

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Utilização do etanercept no tratamento da artrite idiopática juvenil

Ângela Maria Carvalho Rodrigues

Orientadora:
Dr^a Margarida Carolino

Porto 2009

Utilização do etanercept no tratamento da artrite idiopática juvenil

RESUMO

Objectivo: Avaliar a resposta terapêutica e efeitos adversos ocorridos durante o tratamento com etanercept em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ).

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo e descritivo, de uma série de casos de doentes com AIJ que iniciaram tratamento com etanercept entre Abril de 2005 e Julho de 2008. A resposta à terapêutica foi avaliada utilizando os critérios definidos pelo American College of Rheumatology (ACR).

Resultados: Sete doentes (3 doentes apresentavam AIJ poliarticular com factor reumatóide negativo, 2 AIJ oligoarticular extendida, 1 AIJ oligoarticular persistente, 1 AIJ indiferenciada) foram tratados com etanercept. O tratamento foi iniciado por refractariedade da doença às terapêuticas convencionais. O etanercept foi administrado durante uma mediana de 13 meses e os doentes avaliados periodicamente. Dois doentes atingiram o ACR pedi100, 1 o ACR pedi90 e 1 o ACR pedi 50 aos 3 meses; 1 atingiu o ACR pedi 90 e 1 o ACR pedi 70 aos 9 meses; 1 o ACR pedi90 aos 42 meses. Esta resposta foi sustentada na maioria dos casos. Durante o tratamento foram registados um processo infeccioso (amigdalite) e uma recidiva de uveíte.

Conclusão: O etanercept mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de doentes com AIJ. Apesar destes resultados, a selecção dos doentes deve ser criteriosa uma vez que os efeitos a longo prazo permanecem por definir.

Palavras-chave

Artrite idiopática juvenil, biológicos, etanercept.

ABSTRACT

Objective: Report the therapeutic response and adverse events occurred during etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methods: Observational, retrospective and descriptive study based on a series of JIA patients who started treatment with etanercept between April 2005 and July 2008. The therapeutic response was assessed using the criteria of the American College of Rheumatology (ACR).

Results: Seven patients (3 with polyarticular JIA with negative rheumatoid factor, 2 with extended oligoarticular JIA, 1 with persistent oligoarticular JIA, 1 with undifferentiated JIA) were treated with etanercept. Treatment was initiated when the disease showed to be refractory to conventional therapies. Etanercept was administered for a median of 13 months and patients were evaluated regularly. Two patients achieved the ACR pedi100, 1 the ACR 90, 1 the ACR pedi50 criteria at 3 months; 1 achieved the ACR 90 and 1 the ACR pedi 70 criteria at 9 months and 1 achieved the ACR pedi90 criteria at 42 months. This response was sustained in most cases. During treatment were registered an infectious process (tonsillitis) and a relapse of uveitis.

Conclusion: Etanercept was effective and safe in JIA patient's treatment. Despite of these results, the selection of patients should be cautious because the long-term effects remain undefined.

Keywords

Juvenile idiopathic arthritis, biologics, etanercept.

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ), é a doença reumatológica mais frequente da infância, constituindo uma causa importante de incapacidade funcional e cegueira¹.

O termo AIJ engloba todas as formas de artrite de etiologia idiopática que surgem antes dos 16 anos e que duram no mínimo 6 semanas. A classificação desenvolvida pela ILAR (International League against Rheumatism) divide a AIJ em 7 subgrupos: oligoarticular persistente e extendida, poliarticular com factor reumatóide positivo (FR+) e com factor reumatóide negativo (FR-), sistémica, psoriática, relacionada com a entesite e indiferenciada².

O tratamento da AIJ visa tanto o controlo do processo inflamatório subjacente como a prevenção de complicações. Até há poucos anos, a terapêutica baseava-se essencialmente na utilização de anti-inflamatórios não esteróides, corticoesteróides (sistémicos e intra-articulares) e os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, como o metotrexato. No entanto, alguns doentes, principalmente aqueles com a apresentação sistémica e poliarticular mostravam-se refractários a esta abordagem³.

