

Bruno Leal Carneiro¹
Alessandra Fonseca²
Luciene Lima Campos²
Henrique d'Abreu²
Flavio R. Sztajnbock³

Uso dos antifatores de necrose tumoral na artrite idiopática juvenil

RESUMO

A artrite idiopática juvenil é a doença reumatológica crônica mais comum na infância, sendo importante causa de deformidades e impotência funcional. Para o tratamento dessa enfermidade podem ser utilizadas terapias física e medicamentosa. Neste artigo, faremos uma revisão do uso dos antifatores de necrose tumoral (anti-TNF) na artrite idiopática juvenil, descrevendo sua eficácia, posologia e principais efeitos colaterais. Pesquisamos artigos em revistas e livros-texto que apresentavam o tema, tendo como principal critério para seleção os mais atuais. Duas drogas dessa classe têm seu uso liberado em crianças, o infliximab e o etanercept, sendo indicadas àqueles pacientes em que o tratamento convencional dessa enfermidade não foi satisfatório. Como efeitos colaterais destacam-se infecções no sítio de aplicação, infecções respiratórias e maior suscetibilidade a doenças granulomatosas, onde se inclui a reativação da tuberculose. Esses fármacos têm importante papel no controle da doença, além de melhorar a atividade diária dos pacientes, e, apesar dos efeitos colaterais, podem ser utilizados com segurança quando indicados.

UNITERMOS

artrite idiopática juvenil; antifator de necrose tumoral; etanercept; infliximab; efeitos colaterais

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is the most frequent chronic rheumatic disease of childhood and adolescence and is an important cause of deformities and disabilities. Its treatment is based on physical and pharmacological therapies. This study aims to make a review on the use of anti-tumoral necrosis factor in juvenile idiopathic arthritis describing the efficacy, posology and the main adverse effects of these drugs. We searched papers in periodics and textbooks concerning the theme and the main criteria for this selection was to choose the most recent published data. Two drugs are released for children's use, namely infliximab and etanercept, and they are used once conventional treatment presented bad results. Main adverse effects are infections in the site of the application, respiratory infections and a greater susceptibility to granulomatous diseases, reactivation of tuberculosis included. These drugs deserve a special role in disease control and also allow better daily activity of these patients and, despite the adverse effects, may be safely used when indicated.

KEY WORDS

juvenile idiopathic arthritis; anti-tumour necrosis factor; etanercept; infliximab; adverse effects

INTRODUÇÃO

Artrite idiopática juvenil (AIJ) é um termo utilizado num grupo de desordens que são caracterizadas por artrite crônica. A AIJ é a doença reumatológica crônica mais freqüente na infância e na adolescência, com incidência de um a 20 por 100 mil pessoas. O diagnóstico dessa enfermidade é clínico, sendo caracterizado pelo surgimento de artrite em menores de 16 anos, com duração superior a seis semanas, sem outra causa identificável de artrite. A doença deve ter sofrer intervenção terapêutica

precoce, tendo-se em vista seu potencial de causar deformidades e impotência funcional; portanto o tratamento tem como objetivos controlar a dor e a inflamação, preservar a função e o crescimento. Para tal podem ser utilizados tratamentos físicos

¹Interno do 12º período da Escola de Medicina da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO).

²Médicos e pesquisadores associados do Setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ).

³Médico responsável pelo setor de Reumatologia do NESA do HUPE/UERJ; professor-assistente de Reumatologia Pediátrica da UNIGRANRIO; professor do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

associados a alguns medicamentos, como antiinflamatórios hormonais e não-hormonais, agentes modificadores de doença e, mais recentemente, terapia com agentes biológicos como a gamaglobulina e os fatores anticitocinas⁽¹⁻³⁾.

As citocinas, representadas por interleucinas (IL), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon, são mediadores solúveis de células do sistema imunológico. Várias citocinas estão elevadas nos pacientes com AIJ, entre elas as IL-1 e 6 e o TNF. Os antifatores de necrose tumoral (anti-TNF) têm proporcionado melhora na qualidade de vida dos pacientes, já que aliviam a dor e o edema das articulações acometidas. Além disso, existem evidências de retardo na progressão das lesões radiográficas^(1,4-6).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão do uso de anti-TNF na artrite idiopática juvenil, analisando sua eficácia e principais efeitos colaterais.

> ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Desde o final da década de 1970, essa enfermidade vem sendo foco de estudo no que diz respeito a critérios diagnósticos e classificação. No início dos anos 1990 ficou definido que o diagnóstico seria realizado através de artrite com mais de seis semanas de evolução, descartando-se outros

diagnósticos, em pacientes menores de 16 anos, e que a classificação do subtipo seria feita após seis meses de evolução da doença. Em 1997, na África do Sul, caracterizou-se a doença com o nome de artrite idiopática juvenil e propôs-se a classificação apresentada na **Tabela 1**^(1,7).

Sabe-se que o subtipo mais comum é o oligoarticular (50%-60% dos casos), seguido de poliarticular (30%-35%), sistêmico (10%-15%), psoriático (2%-15%) e relacionado a entesite (1%-7%)^(1,3,8).

A etiopatogenia da AIJ permanece obscura, sendo vagos os conhecimentos sobre a real causa do seu início. Entre as principais hipóteses estão as infecções bacterianas e virais, como com o vírus da rubéola e o parvovírus B19, traumas, entre outras possibilidades em indivíduos geneticamente predispostos^(1,7). O diagnóstico diferencial da AIJ requer investigação criteriosa, com exclusão de outros possíveis diagnósticos. As principais enfermidades a serem consideradas para confirmação do seu diagnóstico encontram-se na **Tabela 2**^(1,3,7).

Tabela 1
CLASSIFICAÇÃO DAS ARTRITES IDIOPÁTICAS JUVENIS (DURBAN, ÁFRICA DO SUL, 1997)

| |
|--|
| • Artrite sistêmica |
| • Poliartrite (fator reumatóide negativo) |
| • Poliartrite (fator reumatóide positivo) |
| • Oligoartrite |
| – persistente |
| – estendida |
| • Artrite relacionada com entesite |
| • Artrite psoriática |
| • Outros |
| – não preenche nenhuma das categorias anteriores |
| – preenche mais de uma das categorias anteriores |

Tabela 2
PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE AIJ

| |
|-------------------------------|
| • Doenças auto-imunes |
| – lúpus eritematoso sistêmico |
| – dermatomiosite juvenil |
| – vasculites |
| • Infeciosas |
| – osteomielite |
| – sepsse |
| – endocardite |
| – virais |
| • Reacionais |
| – febre reumática |
| – síndrome de Reiter |
| • Traumática |
| • Ortopédica |
| – necrose avascular |
| – lesão de menisco |
| • Tumores |
| – neuroblastoma |
| – osteossarcoma |
| – leucemia |
| – osteoblastoma, entre outros |

O tratamento da AIJ deve ser iniciado o mais precocemente possível, tendo-se em vista seu grande potencial de causar impotência funcional e deformidades. É necessário um acompanhamento multidisciplinar com fisioterapeutas, oftalmologistas, ortopedistas, psicólogos e terapeutas ocupacionais, entre outros profissionais⁽⁷⁾. Os objetivos do tratamento devem ser aliviar a dor, manter a movimentação das articulações e evitar deformidades articulares e atrofia muscular. Para esses objetivos devem ser usados, além de medicamentos, tratamento físico e terapia ocupacional^(1, 7, 9).

Antiinflamatórios não-hormonais (AINH), corticóides, sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina e cloroquina são exemplos de medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento da AIJ. Os AINHs e os corticóides são drogas de primeira linha, enquanto os outros são chamados de segunda linha. Nos últimos anos, uma nova classe de medicamentos foi acrescentada à lista de fármacos utilizados na AIJ: os chamados agentes biológicos^(1, 7, 9).

Os AINHs são geralmente os primeiros fármacos a serem utilizados, e muitos pacientes necessitam apenas dessas drogas para a melhora dos sintomas. São geralmente utilizados por quatro a oito semanas antes de se iniciar uma outra droga, embora atualmente já exista uma tendência para se iniciarem mais precocemente as drogas de segunda linha. Ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, indometacina e diclofenaco são exemplos de medicamentos antiinflamatórios. Esses fármacos têm dois obstáculos importantes no tratamento dos pacientes. O primeiro é o fato de que, embora diminuam a morbidade, não são modificadores de doença, ou seja, não impedem a artrite erosiva e não proporcionam cura. Os outros problemas dessa classe são seus efeitos colaterais, que incluem dor abdominal, náuseas, diarreia, úlcera péptica, cefaléia e epistaxe, entre outros^(1, 3, 7).

