse). Não foi registrado nenhum caso de tuberculose.

Conclusão: Infliximabe e etanercepte são eficazes em alguns tipos de artrite idiopática juvenil e outras enfermidades reumáticas refratárias a outras

drogas. Os efeitos colaterais foram frequentes, mas na maioria das vezes puderam ser controlados.

Palavras-Chave: Anti-TNF α ; Indicação, Efeitos Adversos; Crianças; Agentes Biológicos.

Abstract

Objective: To report the efficacy and adverse events with the use of anti-TNF α agents in pediatric patients with rheumatic diseases.

Patients and methods: Retrospective, observational clinical case series of patients with rheumatic diseases refractory to the conventional treatment. Infliximab and etanercept were the drugs used.

Results: Thirty patients received anti-TNF α therapy: Juvenile Idiopathic Arthritis (18), chronic idiopathic anterior uveitis (2), juvenile dermatomyositis (4), Blau syndrome (2), relapsing polychondritis (2), CINCA syndrome (1), and microscopic polyangiitis (1). Twenty (66,6%) patients used infliximab exclusively, 2 (6,6%) etanercept and 8 (26,6%) both drugs. The response with infliximab was good in 9 patients, partial in 12 and poor in 5. Two patients were not evaluated for the short period of treatment. The response with etanercept was good in 7, partial in 2 and poor in 1. The best benefits were observed in JIA patients with polyarticular arthritis, psoriatic arthritis and enthesitis-related arthritis. Adverse effects occurred in 15 patients (50%). Suspension of the treatment due to adverse events occurred in 7. The most frequent infusion reactions with infliximab were cough and nausea. Infectious complications occurred in 2 patients receiving etanercept and in 7 receiving infliximab (one death due to sepsis). No patient developed tuberculosis.

Conclusion: Infliximab and etanercept are effective in some subtypes of juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases refractory to con-

*Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFRJ
Chefe do Serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG

**Especializanda de Reumatologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ

***Médica assistente do Serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ

****Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UFRJ

ventional therapy. Although frequent, adverse events could be controlled most of the time.

Key-Words: Anti-TNF α , Indication; Adverse Event; Children; Biologic Agents

Introdução

Os agentes biológicos marcaram o início de uma nova era no tratamento de doenças imunoinflamatórias. O TNF α é uma importante citocina na fisiopatologia das doenças inflamatórias crônicas e os agentes biológicos com efeito anti-TNF α foram os primeiros a serem desenvolvidos e testados em adultos com artrite reumatóide. Os excelentes resultados obtidos, mesmo em casos refratários, estimularam o seu uso em outras doenças e ampliou o campo de ação às crianças, onde a experiência ainda é bem pequena. No grupo pediátrico, a experiência na artrite idiopática juvenil (AIJ), mostra que estas drogas podem ser extremamente úteis em alguns casos refratários à medicação convencional.¹⁻⁷ A melhor compreensão da patogenia das doenças autoimunes, onde o TNF α exerce um importante papel no componente inflamatório, poderia justificar indicações destas drogas em outras doenças auto-imunes tão ou mais graves que a AIJ.^{3,8-22}

Atualmente estão disponíveis 3 tipos de drogas anti-TNF α : etanercepte (receptor solúvel de TNF α alfa ligado a IgG humana), infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico composto de 75% de proteína humana e 25% de origem animal) e adalimumabe (anticorpo monoclonal humanizado). Apesar de terem por alvo a mesma molécula, possuem características diferentes *in vivo* e *in vitro*. Não é raro encontrarmos um paciente que não responde a uma droga anti-TNF α e passa a responder a uma outra,²³ assim como é possível que uma droga anti-TNF α funcione melhor em uma doença do que em outra. O infliximabe foi o primeiro agente a ser testado e aprovado na doença de Crohn,²⁴ enquanto na AIJ, o etanercepte foi a droga escolhida para os estudos iniciais e, atualmente, é a única aprovada em crianças, pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) que regula o uso de medicamentos no Brasil. Na uveíte anterior crônica (UAC) em crianças, tanto o infliximabe quanto o etanercepte mostraram benefícios em casos refratários ao tratamento imunossupressor, apresentando o infliximabe melhor resposta clínica e menos com-

plicações oculares.⁸

As drogas anti-TNF α não são isentas de risco e, por serem drogas novas, é necessário relatar os efeitos adversos, principalmente em crianças, que constituem uma minoria dos pacientes tratados. Em adultos, não parece haver grandes diferenças entre os três agentes anti-TNF disponíveis em relação aos eventos adversos graves ou à mortalidade. Há escassez de estudos sobre segurança no uso das drogas anti-TNF α na faixa etária pediátrica. Os riscos imediatos ocorrem principalmente durante a infusão do infliximabe²⁵ e os tardios estão relacionados às infecções, principalmente tuberculose, micoses endêmicas e infecções por bactérias intracelulares.²⁶⁻³⁰ Apesar de ser freqüente o aparecimento de autoanticorpos durante o tratamento, somente poucos casos desenvolvem manifestações clínicas de outras doenças imunomediadas como síndrome lupus-similar, vasculite, nefrite e síndromes desmielinizantes.³¹ A ocorrência de neoplasias é rara em adultos e parece ser dose-dependente.³²

