

Complicações infecciosas da terapêutica biológica no tratamento de doenças autoimunes na reumatologia

Ana Luísa Rodrigues Cabrita

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor António Gonçalves Candeias da Guerra Maio
Coorientadora: Prof.^a Doutora Cláudia Cristiana de Carvalho Vaz Pessoa

maio de 2020

Agradecimentos

Agradeço especialmente ao Dr. António Maio por toda a disponibilidade, paciência e compreensão que teve ao longo da execução desta dissertação. O seu entusiasmo pela área da infeciologia é notório, o que foi crucial para me fazer ver de outra forma esta área do conhecimento médico.

À Dra. Cláudia Vaz Pessoa agradeço toda a sua ajuda, os ensinamentos transmitidos e todas as experiências que proporcionou ao longo do estágio e da execução desta dissertação.

Aos meus pais e irmãos gostaria de deixar um agradecimento especial pela motivação e apoio incondicional que me ajudaram a ultrapassar todas as adversidades ao longo deste curso.

Às amigas que cresceram nesta cidade, entre os que ficaram e os que um dia voltarei a ver, muito obrigada pela ajuda e por terem tornado esta experiência ainda mais especial. Ao Afonso agradeço a compreensão e todos os conselhos que foram a força que precisava para terminar esta etapa final.

Resumo

As terapêuticas biológicas surgiram como um complemento aos fármacos antirreumáticos modificadores de doença, tendo uma implementação alargada pela comunidade médica dados os seus favoráveis perfis de eficácia e segurança, uma boa tolerância pelos doentes e uma específica interação entre fármaco e alvo imunológico. Consistem num grupo bastante diversificado de fármacos que atuam diretamente no sistema imunológico.

O tratamento das doenças autoimunes na reumatologia apresenta como principal objetivo a remissão da doença e a prevenção de dano estrutural irreversível. As terapêuticas biológicas revolucionaram o prognóstico das doenças autoimunes, uma vez que conseguem reduzir para níveis mínimos o grau de inflamação e da resposta imune. No entanto, com a implementação crescente destes fármacos na prática médica surgiram algumas preocupações no que concerne a alguns efeitos adversos.

Tendo em conta que este tratamento condiciona uma supressão imunológica, é de esperar que se verifique um aumento da suscetibilidade a infeções. Previamente à instauração desta terapêutica devem ser cumpridos alguns procedimentos de segurança de forma a minimizar estas consequências indesejadas. No momento da prescrição da terapêutica, o médico deve realizar uma avaliação objetiva da atividade da doença, considerando a globalidade dos riscos e benefícios que poderão afetar o doente.

Atualmente o desenvolvimento de estudos que complementem esta área do conhecimento científico, no que concerne à avaliação de riscos, estratégias de vacinação e vigilância adequada, é essencial. Para tal, criou-se esta revisão bibliográfica como apoio científico, que permita clarificar as preocupações decorrentes da implementação da terapêutica biológica nesta área da medicina, obtendo-se assim, uma fonte de informação organizada e sistematizada.

Palavras-chave

Terapêutica Biológica;Doenças Autoimunes;Reumatologia;Infeções;Imunossupressão

Abstract

Biological therapies have emerged as a complement to disease-modifying antirheumatic drugs, with an extensive implementation by the medical community, given their favorable efficacy and safety profiles, a good tolerance by patients and a specific interaction between drug and immunological target. They consist of a very diverse group of drugs that act directly on the immune system.

Treatment of autoimmune diseases in rheumatology has as main objective the remission of disease and prevention of irreversible structural damage. Biological therapies have revolutionized prognosis of autoimmune diseases, since they manage to reduce the degree of inflammation and immune response to minimum levels. However, due to the increasing in implementation of these drugs in medical practice, some concerns have arisen regarding some adverse effects.

Bearing in mind that this treatment conditions an immune suppression, it is expected that there will be an increased susceptibility to infections. Prior to establishment of this therapy, some safety procedures must be followed in order to minimize these unintended consequences. At the time of prescribing therapy, physician must carry out an objective assessment of the disease activity, considering overall risk and benefits that may affect the patient.

Currently, development of studies which complement this area of scientific knowledge, with regard to risk assessment, vaccination strategies and adequate surveillance, is essential. To this end, this literature review was created as a scientific support to elucidate concerns arising from the implementation of biological therapy in this area of medicine, thus obtaining an organized and systematized source of information.

Keywords

Biologic therapy;Autoimmune diseases;Rheumatology;Infections; Immunosuppression

Índice

1.	Introdução	1
1.1	Objetivos	3
1.2	Material e métodos.....	4
2.	Terapêutica Biológica	5
2.1	Antagonistas do TNF- α	5
2.1.1	Adalimumab	5
2.1.2	Golimumab.....	6
2.1.3	Infliximab.....	6
2.1.4	Certolizumab	7
2.1.5	Etanercept	7
2.1.6	Características gerais.....	8
2.2	Antagonistas da IL-6.....	9
2.3	Depletors de Células B	11
2.4	Inibidores de Moléculas de Coestimulação	13
2.5	Antagonistas da IL-1	15
2.6	Antagonistas da IL-17A.....	17
2.7	Antagonistas da IL-12/23	19
2.8	Anticorpo Anti-BLyS	21
2.9	Inibidores das JAK	23
2.9.1	Baricitinib.....	23
2.9.2	Tofacitinib.....	24
3.	Medidas gerais	25
3.1	Contexto infeccioso	27
3.2	Vacinação nos doentes imunodeprimidos.....	29
4.	Conclusão.....	33
5.	Referências Bibliográficas	35
6.	Apêndice	45
6.1	Apêndice - Resumo das Complicações Infecciosas.....	45
6.1.1	Apêndice - Antagonistas do TNF- α	45
6.1.2	Apêndice - Antagonistas da IL-6.....	46
6.1.3	Apêndice - Depletors de Células B	46
6.1.4	Apêndice - Inibidores de Moléculas de Coestimulação	46
6.1.5	Apêndice - Antagonistas da IL-1	47
6.1.6	Apêndice - Antagonistas da IL-17A.....	47

6.1.7 Apêndice - Antagonistas da IL-12/23	47
6.1.8 Apêndice - Anticorpo Anti-BLyS	47
6.1.9 Apêndice - Inibidores das JAK.....	48
6.2 Apêndice - Vacinação- Baseado nas recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (98)	48

Lista de Figuras

Figura 1 - Programa Nacional de Vacinação. Adaptado de documento do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde (100).....	30
--	----

Lista de Siglas e Acrónimos

BAFF	Fator de ativação das células B
BK	Vírus BK pertencente à família Polyomaviridae
BLyS	Fator de Estimulação de Linfócitos B
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
Células NK	Células <i>Natural Killer</i>
CTLA-4	Linfócito T citotóxico associado
DMARD	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Doença
Fab'	Fragmento de ligação do anticorpo
Fc	Fragmento cristalizável
GM-CSF	Fator de crescimento de colônia de granulócito e macrófago
IFN- γ	Interferão-gama
Ig	Imunoglobulinas
IgG1	Imunoglobulina G1
IGRA	Teste de libertação de interferão gama
IL	Interleucina
IL-1 Ra	Antagonista Biológico do Recetor da IL-1
IL-12R β 1	Recetor de Interleucina 12, subunidade β 1
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
JAK	<i>Janus Associated Kinases</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
mTNF	Fatores de Necrose Tumoral de Membrana
NYHA	Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i>
P40	Proteína P40
Pn13	Vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infeções por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pn23	Vacina polissacárida de 23 valências contra infeções por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PNV	Programa Nacional de Vacinação
r-metHuIL-1ra	Antagonista do Recetor Humano da interleucina-1
STAT	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
sTNF	Fatores de Necrose Tumoral Solúvel
Th1	Linfócitos T auxiliares 1
Th17	Linfócitos T auxiliares 17
TNF	Fatores de Necrose Tumoral
TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
TNFR1, p55	Recetor 1 de Fatores de Necrose Tumoral
TNFR2, p75	Recetor 2 de Fatores de Necrose Tumoral
TYK2	Tirosina cinase não recetora 2
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

Ao longo dos anos, o tratamento das doenças autoimunes tem sofrido diversas modificações. Na área da reumatologia as opções terapêuticas disponíveis eram limitadas. No entanto, os recentes avanços tecnológicos e o crescente desenvolvimento do conhecimento científico tornaram possível implementar terapêuticas inovadoras para colmatar as carências presentes nesta área.

As terapêuticas biológicas surgiram como um complemento aos fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARD), tendo uma implementação alargada pela comunidade médica. Estas apresentam um favorável perfil de eficácia e segurança, uma boa tolerância pelos doentes e uma específica interação entre fármaco e alvo imunológico. ¹ Estes tratamentos consistem num grupo bastante diversificado de fármacos que atuam diretamente no sistema imunológico (“terapia alvo”), que incluem anticorpos monoclonais 100% humanizados, anticorpos monoclonais quiméricos e recetores solúveis.

Os fármacos que atuam na cascata imunológica podem ser categorizados em antagonistas do TNF- α (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Certolizumab), antagonistas da IL-6 (Tocilizumab), antagonistas da IL-1 (Anacinra), antagonistas da IL-17A (Secucinumab), antagonistas da IL-12/23 (Ustecinumab), depletors de células B (Rituximab), inibidores de moléculas de coestimulação (Abatacept) e anticorpo anti-BLyS (Belimumab). Recentemente surgiram os inibidores seletivos das *Janus Associated Kinases* (JAK), também referidos como “pequenas moléculas” (Tofacitinib, Baricitinib). Estes componentes são fáceis de sintetizar e ao contrário dos fármacos citados anteriormente podem ser administrados por via oral sem serem metabolizados. ²

Na sua generalidade, estes fármacos podem exercer diversas funções, sejam elas de carácter modulatório, potencializador ou de oclusão das vias intracelulares e da função celular. ¹

O tratamento das doenças autoimunes na reumatologia apresenta como principal objetivo a remissão da doença e a prevenção de dano estrutural irreversível. Desta forma, o prognóstico destas patologias tem em conta a precocidade da intervenção terapêutica, as interações medicamentosas e efeitos adversos dos tratamentos efetuados. Estes fármacos são usados atualmente em diversas doenças autoimunes, tendo surgido um crescente interesse na sua implementação na Artrite Reumatóide, Espondilite Anquilosante, Esclerose Sistémica, Vasculite, Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), entre outras.