O aumento dos conhecimentos do processo inflamatório subjacente à AIJ e dos seus principais intervenientes, permitiu estabelecer novos alvos terapêuticos. De facto, as opções para o tratamento têm melhorado com o desenvolvimento de fármacos dirigidos contra estes mediadores inflamatórios, nomeadamente os antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF). Diversos artigos têm demonstrado uma resposta favorável a estes agentes nos doentes com AIJ refractária ao tratamento convencional^{4,5,6}. O etanercept foi o primeiro a ser aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da AIJ, ao qual se juntou em 2008, o adalimumab.

As recomendações do Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia para a utilização de agentes biológicos em crianças, incluem a AIJ dos subtipos oligoarticular extendida e poliarticular, envolvimento poliarticular da AIJ sistémica, da artrite psoriática e da artrite relacionada com a entesite. Para iniciar o tratamento, a doença deverá encontrar-se numa fase activa (5 ou mais articulações activas)

e ser refractária à terapêutica convencional (ausência de resposta ao metotrexato na dose mínima de 15 mg/m²/semana por via subcutânea ou intra-muscular durante 3 a 6 meses). No caso de contra-indicação ou toxicidade ao metotrexato, pode também ser considerada a possibilidade de iniciar o tratamento com estes agentes⁷.

Tem sido prática comum utilizar os critérios da American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30 (Pedi30) para definir a resposta da AIJ ao tratamento. Estes baseiam-se na melhoria de um conjunto de 6 critérios: avaliação global da doença pelos doente/pais e pelo médico, questionário para avaliação da actividade funcional, o número de articulações activas, o número de articulações com limitação da mobilidade e um dado laboratorial de inflamação. A definição de melhoria de ACR pedi30 implica uma resposta de pelo menos 30% em 3 destas 6 variáveis, sem agravamento superior a 30% em mais do que uma das restantes variantes. A ACR pedi50, ACR pedi70, ACR pedi90, ACR pedi100 correspondem a melhorias de 50%, 70%, 90% e 100%, respectivamente, em 3 das 6 variáveis, sem que se verifique agravamento superior a 30% nas restantes⁸.

OBJECTIVO

Neste artigo descreve-se a resposta terapêutica e efeitos adversos ocorridos durante o tratamento com etanercept em doentes com AIJ acompanhados no Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António.

MÉTODOS

Estudo observacional, retrospectivo e descritivo, de uma série de casos de doentes com AIJ que iniciaram tratamento com etanercept entre Abril de 2005 até Maio de 2008. A resposta à terapêutica foi avaliada utilizando como instrumentos: a escala visual analógica (0-10) para avaliação global da doença pelos doentes/pais e pelo médico, questionário JAFAR-C e JAFAR-P (Juvenile Arthritis Functional Assessment Report for Children and Parents), o número de articulações activas, o número de articulações com limitação da mobilidade e a velocidade de sedimentação. A análise dos dados foi efectuada utilizando como software o Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Sete doentes com AIJ foram tratados com etanercept (3 doentes apresentavam AIJ poliarticular com FR-, 2 AIJ oligoarticular extendida, 1 AIJ oligoarticular persistente, 1 AIJ indiferenciada). Dos 7 doentes incluídos, 5 pertenciam ao sexo feminino, e a idade média na altura do diagnóstico era 7 anos e 4 meses (mediana de 8 anos e 3 meses).

Três doentes apresentavam anticorpos anti-nucleares (ANA's) positivos, 2 pertencentes à forma poliarticular e 1 à forma oligoarticular persistente. Em três doentes havia antecedentes de uveíte crónica, tendo 2 ANA's positivos.

Todos os doentes tinham recebido previamente metotrexato sem controlo adequado da actividade da doença. As doses máximas utilizadas variaram entre 14 e 19 mg/m²/semana. Durante este tratamento um doente evidenciou náuseas e vômitos, e um outro, aumento das transaminases que conduziram a ajustes posológicos.