Objectivo

O nosso objetivo é relatar a resposta terapêutica com drogas anti-TNF α em pacientes pediátricos com enfermidades reumáticas graves não responsivas à medicação convencional e os efeitos adversos observados a curto e médio prazo.

Método

Estudo descritivo retrospectivo observacional de série de casos sobre as indicações das drogas, tratamentos prévios, tratamento concomitante aos agentes biológicos, avaliação da resposta terapêutica de acordo com a impressão do médico e do paciente, efeitos colaterais imediatos e tardios. A seleção dos pacientes foi baseada na falta de resposta à terapêutica convencional e à evolução com perda funcional. De acordo com as normas sugeridas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia,²⁶ todos os pacientes foram avaliados previamente com teste tuberculínico e radiografia de tórax.

Infliximabe foi administrado por via intravenosa na dose de 4-6 mg/kg, por no mínimo 2 horas, nos intervalos convencionais (0-15-30 e a cada 60 dias) ou mais curtos (mensais), nos casos de falha terapêutica ou resposta insuficiente com os inter-

valos anteriores. A dose de etanercepte foi de 0,4-0,8 mg/kg em duas doses semanais por via subcutânea. Na época do estudo, adalimumabe ainda não era disponível na Secretaria de Saúde.

Antes da infusão de infliximabe todos os pacientes receberam pré-medicação com anti-histamínico (dexclorfeniramina), acetaminofen e hidrocortisona intravenosa (5mg/kg), apesar de não existirem evidências de que a administração de anti-histamínicos e esteróides previnam ou atenuem reações alérgicas infusionais. Foi utilizado filtro estéril na infusão e os pacientes permaneceram em observação por 1 a 2 horas após o término. Reação na infusão foi definida pela presença de efeitos adversos durante a infusão ou até 2 horas após, como: febre, calafrios, dor torácica, dispnéia, hipotensão, hipertensão, prurido, urticária ou reações anafiláticas graves. Nestes casos, a droga foi suspensa até a melhora dos sintomas e reintroduzida em velocidade de infusão mais lenta, ou suspensa, por decisão do médico e da família.

Resultados

Pacientes e patologias

Trinta pacientes receberam drogas anti-TNF α desde 1999: 21 meninas e 9 meninos, idade média de 143 meses no início do tratamento (3 anos e 6 meses a 22 anos e 4 meses). A droga foi usada em 18 casos de AIJ (8 sistêmicos, 4 poliarticulares fator reumatóide negativo, 4 casos de artrite relacionada à entesite sendo 2 com Doença de Crohn e 1 com colite ulcerativa, 1 caso de AIJ oligoarticular Fator Anti Nuclear positivo associada à uveíte e 1 artrite psoriásica). A principal indicação foi a artrite, com exceção dos 2 últimos, em que o objetivo foi o controle da uveíte e da psoríase. Outras enfermidades tratadas foram: uveíte anterior crônica idiopática/UACI (2), dermatomiosite juvenil/DMJ (4), síndrome de Blau (2), policondrite recidivante/PR (2), síndrome CINCA (1), poliangiíte microscópica/PAM (1) (Quadro I).

Escolha da droga anti-TNF α

As drogas anti-TNF α usadas foram o infliximabe e/ou etanercepte. A escolha do agente biológico foi determinada pela disponibilidade e/ou falta de resposta ou efeito colateral com o primeiro agente usado. Vinte e três (76,6%) pacientes receberam infliximabe ou etanercepte através da Secretaria de Saúde, 6 (20%) obtiveram infliximabe através de

seguros ou convênios de saúde e um (3,3%) paciente comprou etanercepte por meios próprios no primeiro ano de tratamento. Vinte pacientes (66,6%) fizeram uso exclusivo de infliximabe, 2 (6,6%) exclusivo de etanercepte e 8 (26,6%) de ambos.

O tempo de uso de infliximabe variou de 1 a 36 meses (média 16,6 meses) e o de etanercepte de 2 a 30 meses (média 14,1 meses) (Quadro II).