Esta terapêutica revolucionou o prognóstico das doenças autoimunes, uma vez que consegue reduzir para níveis mínimos o grau de inflamação e da resposta imune. No entanto, com a implementação crescente destes fármacos na prática médica surgiram algumas preocupações no que concerne a alguns efeitos adversos, entre eles, as reações de hipersensibilidade e a imunodeficiência. ³

Tendo em conta que este tratamento condiciona uma supressão imunológica é de esperar que se verifique um aumento da suscetibilidade a infeções. Desta forma, uma das temáticas mais discutidas atualmente remete para as complicações infecciosas associadas à utilização destes fármacos. A terapêutica biológica demonstrou uma razão de probabilidade de risco infeccioso duas vezes superior quando comparada com as DMARD. ⁴

Estes dados demonstram a necessidade urgente de implementar medidas preventivas nos utentes com doenças autoimunes sob terapêutica biológica, sejam eles métodos de rastreio de doença adequados ou a vacinação atempada. Considerando estes componentes em conjunto é possível calcular o risco de infeções graves e estudar as contraindicações infecciosas referentes à utilização destes fármacos. ⁵

Esta problemática constitui um aspeto importantíssimo na prática clínica. O profissional de saúde deve compreender o mecanismo de ação da terapia biológica e as implicações da sua utilização, de forma a evitar dano para o doente e implementar as medidas disponíveis mais adequadas.

1.1 Objetivos

O principal objetivo desta dissertação consiste na elaboração de um estudo de revisão bibliográfica que relacione a aplicação da terapêutica biológica nas doenças autoimunes na área da reumatologia, com o surgimento de efeitos adversos, particularmente complicações infecciosas. Estudos realizados em torno desta temática têm procurado definir orientações no que concerne ao início da terapia, à avaliação da resposta e à própria mudança de fármaco. Considerando este fator prevê-se uma relevância crescente deste tema tanto na área da infeciologia como no tratamento de doenças autoimunes.

Desta forma, pretende-se criar uma ferramenta de apoio científico que permita clarificar as preocupações decorrentes da implementação da terapêutica biológica nesta área da medicina, obtendo-se assim, uma fonte de informação organizada e sistematizada. Em última instância, este estudo pretende incentivar a realização de investigações científicas nesta área, permitindo uma melhor caracterização de potenciais efeitos adversos da utilização destes fármacos nas doenças autoimunes na reumatologia, limitando o número de complicações associadas na prática clínica.

1.2 Material e métodos

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho consistiu na pesquisa de artigos científicos, considerando estudos publicados entre 2009 e 2020, de acordo com a sua relevância clínica. Apenas foram escolhidos estudos anteriores a 2009 em situações particulares, tendo em conta a sua pertinência para esta revisão bibliográfica.

Como base de dados eletrónica recorreu-se à *Pubmed* e *Medscape*. As palavras-chave utilizadas foram: “Terapêutica biológica”; “Doenças autoimunes”; “Reumatologia”; “Infeções” e “Imunossupressão”. Atendendo à especificidade dos fármacos em investigação, foi realizada uma avaliação detalhada no site da *European Medicines Agency*, *Infarmed* e da Direção-Geral da Saúde.

Neste estudo foram incluídos artigos de revisão, estudos retrospectivos e experimentais. Esta revisão foi escrita atendendo ao novo acordo ortográfico.

2. Terapêutica Biológica

Nesta secção serão descritos alguns fármacos biológicos utilizados na área da reumatologia, salientando as complicações infecciosas mais relevantes para cada um destes.

2.1 Antagonistas do TNF- α

Os TNF α (Fatores de Necrose Tumoral Alfa) são citocinas libertadas por várias células, apresentando dois estados biologicamente ativos: o TNF solúvel (sTNF) e o TNF de membrana (mTNF). Estes atuam sobre dois tipos de recetores distintos, o recetor 1 de TNF (TNFR1, p55) e o recetor 2 de TNF (TNFR2, p75), expressos em diversas células. O mecanismo de ação dos antagonistas do TNF α consiste na neutralização dos sTNF e mTNF. A interrupção do sinal mediado por estes compostos acaba por ter inúmeras consequências: interrupção do ciclo celular, apoptose, inibição da libertação de citocinas pró-inflamatórias, inibição da ativação de condrócitos, osteoclastos e células endoteliais e redução da acumulação de leucócitos e da angiogénese.^{6,7}

Entre os antagonistas de TNF- α existem cinco fármacos de relevo: o Adalimumab, o Golimumab, o Infliximab, o Certolizumab e o Etanercept. Estes são utilizados no tratamento da Artrite Reumatóide, da Artrite Psoriática, da Artrite Idiopática Juvenil e da Espondilite Anquilosante. Estes fármacos demonstraram ser eficazes e bem tolerados, com redução significativa da sintomatologia e melhorias da qualidade de vida dos doentes. Apesar disso verificaram-se algumas complicações que devem ser consideradas.⁸⁻¹⁶

2.1.1 Adalimumab

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal 100% humano administrado por via subcutânea na dose de 40 mg de quinze em quinze dias.^{17,18}

No estudo ADEPT, os efeitos adversos mais observados foram quadros infecciosos, nomeadamente nasofaringite (17,4%), sinusite (10,7%) e outras infeções do trato respiratório superior (21,5%).⁸ Noutro estudo, relataram-se casos de pneumonia, celulite, artrite e sépsis. Salientam-se também infeções por *Mycobacterium tuberculosis*, vírus varicela-zoster, reativação do vírus da hepatite B (VHB) e outras infeções oportunistas.¹⁹

Burmester *et al.*²⁰ relataram que as infeções graves mais observadas foram pneumonias e abscessos. Nesta análise foram descritos 53 casos de infeção por *Mycobacterium tuberculosis* em doentes com Artrite Reumatóide (com envolvimento extrapulmonar em 33 destes casos). Ocorreram também casos de candidíase oral e esofágica, sépsis por

candida, histoplasmose, coccidioomicose, aspergiloma, infecção por *Pneumocystis jirovecii*, infecções por citomegalovírus, toxoplasmose, listeriose e nocardiose.

2.1.2 Golimumab

O Golimumab é anticorpo monoclonal 100% humano administrado por via subcutânea na dose de 50 mg mensalmente.

Inman *et al.* ⁹ descreveram casos de nasofaringite e outras infecções do trato respiratório superior. Ocorreram também episódios de infecções graves: uma infecção por mononucleose infecciosa e uma otite média crônica. Keystone *et al.* ¹¹ relataram também quadros de tuberculose pleural, pneumonia, sinusite, bronquite, celulite e sépsis.

Emery *et al.* ¹² verificaram que as infecções foram o efeito adverso mais comum, sendo a pneumonia a infecção grave mais frequente (2,3%). Neste estudo foram diagnosticados 13 casos de tuberculose ativa. O rastreio inicial pode ter contribuído para que o número de infetados por *Mycobacterium tuberculosis* não tenha sido ainda mais elevado. Adicionalmente foram identificadas outras infecções como pneumonia por *Legionella* e por *Pneumocystis jirovecii*, candidíase esofágica e aspergilose.

Keystone *et al.* ¹⁰ referiram que 92 doentes (20,7%) apresentavam tuberculose latente diagnosticada antes do início da terapêutica. Estes doentes receberam tratamento adequado, sendo que nenhum desenvolveu tuberculose ativa. Vários estudos não relataram um único caso de tuberculose. Porém, esta patologia deve ser considerada como possível complicação deste fármaco. Desta forma, os médicos devem permanecer vigilantes em relação ao desenvolvimento de novas infecções por tuberculose. ^{9, 10}

2.1.3 Infliximab

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico administrado por via endovenosa na dose de 3-5 mg/kg de 6/6 ou 8/8 semanas. ⁶

No estudo INFAST foram relatados efeitos adversos em mais de 5% dos doentes. Os mais comuns corresponderam a episódios de nasofaringite (10,7%). Neste estudo um doente desenvolveu tuberculose pulmonar. ¹⁴ Braun *et al.* ¹³ relataram que 11 doentes apresentaram infecções graves, sendo a mais frequente a pneumonia (3 em 201 casos (1,5%)). Para além disto, foram relatadas diversas infecções fúngicas superficiais, incluindo dermatite fúngica (5,5%) e candidíase (4,7%). Também se verificou uma infecção por vírus varicela-zoster.

Delabaye *et al.*¹⁵ identificaram 338 efeitos adversos ao longo do estudo, sendo 38,8% graves. As reações à injeção e as infeções foram as causas mais comuns, sendo este último o mais frequente, surgindo em 81 doentes. Nos casos onde foi possível identificar o agente patogénico, os mais comuns foram bactérias (38 casos). A tuberculose foi responsável por 4 infeções.

A utilização de Infliximab parece aumentar o risco infeccioso, não estando associado a nenhum agente patogénico em particular.¹⁵

2.1.4 Certolizumab

O Certolizumab é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado, administrado por via subcutânea na dose de 200 mg de 15/15 dias.⁶

Entre os efeitos adversos mais observados em estudos de aprovação de fármaco encontram-se as infeções do trato urinário, as infeções do trato respiratório superior e as cefaleias, sendo maioritariamente de intensidade leve a moderada.^{16, 21} As infeções graves incluíram casos de tuberculose pulmonar, disseminada e peritoneal, erisipela, infeções do local cirúrgico, urossépsis, gastroenterites e abscessos dentários.²¹

Bykerk *et al.*²² relataram uma incidência elevada de episódios de pneumonia, celulite e erisipela. Para além deste facto, em 4049 doentes verificaram-se 44 casos de tuberculose, onde 30 destes casos correspondiam a formas pulmonares e 14 a formas extrapulmonares ou disseminadas. As infeções oportunistas não tuberculosas mais comuns foram a candidíase esofágica e a aspergilose broncopulmonar. Apesar do referido, vários estudos apontam uma incidência reduzida de episódios de tuberculose.^{16, 21, 23} No entanto, a sua investigação não deve ser negligenciada atendendo ao risco imunológico que estes doentes exibem.