Os corticosteróides são potentes antiinflamatórios e podem ser utilizados topicamente no espaço articular, por via oral ou em pulsos endovenosos, porém sabe-se que essa classe de medicamentos pode causar importantes efeitos colaterais como hiperglicemia, catarata, glaucoma, hipertensão, úlce-

ra péptica, alterações no crescimento, etc. Por isso esses medicamentos devem ser utilizados apenas em casos selecionados, como nas doenças sistêmica e poliarticular graves, na iridociclite crônica sem resposta a medicação tópica e em complicações sistêmicas graves. O corticóide intra-articular pode ser utilizado como medida de suporte enquanto se aguarda o efeito da medicação sistêmica^(1, 7).

As drogas de segunda linha são utilizadas quando não se teve controle da inflamação com as anteriores. Desses fármacos, os que têm demonstrado melhor efeito na AIJ são o metotrexato, a sulfasalazina e os agentes biológicos, como o etanercept e o infliximab⁽¹⁾.

A sulfasalazina teve efeito comprovado principalmente em pacientes de início oligoarticular, porém apresenta efeitos colaterais como cefaléia, exantema, etc. Já o metotrexato, uma das drogas mais prescritas para o tratamento dessa enfermidade, é utilizado principalmente nas formas sistêmica e poliarticular, sendo que os pacientes frequentemente referem náuseas como efeito colateral comum^(3, 7). Pode-se lançar mão da associação entre as classes de drogas a fim de otimizar o tratamento dos pacientes com artrite grave, aumentando-se, assim, a eficácia dos fármacos e diminuindo a sua toxicidade⁽⁷⁾.

Os agentes biológicos têm sido cada vez mais empregados no tratamento da AIJ. Entre eles podemos citar o inibidor de IL-1 (anakinra), os anti-TNF (infliximab, etanercept e adalimumabe) e os inibidores de IL-6, que estão em estudos.

ANTIFATORES DE NECROSE TUMORAL

O etanercept é uma forma solúvel e recombinante do receptor de TNF ligado a uma fração Fc de uma imunoglobulina. Cada molécula do medicamento pode unir-se a duas moléculas de TNF, permitindo, assim, sua inibição. Além de inibir diretamente o TNF, este fármaco pode também bloquear respostas biológicas iniciadas pelo TNF, diminuindo concentrações séricas de citocinas e expressão de moléculas de adesão⁽⁹⁻¹³⁾. O etanercept tem demonstrado melhora na qualidade de

vida dos pacientes, além de retardar a evolução da erosão provocada pela doença. Quando administrados 25mg de etanercept por via subcutânea, sua meia-vida é de aproximadamente 102 ± 30 horas, por isso recomenda-se uma posologia com essa dose em adultos e 0,4mg/kg em crianças e adolescentes, com dose máxima de 25mg duas vezes por semana. Em um estudo realizado por Keystone *et al.* foram observados os mesmos efeitos benéficos quando a droga era administrada com uma posologia de 50mg em dose única semanal (ou 0,8 mg/kg)^(4, 6, 9). O etanercept está indicado aos pacientes com oligoartrite estendida e àqueles com poliartrite refratários ou intolerantes aos tratamentos com antiinflamatório e metotrexato. Já nos pacientes com artrite sistêmica, não há uma eficácia comprovada em grandes estudos^(1, 14, 15). Lovell *et al.*, em estudo aberto de 69 pacientes com poliartrite, utilizou o etanercept associado a AINhs e metotrexato. No final do estudo, eles selecionaram os pacientes que tiveram melhora e realizaram uma pesquisa duplo-cega em que uma parte dos pacientes recebeu o etanercept e a outra, placebo. Nesse segundo estudo, observaram uma melhora acima de 70% em 11 (44%) de seus pacientes e acima de 50% em 18 (72%) quando em comparação com os que utilizaram placebo^(6, 16). Kimura *et al.*, num estudo com 82 pacientes com AIJ sistêmica em tratamento com etanercept por aproximadamente 25 meses, obtiveram uma resposta pobre inferior a 30%, regular entre 30% e 50%, boa entre 50% e 70% e excelente acima de 70%⁽¹⁴⁾.

O etanercept é geralmente bem tolerado pelos pacientes e, embora vários efeitos colaterais sejam descritos, na maioria dos casos não são graves. A infecção no sítio de administração do medicamento é uma das mais freqüentes reações adversas, seguida de infecções do trato respiratório superior, eventos alérgicos e cefaléia, entre outros^(1, 3, 14). Um outro efeito adverso descrito com o uso dos inibidores de TNF são as infecções granulomatosas, que podem inclusive ser reativadas, dando-se destaque para a tuberculose. Outras infecções oportunistas descritas são a histoplasmose e a listeriose⁽⁶⁾. Lovell *et al.* relataram a presença de varicela-zoster em

três casos (um complicando com meningite asséptica) nos pacientes em uso de etanercept. Por isso recomenda-se que as crianças suscetíveis a tal infecção sejam imunizadas, quando possível, três meses antes do início do medicamento. Já os pacientes suscetíveis que forem expostos ao vírus deveriam iniciar imunoglobulina contra varicela e aciclovir logo que aparecessem sinais de infecção^(1, 17).