Eficácia

Infliximabe – Os dados referentes às respostas dos pacientes às drogas anti-TNF α estão no Quadro II. Dos 28 pacientes tratados com infliximabe, 9 foram considerados responsivos às doses habituais preconizadas, 12 obtiveram resposta parcial e necessidade de doses maiores ou intervalos menores (mensais), 5 não responderam, um evoluiu para óbito e outro não pode ser avaliado devido ao curto período de tratamento. Dezasete pacientes se mantêm em tratamento com infliximabe por 4–30 meses. Substituição para etanercepte foi indicada 5 vezes (16,6%): 4 por falta de eficácia, 1 por angioedema (Quadro III).

Etanercepte – Seis pacientes iniciaram o tratamento anti-TNF α com etanercepte mas apenas 2 deles continuam em tratamento. Uma doente com AIJ sistêmica grave apresentou resposta parcial no primeiro ano de tratamento com etanercepte, levando a decisão de substituir por infliximabe por 2 anos e 6 meses, sem resposta, retornando ao uso de etanercepte e entrando em remissão após o 1 ano de terapêutica. Outros dois, com AIJ poliarticular fator reumatóide negativo, mostraram excelente resposta nas primeiras doses, mas em um deles a droga foi suspensa devido a insuficiência cardíaca no segundo mês de tratamento. A quarta paciente, com artrite relacionada a entesite, apresentava boa resposta ao etanercepte quando teve início sangramento intestinal grave que culminou com o diagnóstico de colite ulcerativa, levando a família a solicitar a suspensão do tratamento. Quatro pacientes receberam etanercepte após terapia com infliximabe totalizando 10 pacientes. A resposta ao etanercepte foi boa em 7, parcial em 2 e ruim em 1.

Substituição de drogas – Oito pacientes fizeram uso de ambas as drogas, sendo que 4 trocaram de infliximabe para etanercepte e 4 de etanercepte para infliximabe, sendo que um destes retornou ao uso do etanercepte. As razões para substituição foram: falta de eficácia (5), falta de fornecimento pela

Quadro I. Resposta ao Anti-TNF α e Efeitos Adversos

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
1	F	12a 8m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	7	AINE MTX CyA CTC CFM	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CTC Infliximabe
2	F	17a (óbito)	AIJ Sistêmica	Infliximabe	1	AINE MTX CyA CTC	AINE CTC MTX	Óbito
3	F	7a5m	AIJ Sistêmica	Etanercepte	24	AINE MTX	AINE MTX	CTC MTX
				Infliximabe	21	CyA CFM CTC	CyA TLD CTC	CyA TLD AINE Infliximabe
4	M	15a 11m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	8	AINE MTX	AINE CTC	MTX GH
				Etanercepte	30	CyA TLD CFM SSZ CTC GG CLQ	MTX CyA TLD	TLD
5	F	20a 6m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	5	AINE CLQ CTC MTX	AINE MTX	AINE MTX Infliximabe
6	F	15a 1m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	20	AINE MTX CyA TLD CFM CTC BFF	AINE CTC MTX TLD	CTC MTX TLD
7	F	14a	AIJ Sistêmica	Etanercepte	132	AINE MTX CyA TLD	AINE CTC MTX CFM	Etanercepte
				Infliximabe	18	CFM SULFA CTC AZA	AINE MTX CTC TLD	
				Etanercepte	208		AINE CTC MTX TLD	
8	F	19a 6m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	9	CTC AINE MTX CFM	AINE MTX CyA	MTX CyA

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro I)

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
						SULFA CyA BFF		
9	M	13a 4m	AIJ Poli FR neg	Infliximabe	17	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX Infliximabe
10	F	10a 10m	AIJ Poli FR neg	Infliximabe	9	AINE MTX CyA CTC CLQ	AINE MTX CyA	MTX Infliximabe
11	F	5a	AIJ Poli FR neg	Etanercepte	104	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA	MTX Etanercepte
12	M	5a 9m	AIJ Poli FR neg	Etanercepte	12	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC TLD
13	M	8a 4m	ARE	Infliximabe	8	AINE MTX SSZ CTC	AINE MTX SULFA	MTX Infliximabe
14	M	15a	ARE + Crohn	Infliximabe	18	CTC AZA	CTC MTX	CTC MTX Infliximabe
15	F	3a 6m	ARE + Crohn	Infliximabe	10	AINE MTX CyA SULFA CTC	AINE SULFA CTC AZA MTX	SULFA CTC AZA Infliximabe
16	F	3a 11m	ARE + Colite ulcerativa	Etanercepte Infliximabe	32 2	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA	AINE MTX SULFA CTC
17	F	9a (óbito)	A Psoriásica	Etanercepte Infliximabe	5 3	MTX CTC	CTC AZA	Óbito
18	M	11a 6m	UACAJ	Infliximabe	4	AINE CTC CyA	MTX	MTX CTC Infliximabe
19	F	13a	UACI	Infliximabe	10	MTX CTC CyA	MTX CyA	MTX CTC Infliximabe
20	M	9a	UACI	Infliximabe	12	MTX CTC CyA	MTX CTC CyA	MTX Infliximabe
21	F	12a 10m	DMJ	Infliximabe	18	MTX CTC CLQ BFF	CTC MTX	CTC MTX Infliximabe