2.1.5 Etanercept

O Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano. Esta característica permite que este componente se ligue tanto aos TNF- α como aos TNF- β . É administrado via subcutânea na dose de 50 mg, uma vez por semana.⁶

Num estudo de avaliação de segurança deste fármaco, 22 doentes (21,6%) apresentaram pelo menos um efeito adverso associado à terapêutica. Entre os mais comuns destacam-se a infeção do trato respiratório superior (seis casos), infeção pelo vírus *Influenza* (três casos) e faringite (dois casos).²⁴

Alguns estudos remetem para o facto de não se verificarem casos de tuberculose nem outras infeções oportunistas após a utilização deste fármaco.^{25, 26} No entanto, ao longo dos anos têm sido descritos alguns casos isolados, que revelam que esta infeção deve ser considerada no momento da instauração da terapêutica. Por outro lado, entre os episódios infecciosos mais observados destacam-se as infeções por *Mycobacterium abscessus*, *Staphylococcus aureus* (artrite séptica), *Listeria monocytogenes* (artrite séptica e meningite), *Candida albicans* e Leishmaniose visceral.²⁷⁻³²

2.1.6 Características gerais

Alguns estudos procuraram avaliar a incidência de efeitos adversos entre as diversas terapêuticas antagonistas do TNF- α , tendo-se verificado que a incidência de infeções graves foi menor nos doentes tratados com Etanercept, seguido do Adalimumab e maior nos doentes tratados com Infliximab. Entre estes fármacos as infeções mais comuns ocorreram nas vias respiratórias superiores e inferiores (quase 50% dos casos, incluindo 33 episódios de pneumonia sendo que num destes foi identificado a *Legionella pneumophila* como agente infeccioso), infeções do trato urinário (13,3%) e infeções cutâneas (11,95%, incluindo 12 infeções por vírus varicela-zoster e 15 infeções bacterianas). Nove doentes desenvolveram tuberculose ativa: 6 casos de tuberculose pulmonar e 3 casos de tuberculose extrapulmonar (um dos quais tuberculose cutânea disseminada). Os agentes patogénicos mais identificados foram as bactérias (75,7%), vírus (11,1%), micobactérias (3,98%) e fungos (1,77%). Ocorreu apenas uma infeção parasitária. Em 4,42% dos casos não foi identificado o microrganismo responsável.^{33, 34}

Em geral, a terapêutica antagonista do TNF- α está associada a um risco aumentado de infeções. Neste sentido, embora sejam incomuns, as infeções oportunistas podem ser bastante desafiadoras. Atendendo à enorme variabilidade de agentes patogénicos existentes, o diagnóstico destes efeitos adversos pode ser difícil e cabe a cada profissional de saúde estar vigilante para a sua ocorrência.

2.2 Antagonistas da IL-6

A IL-6 (Interleucina-6) é uma citocina pleiotrópica que apresenta a capacidade de ativar diversas células envolvidas na resposta imunológica. ⁶

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que atua contra o recetor da IL-6 e evita a formação do complexo IL-6/recetor de IL-6. Este fármaco é administrado por via endovenosa 8 mg/kg a cada 4 semanas ou através da via subcutânea na dose de 162 mg uma vez por semana. ³⁵ Está indicado no tratamento da Artrite Reumatóide e como tratamento de primeira linha da Artrite Idiopática Juvenil sistêmica grave. ³⁶

Vários estudos estabeleceram a eficácia deste fármaco no tratamento da Artrite Reumatóide, comprovando uma significativa inibição da progressão de danos articulares, melhoria sintomática e redução da atividade da doença, quando comparado com outros DMARD não biológicos. ³⁷⁻³⁹

Este fármaco também parece desempenhar um papel importante no tratamento da Artrite Idiopática Juvenil, uma vez que a IL-6 está diretamente implicada na patogénese dessa doença. ⁴⁰

Durante os estudos realizados identificaram-se consequências indesejadas, nomeadamente uma maior incidência de efeitos adversos face aos fármacos comparadores.

No grupo de estudo SAMURAI e SATORI observou-se que o efeito adverso mais comum correspondeu a episódios de nasofaringite. ^{37, 38}

No estudo CHARISMA os efeitos adversos mais comumente verificados foram as infeções (virais e bacterianas), sendo mencionado o desenvolvimento de dois episódios de sépsis. ³⁹

Schiff *et al.* ⁴¹ corroboraram estes dados, afirmando que as taxas de infeções graves foram mais elevadas no grupo tratado com este fármaco, face ao grupo controlo. O risco de infeção grave foi mais elevado com o aumento da idade, um índice de massa corporal igual/superior a 30, uso prévio de um inibidor de TNF e histórico de doença pulmonar crónica ou diabetes. Neste estudo, as infeções mais comuns foram pneumonia, gastroenterite e infeções do trato urinário, sendo que o número de infeções graves permaneceu relativamente estável com o tratamento continuado com Tocilizumab.

Alguns estudos relataram a ocorrência de diversos efeitos adversos graves, não se verificando casos de infeção por Tuberculose. ³⁷⁻³⁹ Contudo, um estudo publicado em 2011

relatou a presença de oito casos num total de 4009 indivíduos. ⁴¹ Para além disso, já foram identificados casos de tuberculose peritoneal. ⁴² Tendo em conta que há estudos que demonstram que a secreção de IL-6 por macrófagos infetados pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode incapacitar as células saudáveis de combater a doença, não é surpreendente que não sejam verificados com regularidade casos de Tuberculose após o tratamento com o Tocilizumab. ⁴³ No entanto é importante a realização de um rastreio, para avaliar a presença desta doença previamente à instauração da terapêutica biológica com o intuito de limitar possíveis complicações.

2.3 Depletors de Células B

Algumas doenças autoimunes revelaram a presença de alterações das células B. Estas células comportam-se como células apresentadoras de antígenos, estimulando a ativação e a proliferação de células T. A maturação das células B decorre em diferentes etapas, caracterizadas por um amplo espectro de marcadores de superfície. Este facto revela a existência de vários componentes que podem ser utilizados de forma a possibilitar o bloqueio da função das células B. ⁶

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o marcador de superfície CD20, induzindo uma depleção transitória das células B. ³⁶ O CD20 é um fosfolípido glicosilado presente nas células B circulantes, mas ausente nos precursores hematopoiéticos, nos plasmoblastos e nas células plasmáticas. ⁴⁴ Este fármaco está recomendado no tratamento da Artrite Reumatóide, em associação com Metotrexato, na Granulomatose com Poliangite e na Poliangite microscópica. Para o tratamento da Artrite Reumatóide a dosagem recomendada é de 1 g, em duas perfusões com 15 dias de intervalo. A dosagem para as restantes patologias abordadas é de 375 mg/m² de área de superfície corporal uma vez por semana, durante 4 semanas, perfazendo um total de quatro perfusões. ³⁶ O Rituximab tem demonstrado ser eficaz no tratamento de doenças reumatológicas em vários estudos realizados. ⁴⁵⁻⁴⁹

Nos estudos disponíveis, o Rituximab mostrou uma incidência de efeitos adversos muito semelhante ao grupo placebo, ^{45, 46, 49} maioritariamente de intensidade leve a moderada, sendo graves em 18% dos casos. ⁴⁹

A incidência de infeções foi semelhante nos diferentes grupos em estudo quando comparado com o grupo placebo. ^{46, 48, 49} No estudo MIRROR, aproximadamente 60% dos doentes apresentaram pelo menos uma infeção. As infeções mais frequentes foram infeções do trato respiratório superior e inferior (nasofaringite e bronquite) e infeções do trato urinário. ⁴⁵ Dados semelhantes foram observados noutros estudos. ^{46, 48, 49} Gottenberg *et al.* ⁴⁸ observaram 82 infeções graves em 78 doentes após tratamento com Rituximab. Decorreram 4 mortes como consequência destas infeções. Entre as diversas infeções avaliadas 41,5% eram broncopulmonares, 15,9% da pele e tecidos moles, 13,4% urinárias, 13,4% do trato gastrointestinal, 12,2% osteoarticulares, 2,4% oculares, 2,4% do nariz e garganta e 1,2% correspondendo a quadros de septicemia.

Foram observadas poucas infeções oportunistas graves, não havendo referência a infeções por *Mycobacterium tuberculosis*. ^{45, 47, 49} No entanto, o estudo de van Vollenhoven *et al.* ⁴⁶ identificou 2 casos de tuberculose pulmonar nos grupos tratados com Rituximab, não se

verificando casos de tuberculose extrapulmonar, infecções micobacterianas atípicas ou tuberculose multirresistente. Neste estudo também foram raras as infecções oportunistas graves que se desenvolveram, sendo relatados apenas sete eventos entre os grupos expostos ao Rituximab. Entre estes ocorreram dois casos de pneumonia atípica, uma septicemia por *Candida*, um abscesso faríngeo, uma infecção pulmonar por *Scedosporium*, uma pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e um caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Por outro lado, também foram diagnosticadas 108 infecções por herpes zoster em 100 doentes, incluindo dois casos de herpes zoster oftálmico e cinco infecções graves.

Após o tratamento com Rituximab verificou-se também um episódio de infecção por VHB. ⁴⁶ Vassilopoulos *et al.* ⁴⁷ relataram a ocorrência de pelo menos 3 casos de infecções por reativação deste vírus. Para além destes estudos, alguns dados corroboram este facto, revelando assim que o uso de Rituximab também está associado ao desenvolvimento de infecções ou à reativação de infecções latentes por VHB. ⁵⁰

O tratamento com Rituximab tem vindo também a ser associado ao desenvolvimento de casos de LMP nos doentes com linfoma, LES, Artrite Reumatóide e citopenias autoimunes. ^{50, 51}

Gottenberg *et al.* ⁴⁸ corroboraram os dados supracitados identificando os agentes patogénicos presentes em 35,4% dos casos: seis infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, seis por *Escherichia coli*, cinco por *Staphylococcus aureus*, cinco por *Enterobacter*, dois por *Streptococcus pneumoniae* (doentes não vacinados contra pneumococos), um por *Clostridium difficile*, um por *Scedosporium apiospermum*, um por *Enterococcus faecalis*, um por *Corynebacterium* e um pelo vírus varicela-zoster.

Salienta-se que apesar de um decréscimo esperado nos níveis de imunoglobulina (Ig) após o tratamento com Rituximab, não se verifica uma associação evidente com o desenvolvimento de infecções graves. ^{45, 46} No entanto é importante estar consciente das possíveis implicações da implementação desta terapêutica.