Outros fármacos utilizados previamente incluíram anti-inflamatórios não-esteróides (7 doentes), corticoesteróides intra-articulares (5 doentes), corticoesteróides sistémicos (4 doentes) e hidroxicloroquina (1 doente).

O tempo mediano decorrido entre o diagnóstico da doença e introdução do etanercept foi de 4 anos e 6 meses (mínimo de 3 meses e máximo de 6 anos e 2 meses).

O etanercept foi administrado inicialmente em doses de 0,4 mg/Kg duas vezes por semana, tendo sido alterado em Outubro de 2008 para 0,8 mg/kg/semana. Até à conclusão deste estudo, os doentes completaram uma mediana de 13 meses (mínimo de 6 meses e máximo de 4 anos e 1 mês) de tratamento com etanercept, tendo sido avaliados periodicamente. A objectivação da resposta clínica à terapêutica foi efectuada através da comparação das variáveis já citadas. Tendo em conta os dados disponíveis, foram comparados os referentes à condição clínica prévia à administração do etanercept e ao 3º mês em 4 doentes, 9º mês em 2 doentes e 42 meses num doente.

Em 4 doentes, foi utilizada a associação de etanercept e metotrexato. Um doente necessitou de tratamento concomitante com corticoesteróide sistémico durante 3 dias, numa fase de agravamento clínico.

Todos os doentes apresentaram resposta ao etanercept como se pode observar na tabela 1, evidenciada desde a 2ª semana de tratamento. A melhoria média na avaliação global pelo doente/pais e médico excedeu os 80%. A avaliação através do questionário JAFAR-C e JAFAR-P denotou uma melhoria da capacidade funcional dos doentes de 74%. Observou-se uma melhoria de 88% no número de articulações activas e de 77% no número de articulações com limitação da mobilidade. O tratamento conduziu a uma melhoria média de 55% na velocidade de sedimentação dos 4 doentes com valores alterados, sendo em dois destes atingidos valores normais. Dois doentes atingiram o ACR pedi100, 3 o ACR pedi90, 1 o ACR pedi 70 e 1 o ACR pedi 50.

	% de melhoria das variáveis						
	0-3 meses				0-9 meses		0-42 meses
	1	2	3	4	5	6	7
Avaliação Global pelo Doente/Pais	90%	57%	100%	86%	80%	83%	90%
Avaliação Global pelo Médico	90%	57%	100%	86%	89%	67%	90%
Questionário JAFAR	68%	69%	100%	100%	50%	39%	94%
N.º de articulações activas	100%	67%	100%	100%	67%	100%	80%
N.º de articulações com limitação da mobilidade	40%	80%	100%	100%	67%	100%	54%
Velocidade de sedimentação	-	13%	-	-	72%	92%	43%

Tabela 1. Melhoria nos critérios da ACR ocorrida aos 3 meses da terapêutica em 4 doentes, aos 9 meses em 2 doentes e aos 42 meses num doente.

Durante o tratamento com etanercept, um doente (nº7) apresentou agravamento da actividade inflamatória, do número de articulações activas e da limitação articular em 3 ocasiões (15, 22 e 32 meses), comparativamente ao estado clínico já alcançado sob administração do fármaco. Estas situações foram resolvidas aos 15 e 32 meses com a reintrodução do metotrexato, suspenso previamente por aumento das transaminases; e aos 22 meses, pelo aumento da dose de metotrexato e associação de corticoesteróide sistémico durante 3 dias. Os doentes restantes apresentaram resposta clínica sustentada.

Um dos doentes (nº1) interrompeu o etanercept por iniciativa própria ao 6º mês de tratamento, não tendo evidenciado agravamento da actividade da doença nem necessitado de medicação analgésica em SOS nos 6 meses subsequentes de acompanhamento.

Durante o período de tratamento com etanercept foram registados um processo infeccioso (amigdalite) e uma recidiva de uveíte.