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro I)

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
22	F	22a 4m	DMJ	Infliximabe Etanercepte	10 192	CTC CLQ MTX AZA CyA Dapsona CFM BFF	CTC MTX	CTC MTX Etanercepte
23	M	14a	DMJ	Infliximabe	10	CLQ CTC MTX CyA Dapsona	MTX CTC CLQ	MTX CTC CLQ Infliximabe
24	F	6a 6m	DMJ	Infliximabe Etanercepte	7 136	CTC CFM MTX CyA BFF CLQ GG	CyA CTC CCH CLQ GG	MTX CyA CTC CCH CLQ Etanercepte
25	F	5a 8m	Blau	Infliximabe	9	AINE MTX CyA CTC	CTC MTX CyA	CTC MTX CyA Infliximabe
26	M	11a 4m	Blau	Infliximabe	8	AINE MTX CTC	AINE MTX	MTX Infliximabe
27	F	8a 9m	CINCA	Infliximabe	3	AINE MTX CyA CTC	AINE CTC MTX CyA	CTC MTX CyA TLD
28	F	16a 2m	Policondrite recidivante	Infliximabe Etanercepte	5 32	AINE MTX CyA CFM CTC	CyA CTC	AZA CTC Etanercepte
29	F	10a 8m	Policondrite recidivante	Infliximabe	11	AINE MTX CFM CTC	CFM CTC BFF	CFM CTC Infliximabe
30	F	13a7m	PAM	Infliximabe	12	AINE CTC MTX CFM PENTOX	MTX CFM CTC	MTX CFM CTC Infliximabe

Legenda: M- masculino; F- feminino; AIJ sistêmica- artrite idiopática juvenil forma sistêmica; AIJ Poli FR neg - artrite idiopática juvenil forma poliarticular fator reumatóide negativo; ARE- artrite relacionada a entesite; A Psoriásica- artrite psoriásica; UACAIIJ - uveíte anterior crônica associada a AIJ; UACI - uveíte anterior crônica idiopática; DMJ- dermatomiosite juvenil; PAM- poliangiíte microscópica; CTC- corticóide; AZA- azatioprina; MTX- metotrexate; CyA- ciclosporina A; CFM- ciclofosfamida; SSZ- sulfasalazina; AINE- anti-inflamatório não esteroide; CLQ- cloroquina; BFF- bifosfonados; PENTOX- pentoxifilina; TLD- talidomida; GG- gamaglobulina; CCH- colchicina.

Secretaria de Saúde (2) e efeitos adversos (1), decisão dos pais (1). A substituição de infliximabe por etanercepte proporcionou melhora em 2 pacientes com dermatomiosite juvenil, persistência de boa resposta em 1 paciente com policondrite recidivante e resposta parcial ou ausente em 2 casos de AIJ sistêmica. A substituição de etanercepte por infliximabe trouxe resposta parcial ou ausente em 2 pacientes com AIJ sistêmica, parcial em 1 caso de artrite psoriásica e não pôde ser avaliada na paciente com artrite associada à entesite devido ao curto período de observação (Quadro III).

Efeitos adversos

Efeitos adversos ocorreram em 15 pacientes (50%), sendo 14 (50%) em uso de infliximabe e 3 (30%) em uso de etanercepte, sendo motivo de suspensão da droga em 5 (17,8%) e 2 (20%), respectivamente (Quadro II).

Reações infusionais – Das 275 infusões em 28 pacientes que receberam infliximabe, 35 (12,7%) reações ocorreram em 11 pacientes (39%). As reações infusionais observadas foram: tosse (25%), náuseas (21,4%), taquicardia (17,8%), dispnéia (17,8%), vômitos (10,7%), rubor facial (10,7%), urticária (7,1%), prurido em orofaringe (7,1%), hipertensão (3,6%), dor e eritema local (3,6%), e angioedema (3,6%), sendo motivo de suspensão definitiva da droga por decisão médica, em 2 pacientes e em 1 por decisão da família (Quadro IV). Apesar de descritas em maior proporção na primeira infusão,²⁵ esta não foi a nossa experiência. Na maioria das vezes, as reações não tiveram grandes conseqüências, em alguns casos se repetiram a cada infusão, sendo reintroduzida em velocidade mais lenta e sem recorrência dos efeitos adversos. Dois casos receberam dose adicional de anti-histamínico via oral e outros dois de hidrocortisona e adrenalina. A aplicação subcutânea do etanercepte não foi motivo de queixas.