2.4 Inibidores de Moléculas de Coestimulação

Para que a ativação dos linfócitos T “naive” e a sua diferenciação em células T efetoras ocorra, é essencial pelo menos dois sinais, um que ocorre a partir do recetor de células T e outro que é formado por um sinal coestimulador. Estas moléculas coestimuladoras (CD80 e CD86) são expressas por células dendríticas, macrófagos e células B. O complexo CD80/CD86 é reconhecido por recetores específicos presentes na superfície dos linfócitos T. Existem dois tipos de recetores diferentes: o CD28 que induz a expressão de genes inflamatórios e o recetor CTLA-4 (Linfócito T citotóxico associado) cuja principal função é inibir a ativação das células T. ^{36, 52}

O Abatacept é um modelador seletivo da coestimulação de CD80/CD86 ao recetor CD28, bloqueando a diferenciação de células T. É uma proteína de fusão solúvel 100% humana que apresenta um domínio extracelular do CTLA-4 interligado a uma porção Fc modificada de uma IgG1 humana. Este fármaco é utilizado por via endovenosa, 500-1000 mg de 4 em 4 semanas, na Artrite Psoriática, na Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e na Artrite Reumatóide em associação com Metotrexato. ^{6, 36}

Este fármaco parece inibir a progressão dos danos estruturais causados pelas doenças autoimunes referidas, produzindo melhorias significativas. ⁵³⁻⁵⁶ No estudo ATTEST verificou-se que a redução na progressão radiográfica foi significativamente maior ao longo do segundo ano de estudo quando comparado com o primeiro, o que sugere que o Abatacept poderá ter um efeito crescente na modificação da doença e no dano estrutural ao longo do tempo. ⁵⁵

Em termos de eficácia, o Abatacept foi comparado com o Infliximab apresentando uma eficácia semelhante. No entanto, o Abatacept exibiu um perfil de segurança e tolerabilidade superior, com menos efeitos adversos graves e infeções graves do que o grupo tratado com Infliximab. ⁵⁵

Atualmente existem poucos dados relativos à infeção ou à reativação do VHB após o tratamento com Abatacept. Contudo, alguns estudos recomendam a triagem para VHB antes de se iniciar a terapêutica com este fármaco, visto que a segurança da sua utilização ainda não é totalmente conhecida. ⁵⁷

Kim *et al.* ⁵⁴ avaliaram o uso de Abatacept nos doentes com Artrite Reumatóide e infeção crónica por VHB. Atendendo aos resultados obtidos foi possível determinar que apenas os doentes que não realizaram terapêutica antiviral concomitante apresentaram um aumento

do risco de reativação do VHB. Consequentemente, antes do início desta terapêutica deverá ser efetuado o despiste desta hepatite e promover a profilaxia antiviral.

Weinblatt *et al.* ⁵⁶ verificaram que as infecções graves foram mais frequentes no grupo tratado com Abatacept, sendo todas de origem bacteriana. As infecções mais frequentes foram a nasofaringite e outras infecções do sistema respiratório superior.

Foram registados poucos casos de tuberculose e outras infecções oportunistas ao longo dos diversos estudos. ^{53-56, 58} Weinblatt *et al.* ⁵⁸ revelam que o risco de infecções virais foi semelhante entre os grupos tratados e os grupos placebo, sendo a incidência de vírus varicela-zoster semelhante e a de Herpes simplex ligeiramente superior no grupo tratado com Abatacept. Não foram relatadas infecções por citomegalovírus ou Epstein-Barr. Entre as poucas infecções oportunistas diagnosticadas neste estudo os agentes mais prevalentes foram o *Mycobacterium tuberculosis* e casos de candidíase esofágica/orofaríngea.

Salliot *et al.* ⁵⁹ relataram 49 infecções graves nos doentes tratados com Abatacept, sendo a maioria infecções broncopulmonares, septicemia estreptocócica, artrite estafilocócica, abscessos, infecções gastrointestinais, infecções dermatológicas e pielonefrites. Neste estudo foram diagnosticados alguns casos de tuberculose e de aspergilose pulmonar. Para além disso este fármaco foi associado a elevadas taxas de incidência de infecções por herpes simplex. Estes dados sugerem a importância da realização de uma boa triagem de infecções por estes agentes previamente à instauração deste fármaco de forma a minimizar a ocorrência de complicações infecciosas.

2.5 Antagonistas da IL-1

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória, existindo em duas formas (IL-1 α e IL-1 β). Na maioria dos estudos as suas atividades biológicas são praticamente indistinguíveis, podendo afetar qualquer tipo de célula, através da ligação a um recetor de IL-1. ⁶⁰

A IL-1 α atua principalmente de forma autócrina e parcialmente de forma parácrina, causando uma inflamação local. A IL-1 β é libertada na circulação e provoca uma inflamação sistémica. Para além disto, a IL-1 atua no sistema endócrino e ativa as células endoteliais, os fibroblastos sinoviais, osteoclastos e estimula os condrócitos a produzir enzimas degradadoras da matriz. ⁶ Apesar da sua capacidade de potencializar as defesas do hospedeiro e funcionar como um imunoadjuvante, também é altamente inflamatória. Desta forma, fármacos que alteram esta função podem influenciar a estabilidade hemodinâmica do doente. ⁶⁰ Verificou-se uma associação entre estes compostos e o agravamento da inflamação e dano articular nos casos de Artrite Reumatóide. ⁶¹

A síntese, o processamento, a secreção e a atividade da IL-1, particularmente a IL-1 β , são eventos fortemente regulados. Uma característica particular desta regulação é a existência de um antagonista biológico do recetor da IL-1 (IL-1 Ra). ⁶⁰

Anacinra é um antagonista do recetor humano da IL-1 (r-metHuIL-1ra). Este fármaco é uma forma recombinante da IL-1Ra e atua como bloqueador específico da sinalização de IL-1, sendo utilizado no tratamento da Artrite Reumatóide em associação com o metotrexato. ⁶² Habitualmente é administrado por via subcutânea na dose de 100 mg, uma vez por dia. ⁶

Vários estudos apontam que este fármaco é habitualmente bem tolerado e apresenta um bom perfil de segurança. ⁶³⁻⁶⁵ Bresnihan *et al.* ⁶³ concluíram que a utilização de Anacinra permitiu uma redução de 41% na taxa de dano articular e de 46% da erosão articular. Neste estudo, os resultados também sugeriram que, ao manter o tratamento com IL-1Ra, o seu efeito protetor no dano articular aumentava progressivamente. Cohen *et al.* ⁶⁴ compararam a eficácia da aplicação de Metotrexato isoladamente ou o tratamento de Anacinra com Metotrexato na Artrite Reumatóide, tendo concluído que esta combinação apresenta um bom perfil de segurança e proporciona um benefício significativamente maior que o tratamento isolado com Metotrexato. Este fármaco constitui uma alternativa para o tratamento de doentes com Artrite Reumatóide que apenas responderam parcialmente ao tratamento com metotrexato.

Nos estudos analisados foram observados poucos episódios infecciosos, ⁶³⁻⁶⁵ com uma incidência semelhante entre os diversos grupos em estudo. ⁶⁵ Os mais comuns envolviam o sistema respiratório superior. No entanto, as infecções graves ocorreram com maior frequência no grupo de doentes tratados com Anacinra (2,1%) quando comparado com o grupo placebo. Estas infecções corresponderam principalmente a casos de pneumonia e de celulite. ⁶⁵

Fleischmann *et al.* ⁶⁵ procuraram esclarecer a incidência destas infecções graves. Os agentes microbiológicos mais comuns identificados foram o *Streptococcus pneumoniae* (nos casos de pneumonia) e de *Staphylococcus aureus* (nas infecções ósseas ou articulares). As infecções oportunistas como tuberculose, histoplasmose, listeriose e aspergilose não foram relatadas neste estudo.

Ainda não existe uma associação evidente entre a utilização deste fármaco e a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo necessários mais estudos para relacionar estes dados. No entanto, ao longo dos anos têm sido relatados alguns casos de infecções micobacterianas, bem como de outras infecções bacterianas, fúngicas e por vírus oportunistas. Para além disso, a utilização simultânea de Anacinra com um inibidor de TNF- α foi associada a um aumento do risco de Tuberculose. É essencial o desenvolvimento de mais estudos e a realização de rastreios de forma a minimizar a ocorrência destas infecções. ^{66, 67}

No que concerne à Hepatite B, alguns estudos genéticos revelaram que existem certos polimorfismos do gene antagonista do recetor de IL-1 que conferem alguma resistência ao desenvolvimento desta infecção. ⁵⁷ Entre os diversos estudos analisados foram relatados poucos casos de infecção por VHB. Contudo, este fármaco deve ser utilizado de forma criteriosa, minimizando assim a ocorrência de complicações infecciosas.

2.6 Antagonistas da IL-17A

A IL-17A é um membro da família da IL-17, sendo uma citocina pró-inflamatória envolvida na secreção de TNF, IL-6, IL-1 e GM-CSF (Fator de crescimento de colônia de granulócito e macrófago). Esta citocina é característica dos linfócitos Th17 e, para além de ser fundamental na erradicação de infeções bacterianas e fúngicas extracelulares, também está associada a doenças autoimunes incluindo a Artrite Psoriática e a Espondilite Anquilosante. ^{44, 68, 69}

Para o combate destas doenças autoimunes do foro reumatológico é utilizado o Secucinumab, que é um anticorpo monoclonal 100% humanizado que neutraliza seletivamente a IL-17A. ⁷⁰ A dose recomendada é de 150 mg via subcutânea durante 4 semanas, seguida de dose mensal de manutenção. ⁷¹

Diversos estudos avaliaram a eficácia deste tratamento tanto na Artrite Psoriática como na Espondilite Anquilosante, verificando-se uma melhoria significativa dos sinais e sintomas, dos danos estruturais nas articulações, da capacidade física e da qualidade de vida dos doentes. ^{68,69,72}

Embora o bloqueio da IL-17 consiga melhorar a desregulação imunológica verificada nestas doenças autoimunes, esta alteração aumenta potencialmente o risco de infeção bacteriana e fúngica, podendo levar a um maior número de casos de candidíase mucocutânea crónica (principalmente infeções orais / genitais leves a moderadas com incidência dependente da dose) e reativação de tuberculose. ⁴⁴

Dada a gravidade dos quadros infecciosos referidos foram realizados vários estudos para avaliação deste aspeto em particular. ^{69, 72} Nos doentes tratados com Secucinumab verificou-se que as complicações infecciosas mais comuns foram a nasofaringite e outras infeções do sistema respiratório superior. ^{68, 69, 72} Este tratamento está também associado a uma maior incidência de infeções por Candidíase. ^{69, 72}

McInnes *et al.* ⁶⁸ notificaram a presença de 11 casos de infeções por Candidíase (3,7%) associadas a este fármaco, verificando-se seis casos de candidíase oral, quatro casos de candidíase vulvovaginal e um caso de candidíase esofágica. Um dos doentes apresentou concomitantemente candidíase vulvovaginal e oral. Esses eventos resolveram espontaneamente ou após terapia oral, tendo sido classificados como de intensidade leve a moderada. A IL-17 é importante para a defesa mucocutânea contra as infeções por Candidíase pelo que, o tratamento com este fármaco implica uma vigilância contínua destas complicações.