DISCUSSÃO

Neste estudo, os 7 doentes com AIJ tratados com etanercept apresentaram resposta igual ou superior ao ACR pedi 50 aos 3, 9 ou 42 meses. No estudo de Lovell *et al.*⁹, 74% dos doentes atingiram o ACR pedi30, 64% o ACR pedi50, e 36% o ACR pedi70 aos 3 meses de tratamento com etanercept; no de Quartier *et al.*⁵ 73% dos doentes atingiram o ACR pedi30, também aos 3 meses. Apesar dos estudos publicados demonstrarem respostas semelhantes e significativas nos primeiros meses, os dados referentes à manutenção dos resultados a longo prazo não são consensuais. Na nossa análise, apenas uma doente apresentou agravamento clínico durante o tratamento. Os dados apresentados por Lovell *et al.* após 2 anos de tratamento evidenciaram melhoria correspondente a ACR Pedi 30 em 81% dos doentes¹⁰. No entanto, Quartier *et al.*⁵ relatam que os critérios da ACR pedi30 se mantinham em apenas 39% dos doentes aos 12 meses.

A selecção dos doentes para o tratamento com agentes biológicos deve assentar em critérios uniformes e padronizados, mas também individualizada tendo em conta as limitações impostas pela doença, a interferência em actividades específicas e o seu bem-estar psicológico e social. Apesar do tratamento estar recomendado para as formas poliarticulares ou oligoarticular extendida, um doente com a forma oligoarticular persistente foi submetido ao tratamento com etanercept. Trata-se de uma criança com inflamação persistente e contractura em flexão do cotovelo, condicionando limitação importante da utilização do membro superior, sem resposta ao tratamento com corticoesteróides intra-articulares, corticoesteróides sistémicos ou metotrexato.

A alteração de 0,4 mg/kg duas vezes por semana para 0,8 mg/kg/semana foi efectuada por se ter já demonstrado que a administração semanal é tão segura e eficaz como a bi-semanal, além de mais cómoda para o doente¹¹.

Esta amostra não incluía nenhum doente com a forma sistémica. Diversos estudos têm demonstrado que estes doentes apresentam menor resposta ao etanercept do que aqueles com a forma poliarticular e oligoarticular^{4,5}. Tal facto, pode dever-se ao padrão inflamatório da forma sistémica na qual a IL-1 e IL-6 têm um papel mais relevante. Alguns estudos têm demonstrado respostas satisfatórias com o anakinra, antagonista do receptor da IL-1¹² e tocilizumab, um anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6¹³.

Nenhum doente iniciou o etanercept para tratamento de uveíte; dos 3 doentes com antecedentes de uveíte crónica, nenhum apresentava inflamação activa no início da terapêutica e registou-se apenas uma recidiva. Os dados publicados acerca do efeito do etanercept na uveíte são contraditórios. Um estudo¹⁴ não demonstrou diferenças na ocorrência de flares da uveíte antes e após o tratamento com etanercept; enquanto outro¹⁵ revela melhoria da inflamação em 10/16 olhos (63%) e melhoria de 40% na acuidade visual. Dos anti-TNF, o adalimumab poderá estar associado a uma melhor resposta¹⁶.

Tem sido demonstrado que crianças com AIJ tratadas com a associação de metotrexato e etanercept evidenciam melhor resposta (ACR pedi30 de 81% e ACR pedi 70 de 62%) do que aquelas tratadas apenas com etanercept (ACR pedi30 de 71% e ACR pedi70 de 45%, após um ano de tratamento) e sem aumento dos efeitos adversos¹⁷.

A introdução do etanercept permitiu o controlo da actividade da doença e utilização limitada de corticóides sistémicos a apenas um doente e durante 3 dias. Este aspecto é particularmente positivo, dado os efeitos laterais graves destes fármacos.