Infecções – As complicações infecciosas ocorreram em 2 de 10 (20%) pacientes em uso de etanercepte e em 7 (25%) de 28 com infliximabe, sendo fatal em 1 caso de AIJ sistêmica, que evoluiu com sepse secundária à infecção odontogênica não diagnosticada e óbito no 25º dia após a 1ª dose de infliximabe. Não foi registrado nenhum caso de tuberculose, mas um paciente em uso de infliximabe apresentou viragem tuberculínica após a 3ª infusão de infliximabe. Houve um caso de varicela em uso de etanercepte e um de *herpes zoster* em uso de infliximabe mas ambos evoluíram bem com

a administração de aciclovir endovenoso.

Outros efeitos adversos – Não ocorreu nenhum caso de neoplasia. Apesar de observarmos positividade de auto-anticorpos em alguns pacientes (dados não mostrados), nenhum evoluiu com quadro lupus-símile. Um paciente teve início de colite ulcerativa no quarto mês de uso de etanercepte. Uma paciente com AIJ poliarticular fator reumatóide negativo estava no segundo mês de etanercepte com excelente resposta quando foi diagnosticada insuficiência cardíaca congestiva de aparecimento súbito.

As causas que levaram a suspensão definitiva das drogas anti-TNF α foram: gravidez (1), ausência de resposta (2), insuficiência cardíaca (1), sangramento intestinal (1), reacção infusional (3), viragem do teste tuberculínico (1) e infecção (1). O óbito da paciente 17 não teve relação com o uso de droga anti-TNF α .

Terapêutica prévia e ao final da avaliação

Os pacientes fizeram uso prévio de: corticóides (100%), metotrexate (93,3%), ciclosporina (73,3%), antiinflamatórios não hormonais (73%), ciclofosfamida (36,6%), cloroquina (23,3%), sulfasalazina (16,6%), alendronato (16,6%), talidomida (10%), azatioprina (10%) e gamaglobulina/GG (3,3%).

Na última avaliação, apenas 22 (73,3%) pacientes estavam recebendo medicação anti-TNF α (17 com infliximabe e 5 com etanercepte), associada com metotrexato em 18 (81,8%), corticosteróides em 14 (63,6%), antiinflamatórios não hormonais em 4 (18,1%), ciclosporina em 3 (13,6%), azatioprina em 2 (9%), ciclofosfamida em 2 (9%), cloroquina em 2 (9%), talidomida em 1 (4,5%), sulfasalazina em 1 (4,5%), colchicina em 1 (4,5%) (Quadro I).

Os motivos de suspensão das drogas em 8 pacientes foram: gravidez (1), falta de eficácia (3), insuficiência cardíaca (1), decisão dos pais (1), óbito (2), um por sepse que ocorreu após a primeira dose de infliximabe e 1 não relacionado a medicação.

Discussão

Em Reumatologia, as drogas anti-TNF α conquistaram um importante espaço no tratamento da artrite reumatóide, AIJ, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite da doença de Crohn. A experiência mais antiga em crianças é com etanercepte na AIJ poliarticular e os resultados favoráveis com o primeiro estudo multicêntrico levaram à