Durante a tuberculose primária, tanto o IFN- γ (Interferão-gama) quanto a IL-17 são induzidos, tendo ambos a capacidade de promover a expressão de quimiocinas que originam o recrutamento e a organização de granulomas. Durante a fase crónica é necessário um equilíbrio entre as respostas da Th1 e Th17 de forma a ser possível controlar o crescimento bacteriano, visto que uma produção excessiva de IL-17 pode causar um recrutamento extenso de neutrófilos e, conseqüentemente, danos nos tecidos.⁷³ Assim, a regulação das respostas de Th1 e Th17 durante a tuberculose torna-se essencial para minimizar possíveis danos decorrentes desta doença. Os estudos realizados até ao momento não demonstraram evidência do aumento de infeções por *Mycobacterium tuberculosis*.^{68, 70, 72}

2.7 Antagonistas da IL-12/23

As IL 12 e 23 apresentam um papel importante na Artrite Psoriática, sendo habitualmente associadas aos sintomas clínicos e patológicos decorrentes das alterações articulares desta doença. A IL-23 é crucial para a produção de IL-17, a qual está envolvida nos mecanismos de destruição óssea que ocorrem nesta patologia. ²

O Ustekinumab é um anticorpo monoclonal 100% humanizado que se liga com alta afinidade à subunidade P40 das IL 12 e 23, inibindo a sua ligação ao recetor da IL-12Rβ1 existente na superfície das células T, células NK (*Natural Killer*) e células apresentadoras de antígeno, evitando esta cascata inflamatória. ⁷⁴ Tendo em conta o seu alvo terapêutico, este fármaco é utilizado para o tratamento da Artrite Psoriática, inicialmente numa dose de 45 mg via subcutânea seguida de outra 4 semanas depois, e subsequentemente repetida a partir de então a cada 12 semanas. Em doentes com um peso corporal superior a 100 kg poderá ser administrada uma dose de 90 mg por via subcutânea. ⁷⁵ Este fármaco reduz significativamente os sinais e sintomas clínicos tanto da doença articular como cutânea, melhorando a capacidade física e diminuindo a progressão radiográfica em diversos estudos. ^{74, 76, 77}

Verificou-se que a proporção de eventos adversos foi semelhante nos grupos tratados com Ustekinumab e nos grupos placebo. As infeções ocuparam um lugar de destaque nos eventos decorridos após este tratamento, tendo sido observados maioritariamente episódios de nasofaringite e outras infeções do sistema respiratório superior. ^{74, 76, 77}

No estudo realizado por Ritchlin *et al.* ⁷⁶ ocorreram eventos adversos graves em 5,2% entre 409 doentes tratados durante 60 semanas. Dois doentes adquiriram infeções graves, um dos quais um quadro séptico por *Candida* spp e outro uma bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

No grupo de estudo de McInnes *et al.* ⁷⁷ ocorreram dois episódios de colecistite, um episódio de salpingite, um episódio de erisipela e um abscesso laringofaríngeo, ao longo das 24 semanas de tratamento com Ustekinumab.

Nos diversos estudos analisados não ocorreu nenhum caso de infeção oportunista grave por *Mycobacterium tuberculosis*. ^{74, 76, 77}

Atualmente verificou-se uma crescente consciencialização no que remete à reativação do VHB e VHC (Vírus da Hepatite C) nos doentes tratados com este fármaco. No geral, os doentes expostos a Ustekinumab apresentam uma baixa percentagem de reativação destes

vírus. No entanto, para limitar a ocorrência destas complicações, é essencial realizar uma triagem adequada da infecção crónica por VHB, com vista à instituição precoce de profilaxia antivírica.⁷⁸

2.8 Anticorpo Anti-BLyS

O Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinante humano que atua sobre a proteína BLyS (Fator de Estimulação de Linfócitos B) e impede a interação deste componente com o recetor do fator de ativação das células B (BAFF). Esta ação inibe a ativação, a diferenciação e a sobrevivência a longo prazo das células B maduras e, conseqüentemente inibe a secreção de autoanticorpos e a ativação das células T. A importância do BLyS tem vindo a ser estudada na patogénese de diversas doenças autoimunes. O BLyS é expresso excessivamente no LES estando intimamente relacionado com a atividade desta doença.^{79, 80} Atualmente na área da reumatologia o Belimumab é aconselhado para o tratamento do LES por via subcutânea, na dose de 200 mg uma vez por semana.⁸¹

A eficácia e a segurança deste fármaco no tratamento do LES têm sido amplamente estudadas, tendo-se verificado que os doentes relataram melhorias clinicamente significativas e reduções da atividade da doença. O Belimumab foi eficaz e bem tolerado pela generalidade dos doentes observados.^{82, 83}

Relativamente à incidência de efeitos adversos, verificou-se que a percentagem de eventos ocorridos foi bastante semelhante nos diversos grupos em estudo quando comparada com o uso de Belimumab.^{82, 84} Também se verificou que a incidência de infeções e outros efeitos adversos permaneceu estável ou diminuiu durante o período de utilização do fármaco.^{82, 83} A maioria destes acontecimentos foram de intensidade leve a moderada.⁸⁴

Furie *et al.*⁸³ descreveram que 99,6% dos doentes em estudo tiveram pelo menos um efeito adverso, incluindo infeções bacterianas do trato respiratório superior (28,7%), infeções virais do trato respiratório superior (28,4%) e infeções bacterianas do trato urinário (26,1%). Desenvolveram-se 16 infeções oportunistas, sendo que nenhuma foi considerada grave. Alguns estudos corroboraram esta incidência, identificando a presença de algumas infeções oportunistas.^{82, 84} Wallace *et al.*⁸⁴ relataram algumas infeções por Citomegalovírus e *Acinetobacter*. Neste estudo as infeções do trato respiratório inferior foram mais comuns nos doentes tratados com Belimumab não havendo diferença no que concerne à incidência de episódios de pneumonia. As infeções graves mais comumente relatadas foram a pneumonia, a bronquite, as infeções do trato urinário, a celulite e as infeções pelo vírus varicela-zoster.

Diversos casos de LES e respetivo tratamento têm vindo a ser associados ao desenvolvimento de LMP.⁵¹ Atualmente existem alguns casos descritos na literatura que

revelam que o tratamento com Belimumab também poderá estar associado a esta infecção oportunista.⁸⁵

2.9 Inibidores das JAK

Existem quatro tipos de JAK humanas, JAK1, JAK2, JAK3 e a tirosina cinase não recetora (TYK2). As JAK1 e JAK2 desempenham um papel importante no crescimento, no neurodesenvolvimento, na hematopoiese e na defesa do organismo, enquanto que as JAK3 e TYK2 estão envolvidas na função imunitária. Na via de sinalização intracelular, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), que subsequentemente ativam a expressão dos genes no interior da célula. As principais funções dos membros desta família incluem a sinalização de citocinas, a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células do sistema imunológico. Vários estudos têm verificado que a existência de defeitos nas JAK causam imunossupressão grave nos humanos, o que tem levado ao desenvolvimento de fármacos inibidores destes compostos.

2

Atualmente são utilizados dois fármacos no tratamento de doenças autoimunes na área da reumatologia, o Tofacitinib e o Baricitinib.⁸⁶ Este último é utilizado no tratamento da Artrite Reumatóide, na dosagem de 4 mg, uma vez por dia e nos idosos com mais de 75 anos na dose de 2 mg uma vez por dia.⁸⁷ O Tofacitinib é utilizado na Artrite Reumatóide e na Artrite Psoriática, preferencialmente em associação com Metotrexato, na dose de 5 mg 2 vezes por dia.⁸⁸ Uma das mais-valias destes componentes é o facto de serem fáceis de sintetizar e ao contrário das restantes terapêuticas biológicas serem administrados por via oral sem serem metabolizados.

2.9.1 Baricitinib

O Baricitinib, inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2, possui um bom perfil de eficácia e de segurança. No entanto, foram relatados alguns efeitos adversos que devem ser considerados.^{89, 90}

As infeções que ocorreram com mais regularidade foram as infeções do trato respiratório superior, do trato urinário, por vírus varicela-zoster e por herpes simplex.^{89, 90} Os casos de infeção grave mais observados foram episódios de pneumonia (por *Pneumocystis jirovecii*), infeções por vírus varicela-zoster, infeção do trato urinário e celulite.⁸⁹ Ao longo do tempo de exposição a este fármaco a incidência de infeções permaneceu estável. Foram diagnosticadas diversas infeções por vírus varicela-zoster e, também se verificou uma maior incidência de infeções por tuberculose, maioritariamente em áreas endémicas.^{89, 90}

2.9.2 Tofacitinib

Relativamente ao Tofacitinib, inibidor da JAK1, JAK2, JAK3 e da TYK2 revelou eficácia tanto na Artrite Psoriática como no tratamento da Artrite Reumatóide, levando a uma diminuição da gravidade e da sintomatologia da doença. ⁹¹ No entanto, observaram-se diversos efeitos adversos, entre estes as infeções (50,8%), os distúrbios gastrointestinais (23,6%) e os distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo (23,4%). A nível infeccioso, os casos mais comuns foram a nasofaringite, outras infeções do trato respiratório superior e as infeções do trato urinário. ⁹¹ A maioria das infeções foram de intensidade leve a moderada, com uma incidência estável ao longo do período de exposição ao fármaco. ⁹² A utilização deste fármaco está associada a um aumento do risco infeccioso, estando associado a uma incidência de infeções graves em 4,5% dos doentes. ⁹¹

Entre os diversos agentes patogénicos diagnosticados após a instauração da terapêutica com Tofacitinib, as infeções por vírus varicela-zoster e por *Mycobacterium tuberculosis* foram as mais comuns e mais preocupantes. ⁹¹⁻⁹³ Nos doentes com idades superiores a 65 anos verificou-se uma elevada incidência de infeção por vírus varicela-zoster. ⁹²

Para além disso, ocorreram infeções oportunistas, tendo sido identificados casos de candidíase esofágica, Criptococose (casos de pneumonia e de meningite), pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, micobacterioses atípicas pulmonares, infeções por citomegalovírus e infeções por BK (Vírus BK pertencente à família Polyomaviridae). ^{92, 93}

Não se identificou até ao momento o mecanismo biológico por detrás do aumento do risco infeccioso por tuberculose e outras infeções intracelulares. No entanto, assume-se que esta terapêutica pode inibir o desenvolvimento e a manutenção de células T de memória de patógenos específicos, inibindo a sinalização intracelular de IL-12, IFN- γ e outras citocinas relevantes. Vários estudos documentaram que existe um risco aumentado de desenvolvimento de tuberculose após a ocorrência de mutações que afetam a IL-12, IFN- γ e STAT1. Desta forma, é possível que a modulação negativa dessas vias pela inibição das JAK possa diminuir a capacidade dos macrófagos no combate das infeções por *Mycobacterium tuberculosis*. Além disso, é provável que a inibição das JAK diminua as respostas antivíricas do tipo 1 (IFN- α e IFN- β) e do tipo 2 (IFN- γ), ambas sinalizadas através do recetor JAK1. Este facto poderia explicar o aumento da incidência de infeções virais, como a infeção pelo vírus varicela-zoster. ^{92, 93} Porém são necessários mais estudos para confirmar esta teoria.