INFLIXIMAB

O infliximab é um anticorpo monoclonal anti-TNF composto por uma fração variável de anticorpos de ratos com uma fração constante advinda de imunoglobulina da classe G (IgG) humana, ou seja, é um quimérico. Preconiza-se utilizá-lo na dose de 3 a 10mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6 e, após, com intervalos de quatro e oito semanas^(1, 13, 18, 19). Embora não tenham sido realizados grandes estudos randomizados com o infliximab na AIJ, ele está indicado para o uso em formas sistêmicas, poliarticulares e na artrite psoriática juvenil quando essas são refratárias ao tratamento convencional, tendo, nesses casos, aproximadamente o mesmo efeito que o etanercept^(1, 15, 20). Foi observada maior freqüência de efeitos colaterais com o uso do infliximab do que com o do etanercept. Do ponto de vista infeccioso, foi observado aumento na incidência de sinusites e infecções oportunistas, com destaque para a tuberculose. Não existem dados comprovando que poderia haver reativação de vírus como os da varicela, do herpes simples e das hepatites B ou C, entre outros, com o uso desse fármaco^(1, 20). Esse medicamento pode induzir o aparecimento de anti-DNA dupla hélice, por isso alguns autores preconizam sua associação com metotrexato ou outro imunossupressor; porém as manifestações do tipo lúpus são raras nesses pacientes. Além disso, como manifestação imunológica, os indivíduos em uso de infliximab podem ter uma piora do quadro de esclerose múltipla, sendo, então, contra-indicado aos pacientes com essa enfermidade⁽²⁰⁾. As pessoas em uso dessa droga podem manifestar sintomas como cefaléia e urticária, porém raramente é necessário interromper sua

administração. A anafilaxia é um efeito raro com o uso desse fármaco⁽²⁰⁾.

A utilização dos inibidores de TNF em pacientes com insuficiência cardíaca deve ser criteriosa, tendo-se em vista que os estudos divergem sobre a real ação negativa desse fármaco no coração, provocando piora da função cardíaca⁽²⁰⁾.

> CONCLUSÃO

Os inibidores do TNF estão sendo de grande valia no tratamento da artrite idiopática juvenil,

melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes refratários aos tratamentos tradicionais, tendo-se em vista que são capazes de fazer o controle da doença de base, melhorando, assim, a atividade diária dos pacientes. Apesar dos efeitos colaterais, eles já podem ser utilizados com boa segurança. Mais estudos randomizados são necessários para um melhor emprego dos anti-TNF em crianças e adolescentes.

O adalimumabe é um anticorpo totalmente humanizado e utilizado por via subcutânea a cada 14 dias, mas ainda não é usado de rotina na faixa etária pediátrica.

> REFERÊNCIAS

1. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(2): 413-42.
2. Chikanza IC. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives. *Paediatr Drugs* 2002; 4(5): 335-48.
3. Schneider R; Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(3): 503-30.
4. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62(17): 2493-537.
5. Arend WP, Gabay C. Cytokines in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(1): 41-67.
6. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 311-28.
7. Weldt LL, Aguilera MM, Loyola MT, Oliveira SKF. Artrite idiopática juvenil. In: Oliveira SKF, Azevedo ECL, editores. *Reumatologia pediátrica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter. 143-94.
8. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16: 99-101.
9. Milojevic DS, Ilowite NT. Treatment of rheumatic diseases in children: special considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(3): 461-82.
10. Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57:945-6.
11. Davis JC Jr, Huang F, Maksymowych W. New therapies for ankylosing spondylitis: etanercept, thalidomide and pamidronate. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(3): 481-94.
12. Dekker L, Armbrust W, Rademaker CM, Prakken B, Kuis W, Wulffraat NM. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(2): 252-8.
13. Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 435-42.
14. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Hiffins G, Hummell D, Szer I. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 935-42.
15. Weller F, Huppertz HI. The pharmacomedical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol* 2005; 64(5): 308-16.
16. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
17. Lovell D, Giannini EH, Reiff A. 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; 489: 218-26.
18. Lahdenne P, Vähäsalo 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: 245-7.
19. Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 329-47.