Quadro II. Resposta ao Anti-TNF α e Efeitos Adversos

Pacientes	Doença	Drogas usadas	Tempo de tratamento (meses)	Resposta terapêutica	Efeito adverso
1	AlJ sist	Infliximabe	12	Parcial	Ausente
2	AlJ sist	Infliximabe	1	Não avaliada, apenas 1 dose	Infecção (Sepse \rightarrow óbito)
3	AlJ sist	Etanercepte	2	Parcial	Reacção infusional
		Infliximabe	36	Não	
4	AlJ sist	Infliximabe	24	Não	Reacção infusional
		Etanercepte	7	Não	
5	AlJ sist	Infliximabe	12	Sim	Reacção infusional
6	AlJ sist	Infliximabe	24	Não	Ausente
7	AlJ sist	Etanercepte	18	Parcial	Ausente
		Infliximabe	30	Parcial	Ausente
		Etanercepte	30	Parcial	Ausente
8	AlJ sist	Infliximabe	12	Sim	Gravidez, Ausente
9	AlJ poli FR neg	Infliximabe	30	Parcial	Ausente
10	AlJ poli FR neg	Infliximabe	16	Sim	Ausente
11	AlJ poli FR neg	Etanercepte	12	Sim	Ausente
12	AlJ poli FR neg	Etanercepte	8	Sim	Infecção (ITU, pneumonia, IVAS) ICC
13	ARE	Infliximabe	12	Sim	Ausente
14	ARE + Crohn	Infliximabe	28	Parcial	Ausente
15	ARE + Crohn	Infliximabe	23	Parcial	Ausente
16	ARE + Colite ulcerativa	Etanercepte	4	Sim	Sangramento intestinal
		Infliximabe	1	Não avaliada	Reacção infusional
17	Artrite psoriásica	Etanercepte	4	Sim	
		Infliximabe	1,5	Parcial	Reacção infusional
18	UACAII	Infliximabe	4	Sim	Ausente
19	UACI	Infliximabe	18	Sim	Ausente
20	UACI	Infliximabe	18	Parcial	Ausente
21	DMJ	Infliximabe	30	Sim	Ausente
22	DMJ	Infliximabe	12	Parcial	Ausente
		Etanercepte	24	Sim	Ausente
23	DMJ	Infliximabe	18	Parcial	Reacção infusional Infecção (celulite)
24	DMJ	Infliximabe	12	Não	Eritrodermia difusa
		Etanercepte	18	Sim	Infecção (IVAS, Sinusite, Varicela)
25	Blau	Infliximabe	12	Parcial	Reacção infusional Infecção (ITU)
26	Blau	Infliximabe	12	Parcial	Reacção infusional Infecção (celulite)
27	CINCA	Infliximabe	3	Parcial	Reacção infusional Positivização do PPD
28	PR	Infliximabe	5	Sim	Reacção infusional
		Etanercepte	4	Sim	Ausente

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro II)

Pacientes	Doença	Drogas usadas	Tempo de tratamento (meses)	Resposta terapêutica	Efeito adverso
29	PR	Infliximabe	18	Não	Reacção infusional Infecção (ITU, dermatofitose, IVAS)
30	PAM	Infliximabe	27	Sim	Infecção (<i>Herpes zoster</i>)

Legenda: AIJ sist - artrite idiopática juvenil forma sistêmica; AIJ Poli FR neg - artrite idiopática juvenil forma poliarticular fator reumatóide negativo; ARE - artrite relacionada a entesite; AIJ ind - artrite idiopática juvenil indiferenciada; UACI - uveíte anterior crônica idiopática; UACAIJ - uveíte anterior crônica associada à AIJ; DMJ - dermatomiosite juvenil; PR - policondrite recidivante; PAM - poliangiíte microscópica, HAS - hipertensão arterial sistêmica, ITU - infecção do trato urinário, IVAS - infecção de vias aéreas superiores, ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

aprovação da droga em maiores de 4 anos.¹ Posteriormente, estudos de menores dimensões mostraram a validade de se usar etanercepte também em menores de 4 anos³³ e desde então, crianças de até 6 meses de idade já foram tratadas com etanercepte. Estudos com infliximabe mostraram resultados semelhantes.³⁴ A nossa opção mais frequente por infliximabe deveu-se a maior facilidade de obtenção desta droga através da Secretaria de Saúde, dos convênios e dos seguros de saúde.

Usamos as drogas anti-TNF α em 30 pacientes com sete diagnósticos diferentes, todos com falhas terapêuticas à medicação convencional. No momento atual, 22 pacientes continuam em tratamento confirmando a eficácia e segurança.

A diversidade de respostas terapêuticas no grupo de pacientes com AIJ já era esperada, já que sob

esta denominação estão incluídas doenças com diferentes características clínicas, laboratoriais e imunogenéticas. A pior resposta foi observada em alguns pacientes com AIJ sistêmica, demonstrando mais uma vez que neste tipo de AIJ os resultados são limitados.³ Os melhores resultados foram vistos na AIJ poliarticular fator reumatóide negativo. Um dos pacientes com artrite relacionada à entesite teve excelente resposta após as primeiras doses, como tem sido observado em espondiloartróprias de adultos e de crianças.^{15,43} Entretanto, no caso de artrite associada à doença de Crohn, a resposta foi parcial e intervalos mensais das infusões de infliximabe foram necessários para o controle da artrite embora a doença intestinal estivesse controlada.^{14,35} O sucesso terapêutico das drogas anti-TNF α em pacientes adultos com psoríase e