3. Medidas gerais

No caso das doenças autoimunes na área da reumatologia o que está preconizado pela Direção-Geral da Saúde é que a introdução de terapêuticas biológicas ocorra nos casos em que não se verifique melhoria clínica, após instituição de terapêutica adequada e otimizada com os fármacos clássicos recomendados.⁹⁴ Contudo, devem ser cumpridos alguns procedimentos de segurança:

- 1) Diagnóstico e tratamento de tuberculose latente e ativa, cumprindo as recomendações conjuntas da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Pneumologia vigentes;
- 2) Realização de serologias do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), VHB e VHC;
- 3) Avaliação da presença de infeções ativas e/ou recorrentes, nomeadamente de peças dentárias, vias urinárias, vias respiratórias e seios perinasais;
- 4) Atualização do Programa Nacional de Vacinação (PNV) e realização da vacina antipneumocócica e anti-gripal;
- 5) Exclusão de gravidez;
- 6) Doseamento das imunoglobulinas, no caso de tratamento com Rituximab;
- 7) No caso de tratamento com Tocilizumab: Não iniciar nos doentes que apresentem contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$ ou transaminases superiores a 5 x o limite superior do intervalo de referência. Pode-se iniciar com precaução nos doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $2 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 1,5 x o limite superior do intervalo de referência.

No momento da prescrição destes fármacos, o médico deve realizar uma avaliação objetiva da atividade da doença e dos antecedentes pessoais do doente.⁹⁴ Como tal, e atendendo que são consideradas contraindicações absolutas, os doentes que apresentem alguma destas condições não devem ser sujeitos a terapêuticas biológicas:

- 1) Infeções ativas;
- 2) Administração de vacinas vivas há menos de um mês;
- 3) História de neoplasia há menos de cinco anos;
- 4) Insuficiência cardíaca congestiva classe III-IV NYHA (Classificação funcional da *New York Heart Association*);
- 5) História de doença desmielinizante (esclerose múltipla, nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré).

Os doentes que sejam sujeitos a terapêuticas biológicas devem ser reavaliados em consultas especializadas pelo menos trimestralmente, podendo variar de acordo com a atividade da doença em causa. Por outro lado, o doente deve ser informado sobre as vantagens e efeitos secundários mais frequentemente associados às terapêuticas biológicas, sendo que não devem ser executados esquemas terapêuticos que incluam mais do que um agente biológico em simultâneo. ⁹⁴

Esta terapêutica só deve ser mantida se houver uma resposta adequada por parte do doente, atendendo à segurança e eficácia do fármaco em causa, devendo ser temporariamente suspenso se decorrer concomitantemente uma infeção ativa. ⁹⁴

3.1 Contexto infeccioso

O doente deve ser avaliado globalmente, sendo importante estimar o risco geral de infeção. É crucial avaliar as características da doença, a sua incidência demográfica, o contexto epidemiológico, a presença de comorbilidades e a medicação habitual. ⁹⁵

Por outro lado, o rastreio de infeções deve ser realizado previamente ao uso da terapêutica biológica, sendo que a presença de infeções ativas é uma contra-indicação. Nos casos das infeções víricas ativas está aconselhada a suspensão da terapêutica se lesão de órgão associada. Na presença de sinais de uma doença grave como febre, hipotermia, hipotensão, taquicardia, taquipneia, hipoxemia ou alteração do estado de consciência deve-se realizar uma avaliação clínica cuidada de forma a identificar com exatidão o tipo e local da infeção. Sempre que possível deve-se identificar o agente infeccioso de forma a iniciar atempadamente terapêutica dirigida para a doença em causa. Desta forma, a colheita de culturas, testes serológicos ou procedimentos mais invasivos devem ser ponderados. ⁹⁵

Num contexto de infeção bacteriana, a terapêutica biológica deve ser interrompida pelo menos durante a realização da antibioterapia. A sua reintrodução, após a resolução completa de um episódio infeccioso deve ser avaliada caso a caso, atendendo à atividade da doença reumatológica e o risco de reinfeção. Contudo, na ausência de sinais infecciosos, o tratamento biológico habitualmente é iniciado uma semana após à interrupção do tratamento realizado contra o agente infeccioso. ⁹⁵

Todos os doentes sujeitos a terapêutica biológica devem realizar uma adequada avaliação do risco de tuberculose, por especialistas nessa área, com vista a averiguar a presença de infeção ativa/latente. Nesse processo está indicada a realização de uma história clínica adequada, com avaliação dos principais fatores de risco para a tuberculose, bem como a realização de uma radiografia do tórax e prova tuberculínica. Caso esta seja negativa deve ser repetida no membro contralateral cerca de duas semanas depois. Dependendo da situação pode estar indicada a realização de um teste de libertação de interferão gama (IGRA) adicional. No caso de suspeita de infeção ativa devem ser solicitados estudos complementares, como exames microbiológicos ou uma tomografia axial computadorizada. A decisão final sobre o estudo a realizar depende da suspeita clínica. ⁹⁴

Recomenda-se também a avaliação do estado imunitário referente aos VHB e VHC. Nos doentes que apresentam infeção crónica por VHB, só deve ser iniciada terapêutica biológica depois de uma avaliação clínica e laboratorial completa, por especialista na área. Nos doentes com infeção passada está indicada a instituição de profilaxia antivírica com

vista a evitar riscos de reativação da infeção. Esta profilaxia deverá ser mantida pelo menos durante 12 meses, sendo que no caso particular do Rituximab está indicado prolongar durante 18 meses, após término da terapêutica biológica. ⁹⁶ No caso de uma infeção por VHB recentemente diagnosticada durante o tratamento biológico, a replicação viral deve ser avaliada. O tratamento biológico deve ser interrompido e, se indicado, a terapia antiviral deve ser iniciada. Embora seja raro, a reativação da hepatite B também pode ocorrer após o uso de biológicos. ⁹⁵

No caso dos doentes com infeção crónica por VHC, e apesar de haver pouca informação relativamente à generalidade das terapêuticas biológicas, alguns estudos mostraram que os anti-TNF apresentam um bom perfil de segurança. Este facto não negligencia a necessidade de uma monitorização cuidada e regular. ⁹⁵

3.2 Vacinação nos doentes imunodeprimidos

A vacinação foi um marco essencial na prevenção de doenças infecciosas, sendo uma das maiores conquistas em saúde pública do século passado. O seu objetivo é induzir proteção contra um determinado agente patogénico, simulando uma interação normal entre este e o sistema imunológico do ser humano. Para utilizar estes compostos é essencial conhecer os princípios imunológicos subjacentes, o modo de ação, os benefícios, os riscos e o verdadeiro impacto na saúde pública. ⁹⁷

De acordo com as recomendações da sociedade portuguesa de reumatologia, vacinas contra o vírus *Influenza*, *Pneumococcus*, vírus da hepatite, vírus do Papiloma humano, Poliomielite, vírus da varicela-zoster, tétano/ difteria/ tosse convulsa e febre amarela devem ser consideradas em certas patologias do foro autoimune. Nestas doenças verifica-se uma maior predisposição para o desenvolvimento de infeções, observando-se um aumento da morbimortalidade. Este facto pode ser devido à própria doença ou pelos tratamentos concomitantes. ⁹⁸ Desta forma, a instauração de medidas preventivas, como é o caso da vacinação, tornam-se essenciais para um menor risco de intercorrências.

As vacinas podem incluir patógenos vivos atenuados, inativados ou apenas partes destes, podendo conter adjuvantes para estimular a resposta imune. As vacinas com patógenos vivos atenuados são preparadas a partir de microrganismos ou vírus vivos que perderam a sua virulência, mas mantêm a capacidade de induzir imunidade protetora e duradora. ⁹⁷

Atualmente quem sofre de doenças inflamatórias sistémicas do foro reumatológico deve ser sujeito a uma avaliação inicial antes de qualquer terapêutica imunossupressora, analisando as imunizações já efetuadas e o cronograma de vacinação de acordo com o PNV (figura 1). As vacinas em falta devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes da instauração de qualquer terapêutica imunossupressora. No geral, as vacinas são seguras e eficazes, independentemente da atividade da doença. No entanto, as terapêuticas imunossupressoras parecem estar associadas a uma diminuição da eficácia da vacinação. No caso particular do Rituximab, se a vacinação prévia à terapêutica biológica não for possível, esta deve ser realizada 6 meses após o tratamento anterior, uma vez que estes doentes apresentam uma resposta diminuída devido à redução de anticorpos. ⁹⁸⁻¹⁰⁰

Vacinas/ Doenças	Idades												
	Nasci- mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos	
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3									
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4							
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5						
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Pn13 1	Pn13 2		Pn13 3								
<i>Neisseria meningitidis B (a)</i>		MenB	MenB		MenB								
<i>Neisseria meningitidis C</i>					MenC								
Sarampo, Parotidite epidémica, Rubéola					VASPR 1		VASPR 2						
Vírus do Papiloma humano (b)								HPV 1,2					
Tétano, difteria e tosse convulsa (c)									Tdpa - grávidas				
Tétano e difteria (d)									Td 6	Td 7	Td 8	Td 9	Td 10...