Os efeitos laterais mais frequentes relatados incluem reacções no local da injeção, cefaleias, náuseas, vómitos, dor abdominal e infecções. Durante 8 anos de tratamento contínuo com etanercept, Lovell *et al.* constataram a ocorrência de infecções medicamente importantes (pielonefrite, apendicite, meningite asséptica secundária a herpes zoster, infecção aguda por herpes zoster, infecção pós-operatória, sépsis, abscesso dentário,

infecção gastrointestinal, infecção de ferida após sutura) a uma taxa de 0,03 eventos por criança-ano e efeitos adversos graves (infecções, coagulação intravascular disseminada, reacção alérgica, distúrbio da personalidade, diabetes mellitus, progressão da doença) a uma taxa de 0,12 eventos por criança-ano. A taxa de efeitos adversos graves não aumentou ao longo do tempo, tendo conduzido à descontinuação do tratamento em apenas 7% dos doentes⁶.

Outros acontecimentos raros relatados durante a terapêutica com etanercept em doentes com AIJ incluem patologia neurológica e psiquiátrica; desenvolvimento frequente de auto-anticorpos, mas raramente associados a manifestações clínicas como síndrome lúpus-similar, vasculite, síndromes desmielinizantes e aparecimento de doença inflamatória intestinal e neoplasias (tumor do saco vitelino, carcinoma da tiróide, distúrbios linfoproliferativos)¹⁷⁻¹⁹.

Permanece por estabelecer as condições de suspensão deste tratamento. As questões que se colocam prendem-se com o tempo de remissão necessário até interromper o etanercept, se a suspensão se fará de forma abrupta ou se pelo contrário se deverá diminuir progressivamente a dose ou a frequência de administração. Neste estudo, uma doente interrompeu o etanercept, por iniciativa própria após 6 meses de tratamento. Uma análise de doentes que abandonaram a terapêutica com etanercept por boa resposta clínica (17 doentes em 210), evidenciou que 53% não apresentaram recidiva da doença durante um seguimento mediano de 1,4 anos. Estes doentes tinham sido tratados por um período mais prolongado (3,7 versus 2,4 anos) e tinham estado em remissão ainda sob tratamento durante mais tempo (1,9 versus 0,3 anos) do que aqueles que apresentaram reactivação da doença. Catorze doentes foram reduzindo a dose até suspender o tratamento, enquanto 3 interromperam a medicação abruptamente. A suspensão rápida conduziu a agravamento clínico dos três doentes ao fim de um ano²⁰. Estes dados sugerem que é importante atingir estabilidade clínica prolongada antes de interromper o etanercept e que a suspensão do fármaco deve ser feita de forma gradual.

Os possíveis efeitos a longo prazo, nomeadamente o risco de malignidade, continuam também por definir, uma vez que a utilização do etanercept no tratamento da AIJ se iniciou no ano 2000 e consequentemente o seguimento é relativamente curto.

Os resultados deste estudo estão condicionados pelo número de doentes incluídos. A criação de um registo nacional de terapêuticas biológicas prevista a curto prazo, vai possibilitar a obtenção de mais informações sobre o tratamento de AIJ, nomeadamente no que diz respeito à segurança e eficácia destes fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Andersson Gare B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(3):367–374.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *JRheumatol* 2004; 31(2):390–392.
3. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology* 1999; 38:739–742.
4. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ *et al.* The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-1644.
5. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M *e tal.* Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1093–1101.
6. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y *et al.* Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5):1496–1504.
7. Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para início e manutenção de terapêutica biológica na artrite idiopática juvenil. *Acta Reum Port* 2007; 32: 43-47.
8. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *ArthritisRheum* 1997; 40(7):1202–1209.

9. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton J *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(11):763–769.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones O, Schneider R, Olson J *et al.* 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(1):218–226.
11. Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 28(2):153–156.
12. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201(9):1479–1486.
13. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617):998–1006.
14. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44(8):1008–1011.
15. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B *et al.* Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6):1411–1415.
16. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3):319–24.
17. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D *et al.* Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4):519–25
18. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsis P, Chronopoulou E, Trachana M. The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine* 2008 42(3):293–297.
19. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8):1145–1152.

20. Prince FHM, Twilt M, Simon SCM, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH *et al.* When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2008; 6 Suppl 1:P40.