Quadro III. Substituição de Agentes anti-TNF

Paciente	Doença	Substituição	Motivo	Resposta
3	AIJ sistêmica	E \rightarrow I	Falta de fornecimento	Não
4	AIJ sistêmica	I \rightarrow E	Falta de eficácia	Não
7	AIJ sistêmica	E \rightarrow I	Falta de eficácia	Parcial
		I \rightarrow E	Falta de eficácia	Parcial
16	ARE + Colite ulcerativa	E \rightarrow I	Sangramento intestinal	Não avaliada Tempo de uso curto
17	Artrite psoriásica	E \rightarrow I	Falta de fornecimento	Parcial
22	DMJ	I \rightarrow E	Falta de eficácia	Sim
24	DMJ	I \rightarrow E	Falta de eficácia	Sim
28	PR	I \rightarrow E	Reacção infusional	Sim

Legenda: AIJ - artrite idiopática juvenil, DMJ - dermatomiosite juvenil, PR - policondrite recidivante, I - infliximabe, E - etanercepte.

Quadro IV. Reações Infusionais com Infiximabe

Paciente	Tipo de reação	Nº da infusão	Suspensão do tratamento?
3	Taquicardia, dispnéia, rubor facial	10ª	Não - reduzida velocidade de infusão
4	Náuseas, vômitos, HAS, dispnéia, tosse	8ª	Não - reduzida velocidade de infusão
5	Tosse, prurido de orofaringe, taquicardia	3ª	Não - reduzida velocidade de infusão
16	Dispnéia, cianose	2a	Sim - decisão família
17	Exantema	3ª	Sim
23	Tosse, prurido de orofaringe	Todas	Não - reduzida velocidade de infusão
25	Tosse, rubor facial, dispnéia	3ª, 8a, 9a	Não - reduzida velocidade de infusão
26	Náuseas, taquicardia	2a	Não - reduzida velocidade de infusão
27	Urticária, rubor facial	1a	Não - reduzida velocidade de infusão
28	Urticária, angioedema	5a	Sim
29	Náuseas, taquicardia, tosse	Todas	Não - reduzida velocidade de infusão

artrite psoriásica³⁶ também foi observado em nossa única paciente com artrite psoriásica.

Casos graves de uveíte anterior crônica (UAC) que não respondem à medicação tópica e aos imunossuppressores têm sido tratados com anti-TNF α .^{8,11,37} Nossos 3 casos de UAC apresentaram resposta inicial favorável, com remissão dos sintomas, embora um dos pacientes com UAC não associada a AIJ tenha reativado e necessitado de doses mensais de infiximabe.

Manifestações cutâneas e/ou musculares da DMJ podem ser de difícil tratamento e há relatos de sucesso com drogas anti-TNF α em adultos.^{18,19} Dos nossos 4 pacientes refratários à medicação convencional, 2 já não apresentavam fraqueza muscular, mas persistiam com lesões cutâneas extensas. A resposta foi muito boa tanto nos casos de miopatia quanto nos de lesões cutâneas, mas não ocorreu remissão.

A indicação de infiximabe em dois pacientes com Síndrome de Blau teve por base as semelhanças com a doença de Crohn, ambas associadas à mutação do gene NOD2/CARD15.¹⁷ Os dois apresentaram boa resposta inicial da artrite, exantema e uveíte com infiximabe. No entanto, houve recidiva do exantema nos dois pacientes e da artrite e uveíte em um deles, sendo necessárias doses mais frequentes.

Nossa opção de utilizar anti-TNF α na síndrome CINCA foi baseada em um relato de caso que obteve melhora dramática com etanercepte.¹⁶ A resposta da nossa paciente foi parcial já que apresentou melhora da manifestação cutânea e do papiledema, mas não da artropatia.

O TNF induz a síntese de proteinases que degrada

dam a matriz de condrócitos e foi sugerido que drogas anti-TNF α poderiam ter algum tipo de ação terapêutica na PR.³⁹ Na nossa experiência, houve ausência de resposta em uma das pacientes e boa resposta na outra com infiximabe, posteriormente mantida com etanercepte.

A literatura mostra melhora de algumas vasculites sistêmicas tratadas com anti-TNF α : granulomatose de Wegener, arterite de Takayasu, síndrome de Churg Strauss e poliangiite microscópica (PAM).²⁰ A nossa paciente com PAM era córtico-dependente e não respondeu à ciclofosfamida. A resposta ao infiximabe foi excelente, sem retorno dos episódios de hemorragia pulmonar e com redução da dose de esteróides.

As reações durante a infusão de infiximabe ocorreram em cerca de 39% dos pacientes, proporção maior do que a observada em adultos (20%).⁴⁰ A aplicação do etanercepte não foi motivo de queixas.