(a) MenB: aplicável aos nascidos ≥2019

(b) HPV: aplicável também ao sexo masculino, aos nascidos ≥2009. Esquema 0, 6 meses

(c) Tdpa: aplicável apenas a mulheres grávidas. Uma dose em cada gravidez

(d) Td: de acordo com a idade, devem ser aplicados os intervalos recomendados entre doses, tendo como referência a data de administração da dose anterior. A partir dos 65 anos de idade, recomenda-se a vacinação se a última dose de Td tiver ocorrido há ≥10 anos; as doses seguintes são administradas de 10 em 10 anos.

Figura 1 - Programa Nacional de Vacinação. Adaptado de documento do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde (100)

Segundo as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, a avaliação pós-vacinal dos títulos de anticorpos não está indicada por rotina, com exceção da Hepatite B.

98

Atendendo aos diferentes tipos de vacinas existentes, é consensual que as vacinas não vivas podem ser administradas com segurança nos doentes que já fazem terapêuticas imunossupressoras. Porém, a utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser avaliada em cada caso particular. O risco de infeção é maior nas vacinas vivas com elevado potencial de replicação (por exemplo, a vacina contra a febre amarela) do que nas vacinas com baixo risco de replicação (por exemplo, a vacina contra o vírus varicela-zoster). Alguns estudos têm vindo a incentivar a utilização de vacinas vivas atenuadas nas doenças inflamatórias sistémicas do foro reumatológico. Nestes casos a sua utilização deve ser cautelosa se o doente estiver sob terapêutica imunossupressora. Deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, que inclui a atividade da doença, terapêutica, potencial de replicação da vacina e risco de infeção. ⁹⁷

Dependendo das características do doente também é importante considerar a vacinação dos contactos próximos, prevenindo assim a transmissão de patógenos. Estes contactos próximos devem cumprir o cronograma de vacinação atualizado, contra a tuberculose, tétano, pneumococos, sarampo, parotidite e rubéola, contra o vírus varicela-zoster e a vacina contra o rotavírus. Os profissionais de saúde que participam no atendimento destes doentes devem realizar imunizações anuais da vacina inativada contra o vírus *Influenza*.

Outro aspeto importante é a vacinação dos doentes que desejam viajar. Nestes casos devem recorrer a uma consulta de medicina do viajante com pelo menos 6 meses de antecedência, visto que a prevenção é crucial para o decorrer de uma viagem segura, principalmente em regiões endémicas.⁹⁸

A ocorrência de determinadas infeções após a utilização de algumas vacinas específicas tem potencializado a investigação nesta área. No caso particular da vacina contra o vírus *Influenza* os dados revelam que apresenta um excelente perfil de segurança e não está associada a alterações na progressão das doenças autoimunes.⁹⁸ A sua aplicação nos doentes imunodeprimidos está recomendada, induzindo uma redução global da ocorrência de infeções do trato respiratório. No entanto, doentes do sexo masculino, com idade mais avançada e hábitos tabágicos apresentam uma diminuição das respostas imunes induzidas pela vacinação. Apesar dos benefícios gerais desta vacina alguns fármacos têm sido associados a uma diminuição da sua eficácia, entre os quais se salientam os inibidores de TNF, o Abatacept e o Rituximab.^{5,98}

Por outro lado, a vacinação contra o *Streptococcus pneumoniae* é importante visto que é um agente associado a um aumento da morbimortalidade nos idosos, nos doentes com comorbilidades crónicas ou condições imunossupressoras subjacentes. Atualmente existem duas vacinas disponíveis (Pn13 e Pn23), as quais demonstraram ser eficazes nos doentes com doenças autoimunes sob terapêutica imunossupressora. Alguns dados apontam para uma diminuição da eficácia destas vacinas, nomeadamente com os inibidores de TNF, o Rituximab, o Tocilizumab, o Abatacept e o Belimumab. Atendendo ao limitado número de estudos realizados nesta área, cada doente deve ser avaliado individualmente antes da implementação desta vacina.^{5,98}

A vacinação contra o VHB é recomendada nos doentes imunodeprimidos que apresentem serologia negativa para este vírus. Estes doentes têm maior risco de desenvolver doenças hepáticas decorrentes da toxicidade medicamentosa a que estão sujeitos. Algumas terapêuticas biológicas estão associadas à reativação da infeção por VHB, nomeadamente

os antagonistas de TNF e o Rituximab. Nestes casos torna-se essencial rastrear e possivelmente vacinar antes da instauração desta terapêutica. ^{5, 98}

Por último, os doentes imunodeprimidos também estão mais suscetíveis à infecção por vírus varicela-zoster, como erupções cutâneas graves e disseminação visceral. Este facto remete para a importância da vacinação. No entanto, a utilização de vacinas vivas nestes doentes está associada a um aumento do risco de infeções invasivas, pelo que a avaliação da relação entre risco/benefício deve ser individualizada, atendendo à idade, à atividade da doença, à medicação em curso e ao risco infeccioso. Idealmente esta vacina deve ser administrada antes do início de qualquer tipo de terapêutica biológica, com uma antecedência de pelo menos um mês. Apesar dos benefícios da sua utilização, os doentes medicados com Adalimumab, Infliximab e Etanercept não têm indicação para a realização da mesma. ^{5, 98}

A vacinação é essencial para a prevenção de doenças infecciosas nos doentes imunodeprimidos que estão sujeitos a terapêuticas biológicas. Para tal é crucial o seguimento de diretrizes atualizadas para rastreio e triagem dos doentes antes da vacinação, visto que apesar dos benefícios evidentes, cada doente apresenta certas singularidades que poderão estar associadas a um aumento da suscetibilidade a infeções.

4. Conclusão

As terapêuticas biológicas revolucionaram o tratamento das doenças autoimunes, sendo cada vez mais utilizadas na prática clínica. A compreensão dos mecanismos moleculares inerentes à modulação inflamatória tem vindo a possibilitar o desenvolvimento de diversos medicamentos, com distintos pontos de atuação na cascata imunológica, desde os inibidores dos TNF- α aos mais recentes inibidores seletivos das JAKs. Cada fármaco apresenta características singulares, que podem variar dentro da mesma classe terapêutica. Esta individualidade requer um conhecimento bastante abrangente no que remete à eficácia, interação medicamentosa, contraindicações e efeitos adversos associados a cada terapêutica. Para tal, a análise de cada doente exposto a estas terapêuticas é essencial para prevenir complicações clínicas.

Com o surgimento de diversas classes farmacológicas dentro das terapêuticas biológicas tornou-se possível adaptar o tratamento de cada utente em particular, realizando-se uma abordagem mais centrada no doente.

No caso particular das doenças autoimunes, esta supressão dirigida a um alvo imunológico específico tem permitido melhorar o prognóstico destas doenças e em alguns casos levar à remissão clínica da doença. Porém, a utilização destes fármacos de forma mais rotineira levantou algumas questões no que remete ao surgimento de complicações infecciosas. A fragilidade imunológica imposta por estes medicamentos torna os doentes mais propensos ao desenvolvimento de certas infeções.

Foram descritos diversos casos de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, VHB e outros agentes infecciosos oportunistas. Contudo, a implementação de recomendações mais criteriosas, previamente à instauração destas terapêuticas, tem possibilitado minimizar estas complicações. Uma triagem específica dos doentes é profícua e como tal, a compreensão do risco é essencial para uma tomada de decisão terapêutica informada e um aconselhamento adequado.

No momento da prescrição da terapêutica, o médico deve realizar uma avaliação objetiva da atividade da doença, considerando a globalidade dos riscos e benefícios que poderão afetar o doente. Atualmente, a Direção-Geral da Saúde contempla a necessidade do registo numa base de dados específica de todos os doentes tratados com este tipo de medicação. Para além disto, e uma vez que os cuidados de saúde são multidisciplinares englobando diversas especialidades médicas, é fundamental uma partilha adequada de informação sobre possíveis complicações e limitações desta terapêutica. No caso específico do risco

infecioso, a identificação de possíveis focos é necessária para reduzir o risco deste tipo de complicação. Como tal, uma avaliação clínica aprofundada e criteriosa é de extrema importância para uma promoção total da saúde.

É crucial a disponibilidade deste vasto leque de terapêuticas biológicas para o tratamento de casos de doença grave e resistente à abordagem medicamentosa inicial, sendo o tratamento precoce fundamental para a prevenção de danos estruturais irreversíveis. Para tal, torna-se essencial o desenvolvimento de estudos que complementem esta área do conhecimento científico, no que concerne à avaliação de riscos, estratégias de vacinação e vigilância adequada. Estas ações permitirão desmistificar a complexidade destas terapêuticas, possibilitando a implementação de práticas seguras de controlo e redução das complicações inerentes a estas condições autoimunes.

A remissão clínica destas doenças autoimunes é atualmente um objetivo atingível para muitos doentes. Desta forma, a monitorização atempada, a utilização de doses adequadas e a prevenção de comorbilidades devem ser estratégias utilizadas por todos os profissionais de saúde.

A promessa de uma medicina precisa e individualizada tem vindo a surgir ao longo de diversos anos de progresso do conhecimento científico, mas ainda não foi totalmente alcançada. Com o desenvolvimento das terapêuticas biológicas este alvo tem vindo a tornar-se cada vez mais possível, superando as expectativas, praticamente em todas as especialidades médicas. Atendendo aos esforços realizados pela comunidade científica em compreender a fisiopatologia das doenças autoimunes do foro reumatológico, num futuro próximo antevê-se uma alteração dos paradigmas atuais, com uma utilização mais vasta destas terapêuticas e uma redução das complicações infecciosas a elas associadas.

5. Referências Bibliográficas

1. Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs.* 2012;35(5):301-13.
2. Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The new era of biological treatments. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(12):793-8.
3. Patel SV, Khan DA. Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(2):397-412.
4. Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:320–6.
5. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(2):317-28.
6. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter.* 2013;164(5):413-28.
7. Udalova I, Monaco C, Nanchahal J, Feldmann M. Anti-TNF Therapy. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
8. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702-9.
9. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-12.
10. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789-96.
11. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1129-35.
12. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naive Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):744-52.
13. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1270-8.

14. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
15. Delabaye I, De Keyser F, group Rs. 74-week follow-up of safety of infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R121.
16. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55.
17. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):655-73.
18. INFARMED, I.P. - Amgevita®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março de 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=619187&dci=&nome_comer=QU1HRVZJVEE=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1.
19. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):414-7.
20. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1863-9.
21. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijstens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797-804.
22. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):96-103.
23. Harrold LR, Litman HJ, Saunders KC, Dandreo KJ, Gershenson B, Greenberg JD, et al. One-year risk of serious infection in patients treated with certolizumab pegol as compared with other TNF inhibitors in a real-world setting: data from a national U.S. rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):2.
24. Mori M, Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, Takei S, et al. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol.* 2018;28(1):101-7.

25. Damjanov N, Karpati S, Kemeny L, Bakos N, Bobic B, Majdan M, et al. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA study: analysis in patients from Central and Eastern Europe. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(1):8-12.
26. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO, 3rd, Li J, Louie J, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1921-30.
27. Thomas JE, Taoka CR, Gibbs BT, Fraser SL. Fatal pulmonary Mycobacterium abscessus infection in a patient using etanercept. *Hawaii Med J.* 2006;65(1):12-5.
28. Waguri-Nagaya Y, Kobayashi M, Goto H, Hisazaki S, Tsuchiya A, Otsuka T. Septic arthritis of the right ankle caused by Staphylococcus aureus infection in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *Mod Rheumatol.* 2007;17(4):338-40.
29. Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. Listeria-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2537-41.
30. Pagliano P, Attanasio V, Fusco U, Mohamed DA, Rossi M, Faella FS. Does etanercept monotherapy enhance the risk of Listeria monocytogenes meningitis? *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):462-3.
31. Radha S, Siddiqui BM, Senevirathna S, Harrison JW. Candida albicans infection of a reverse-polarity shoulder replacement in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(6):323.
32. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1344-5.
33. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):895-900.
34. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):225-9.
35. INFARMED, I.P. - Roactemra®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=633162&dci=&nome_comer=U

m9BY3RlbXJh&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1.

36. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med.* 2013;11:88.
37. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-7.
38. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12-9.
39. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2817-29.
40. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385-95.
41. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141.
42. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, et al. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):40-5.
43. Nagabhushanam V, Solache A, Ting LM, Escaron CJ, Zhang JY, Ernst JD. Innate inhibition of adaptive immunity: Mycobacterium tuberculosis-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma. *J Immunol.* 2003;171(9):4750-7.
44. Henrickson SE, Ruffner MA, Kwan M. Unintended Immunological Consequences of Biologic Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):46.
45. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1683-93.
46. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up

of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1496-502.

47. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):893-900.

48. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625-32.

49. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.

50. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* 2017;36(6):352-9.

51. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):3043-51.

52. Ostor AJ. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(11):1343-53.

53. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1792-802.

54. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1265-8.

55. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-103.

56. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-16.

57. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(4):533-44.
58. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-97.
59. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):25-32.
60. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997;8(4):253-65.
61. Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5 Suppl 2):17-20.
62. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1006-12.
63. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2196-204.
64. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):614-24.
65. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):927-34.
66. Selmi C, Ceribelli A, Naguwa SM, Cantarini L, Shoenfeld Y. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(3):389-99.
67. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 5:v38-47.
68. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.

69. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-48.
70. Kammuller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017;6(8):152.
71. INFARMED, I.P. - Cosentyx ®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=592801&dci=&nome_comer=Q29zZW50eXg=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
72. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329-39.
73. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(6):455-62.
74. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373(9664):633-40.
75. INFARMED, I.P. - Stelara ®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=51076&dci=&nome_comer=U3RlbGFyYQ==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
76. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9.
77. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
78. Zabotti A, Goletti D, Lubrano E, Cantini F. The impact of the interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab on the risk of infections in patients with psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(1):69-82.

79. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther.* 2012;34(5):1006-22.
80. Moroncini G, Albani L, Nobili L, Gabrielli A. Biologic Therapy in Inflammatory Immunomediated Systemic Diseases: Safety Profile. *Curr Drug Saf.* 2016;11(1):44-6.
81. INFARMED, I.P. - Benlysta ®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=624282&dci=&nome_comer=QmVubHlzdGE=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
82. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3364-73.
83. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
84. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(2):144-54.
85. Leblanc-Trudeau C, Masetto A, Bocti C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42(3):551-2.
86. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(5):320.
87. INFARMED, I.P. - Olumiant ®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=615663&dci=&nome_comer=T2x1bWlhbnQ=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
88. INFARMED, I.P. - Xeljanz ®: Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 29 de março 2020). Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=617082&dci=&nome_comer=WGVsamFueg==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
89. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7-18.

90. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
91. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41(5):837-52.
92. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924-37.
93. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1133-8.
94. Direção-Geral da Saúde. Prescrição de Agentes Biológicos nas Doenças Reumáticas: norma nº 012/2015, de 30/12/2011. Lisboa: DGS; 2011.
95. Teixeira L, Fonseca AR, Eugenio G, Rodrigues M, Khmelinskii N, Fernandes S, et al. Management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies. The Portuguese Society of Rheumatology recommendations. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(4):287-304.
96. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
97. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med.* 2018;50(2):110-20.
98. Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Goncalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM, et al. Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(2):112-30.
99. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação 2017. Lisboa: DGS.
100. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 12434/2019: Diário da República, 2.ª série. 2019. 31p.

6. Apêndice

6.1 Apêndice - Resumo das Complicações Infeciosas

6.1.1 Apêndice - Antagonistas do TNF- α

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Adalimumab	AR; AP; AIJ; EA	Infeções do trato respiratório (incluindo sinusite, nasofaringite e pneumonia); Abscessos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Listeriose Nocardiose Toxoplasmose Citomegalovírus Vírus varicela-zoster VHB Aspergiloma Candidíase Coccidioidomicose Histoplasmose <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Golimumab	AR; AP; AIJ; EA	Infeções do trato respiratório (incluindo nasofaringite, pneumonia, sinusite e bronquite)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Legionella</i> Mononucleose Aspergiloma Candidíase <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Infliximab	AR; AP; AIJ; EA	Nasofaringite; Pneumonia; Infeções fúngicas superficiais	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Vírus varicela-zoster Candidíase
Certolizumab	AR; AP; AIJ; EA	Infeções do trato urinário; Infeções do trato respiratório (incluindo pneumonia); Erisipela; Celulite	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Aspergilose Candidíase
Etanercept	AR; AP; AIJ; EA	Infeção do trato respiratório superior (incluindo faringite)	<i>Mycobacterium abscessus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Leishmaniose visceral Influenza <i>Candida albicans</i>

AR- Artrite Reumatóide; **AP-** Artrite Psoriática; **AIJ-** Artrite Idiopática Juvenil; **EA-** Espondilite Anquilosante; **VHB-** Vírus da hepatite B

6.1.2 Apêndice - Antagonistas da IL-6

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Tocilizumab	AR; AIJ	Infeções do trato respiratório (incluindo nasofaringite e pneumonia); Gastroenterite; Infeções do trato urinário	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

AR- Artrite Reumatóide; AIJ- Artrite Idiopática Juvenil

6.1.3 Apêndice - Depletors de Células B

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Rituximab	AR; GP; PM	Infeções do trato respiratório (incluindo nasofaringite e bronquite); Infeções do trato urinário; Infeções cutâneas; LMP	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> VHB Vírus varicela-zoster Candidíase <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Scedosporium</i>

AR- Artrite Reumatóide; GP- Granulomatose com Poliangeíte; PM- Poliangeíte Microscópica; LMP- Leucoencefalopatia multifocal progressiva; VHB- Vírus da hepatite B

6.1.4 Apêndice - Inibidores de Moléculas de Coestimulação

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Abatacept	AR; AP; AIJ	Infeções do trato respiratório superior (incluindo nasofaringite); Septicemia; Abscessos; Infeções gastrointestinais; Infeções dermatológicas; Pielonefrites	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Herpes simplex VHB Vírus varicela-zoster Aspergilose Candidíase

AR- Artrite Reumatóide; AP- Artrite Psoriática; AIJ- Artrite Idiopática Juvenil; VHB- Vírus da hepatite B

6.1.5 Apêndice - Antagonistas da IL-1

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Anacinra	AR	Infeções do trato respiratório (incluindo pneumonia); Celulite	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

AR- Artrite Reumatóide

6.1.6 Apêndice - Antagonistas da IL-17A

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Secucinumab	AP; EA	Infeções do trato respiratório superior (incluindo nasofaringite)	Candidíase

AP- Artrite Psoriática; EA- Espondilite Anquilosante

6.1.7 Apêndice - Antagonistas da IL-12/23

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Ustecinumab	AP	Infeções do trato respiratório superior (incluindo nasofaringite)	<i>Staphylococcus aureus</i> VHB VHC Candidíase

AP- Artrite Psoriática; VHB- Vírus da hepatite B; VHC- Vírus da hepatite C

6.1.8 Apêndice - Anticorpo Anti-BLyS

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Belimumab	LES	Infeções do trato respiratório (incluindo Pneumonia e Bronquite); Infeções bacterianas do trato urinário; Celulite; LMP	<i>Acinetobacter</i> Citomegalovírus Vírus varicela-zoster

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; LMP- Leucoencefalopatia multifocal progressiva

6.1.9 Apêndice - Inibidores das JAK

Fármaco	Indicado no tratamento	Infeções mais frequentes	Microrganismos Associados
Baricitinib	AR	Infeções do trato respiratório superior; Infeções do trato urinário	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Herpes simplex Vírus varicela-zoster <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Tofacitinib	AR; AP	Infeções do trato respiratório (incluindo nasofaringite e pneumonia); Infeções do trato urinário	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> BK Citomegalovírus Vírus varicela-zoster Candidíase Criptococoses <i>Pneumocystis jirovecii</i>

AR- Artrite Reumatóide; AP- Artrite Psoriática; BK- Vírus BK pertencente à família Polyomaviridae

6.2 Apêndice - Vacinação- Baseado nas recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (98)

Vacinas	Utilização	Diminuição da eficácia vacinal
Influenza	Todas as DISR	Inibidores de TNF Abatacept Rituximab
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todas as DISR	Inibidores de TNF Rituximab Tocilizumab Abatacept Belimumab
Hepatite B	Serologia negativa para VHB	-
Vírus do Papiloma Humano	Adultos jovens não vacinados	-
Poliomielite	Doentes não vacinados ou com plano incompleto	-
Tétano/ Difteria	Todas as DISR	-
Vírus varicela-zoster	Todas as DISR acima de 60 anos	Contraindicado: Adalimumab, Infliximab e Etanercept
Febre Amarela	Viajantes para zonas endémicas	-

DISR- Doenças Inflamatórias Sistémicas do foro Reumatológico; VHB- Vírus da hepatite B