A tuberculose é a infecção mais temida durante o tratamento com agentes anti-TNF α e por isso tivemos o cuidado de realizar previamente o teste tuberculínico e radiografia de tórax em todos os pacientes como recomenda a SBR. Entretanto, houve um óbito por septicemia secundária à infecção odontogênica, após a primeira infusão de infiximabe. Isto alerta para a necessidade de se manter estreita vigilância e proporcionar tratamento antimicrobiano precoce²⁸ diante de qualquer processo infeccioso durante a terapia com anti-TNF α . Infecções leves como as do trato urinário, das vias aéreas ou da pele foram observadas em 5 pacientes (17,8%) com infiximabe e 2 (20%) com etanercepte mas não se pode precisar, como em adultos,

que estas tenham sido mais frequentes por causa da terapia anti-TNF α .⁴¹

Complicações cardíacas têm sido descritas apenas em uma fração de pacientes adultos em uso de anti-TNF α , em crianças com doença de Crohn mas não na AIJ.⁴² O nosso paciente que apresentou quadro súbito de insuficiência cardíaca recebeu diagnóstico de AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo com a idade de 1 ano e diagnóstico de insuficiência aórtica leve diagnosticada por ecocardiograma desde a idade de 2 anos. Com o tratamento da insuficiência cardíaca e a suspensão do anti-TNF α , houve involução do quadro cardíaco.

O uso concomitante de drogas anti-TNF α e imunossupressores em 20 pacientes (15 com ciclosporina A, 3 com azatioprina e 3 com ciclofosfamida) pela gravidade de alguns casos, intolerância ou ineficácia do MTX, não parece ter contribuído com os eventos adversos dos imunobiológicos.

Conclusões

A utilização do infliximabe e do etanercepte foi eficaz em alguns tipos de artrite idiopática juvenil e em outras enfermidades reumáticas resistentes a outras drogas.

Os efeitos adversos foram frequentes, mas na maioria das vezes puderam ser controlados, permitindo a continuidade do tratamento de casos refratários à terapia convencional. A decisão médica de prescrevê-las em casos menos graves deve considerar o alto custo destas medicações assim como a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais graves.

Endereço para correspondência

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira
Av. Sernambetiba 2940, Bl.F 202
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
22620-172

Referências

1. Lovell DJ, Gianinni EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000; 342:763-769.
2. Lovell DJ, Gianinni EH, Reiff A, Jones OY et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:218-26.
3. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1093-1101.
4. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-1644.
5. Wilkinson N, Jackson G, Gardener-Medwi J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:186-191.
6. Rothman D, Smith K, Kimura Y. Safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in children with JRA less than 4 years of age. *Arthritis Rheum* 2001; 44(suppl.): S292.
7. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52:548-553.
8. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB et al. Tumor necrosis factor (alpha) inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:982-989.
9. Jacob SE, Sergay A, Kerdel FA. Etanercept and psoriasis, from clinical studies to real life. *Int J Dermatol* 2005;44:688-961.
10. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab (letter). *Pediatr Dermatol* 2004; 21:87-88.
11. Reiff A, Takei S, Sadeghi S et al. Etanercept therapy in children with treatment resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1411-1415.
12. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 34:307-311.
13. Kungathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-3194.
14. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137:192-196.
15. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-863.
16. Federico G, Rigante D, Pugliese AL et al. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:312-314.
17. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G et al. Blau syndrome mutation of CARD15/NOD2 in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:373-375.
18. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a ret-

- respective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1233-1236.
19. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50:10-15.
 20. Lamprecht P. TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4:28-34.
 21. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaefferbeke T. Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:629-631.
 22. Mpofu S, Estrach C, Curtis J, Moots RJ. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab (letter). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1117-1118.
 23. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD et al. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:795-800.
 24. Baldassano RN. Surpassing conventional therapies: the role of biologic therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (suppl. 1): S19-26.
 25. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:75-84.
 26. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43: XI-XV.
 27. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1205-1206.
 28. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine* 2005; 84:291-302.
 29. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:393-398.
 30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006; 295:2275-2285.
 31. Boulos H, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:96-100.
 32. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006; 295:2275-2285.
 33. Rothman D, Smith K, Kimura Y. Safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in children with JRA less than 4 years of age. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl.): S292.
 34. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.
 35. Rolin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JK, Bessard G., Bonaz B. Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:917-925.
 36. Mease PJ. Current treatments of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:495-511.
 37. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2079-2080.
 38. Caroli F, Pontillo A, D'Ossualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; Aug 18 [Epub ahead of print].
 39. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaefferbeke T. Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:629-631.
 40. Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307-1314.
 41. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DPM. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1538-1543.
 42. Barbato M, Curione M, Viola F, Versacci P, et al. Cardiac involvement in children with IBD during infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:828-829.
 43. Shirley ML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor blockade in the treatment of juvenile spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2103-2108.