

Zita Alexandra Ribeiro Canão

Medicamentos Biológicos como Terapêutica Farmacológica na Doença de Crohn

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor José Barata Antunes Custódio e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

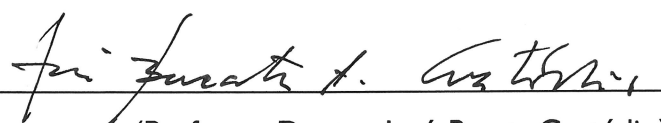
DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Zita Alexandra Ribeiro Canão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009213, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Julho de 2014.

O Tutor

Handwritten signature of José Barata Custódio in black ink, written over a horizontal line.

(Professor Doutor José Barata Custódio)

A Aluna

Handwritten signature of Zita Alexandra Ribeiro Cañão in black ink, written over a horizontal line.

(Zita Alexandra Ribeiro Cañão)

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, de carácter crónico, transmural que pode afetar qualquer segmento trato gastrointestinal. Afeta pessoas de várias idades, sexos e raças, apesar de se verificar maior incidência em jovens adultos do sexo feminino, caucasianos e judeus.

Os estudos realizados sugerem que a doença de Crohn é uma entidade heterogénea, influenciada por fatores genéticos, ambientais, microbióticos e imunológicos.

Como patologia ainda sem cura conhecida, o seu tratamento baseia-se no controlo sintomático através de terapêutica convencional. Nas terapêuticas utilizadas convencionalmente, os doentes são sujeitos a diferentes fármacos durante longos períodos de tempo, o que pode levar a reações adversas sérias e muitas vezes sem obter bons resultados.

Os Medicamentos Biológicos vieram revolucionar o tratamento destes doentes, permitindo melhorar significativamente a qualidade de vida, e revelaram ser uma alternativa eficaz, de rápida ação e de elevada tolerabilidade. Adicionalmente, possibilitam a cicatrização da mucosa intestinal e a manutenção de uma remissão livre de corticosteróides. No entanto, questões relativas à segurança levam ao receio da sua utilização.

Na Europa existem dois Fármacos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento: Infliximab e Adalimumab (inibidores TNF- α). Pela Food and Drug Administration, além dos anteriores, foram também aprovados o Certolizumab (inibidor TNF- α) e o Natalizumab (agente anti-4- α -integrina).

ABSTRACT

Crohn's disease is a transmural inflammatory bowel disease with a chronic course, which can affect any segment gastrointestinal tract. It affects people of all ages, genders and races, although it is found higher incidence in young adult females, Caucasians and Jews.

Studies suggest that Crohn's disease is a heterogeneous entity influenced by genetic, environmental, microbiotic and immunologic factors.

As yet no known cure was found, its treatment has been based in the symptomatic control through conventional therapy. In conventional therapy, patients are subjected to different drugs for long periods of time, which can lead to serious adverse reactions, and often without obtaining good results.

Biological drugs have revolutionized the treatment of these patients. These allowed a significantly improve the quality of life, proving to be an effective alternative, fast-acting and with high tolerability. Additionally, these are enable healing the intestinal mucosa and maintaining a free remission corticosteroids. However, security issues lead to fears of its use.

In Europe there are two drugs approved by the European Medicine Agency: Infliximab and Adalimumab (TNF-alpha inhibitors). Food and Drug Administration addition to the foregoing, also were approved Certolizumab (TNF-alpha inhibitor) and Natalizumab (anti- 4 alpha integrin agent).

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADA	Adalimumab
CDAI	<i>Crohn's disease activity index</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTZ	Certolizumab Pegol
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFX	Infliximab
IL	Interleucina
NTZ	Natalizumab
TNF- α	Fator de Necrose tumoral

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	6
2. ETIOLOGIA E FATORES PREDISPOONENTES	6
3. SINTOMAS.....	8
4. DIAGNÓSTICO E DADOS LABORATORIAIS.....	8
5. MEDIR A ATIVIDADE DA DOENÇA.....	9
6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA E OBJETIVOS DE TRATAMENTO.....	10
7. TRATAMENTO CONVENCIONAL.....	10
8. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	11
8.1. INFLIXIMAB (REMICADE®)	13
8.1.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa.....	13
8.1.2. Anticorpos Neutralizantes Anti-Infliximab	14
8.1.3. Terapêuticas Concomitantes	15
8.1.4. Segurança	16
8.1.5. Reflexão.....	16
8.2. ADALIMUMAB (HUMIRA®)	17
8.2.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa.....	17
8.2.2. Eficácia com terapêutica de 2ª linha	18
8.2.3. Anticorpos Neutralizantes Anti-Adalimumab.....	18
8.2.4. Segurança.....	19
8.2.5. Reflexão.....	19
8.3. CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®)	20
8.3.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa.....	20
8.3.2. Eficácia como terapêutica de 2ª linha	20
8.3.3. Segurança e desenvolvimento de Anticorpos Neutralizantes Anti-Certolizumab	21
8.3.4. Reflexão.....	21
8.4. NOVAS TERAPEUTICAS BIOLÓGICAS.....	22
8.4.1. NATALIZUMAB (TYSABRI®).....	22
8.4.1.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa.....	22
8.4.1.2. Segurança.....	22
8.5. OPTIMIZAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	23
9. CONCLUSÃO	24

10. REFERÊNCIAS.....	25
11. ANEXOS.....	30
ANEXO I – GUIA DE ADMINISTRAÇÃO HUMIRA®.....	30

I. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal engloba um conjunto de patologias do intestino: a doença de Crohn e a Colite Ulcerosa (FREITAS, 2002).

Enquanto a reação inflamatória da Colite Ulcerosa encontra-se confinada à mucosa e submucosa e limitada ao cólon (CARTER et al., 2004; FREITAS, 2002 ; ROULIS et al., 2011), a doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação transmural (BRUNTON et al., 2005), em que há invasão da parede intestinal, desde a mucosa à serosa (FREITAS, 2002) e pode envolver qualquer um dos segmentos do trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus (MARCUIZZI et al., 2013). Esta manifesta-se principalmente no ileum, mas também no cólon (ROULIS et al., 2011; MARCUZZI et al., 2013).

Cerca de 5% dos indivíduos diagnosticados com doença inflamatória intestinal, apresenta características clínicas de ambas as doenças, não sendo possível diagnosticar de forma correta. Esta situação é clinicamente referida como Colite Indeterminada (CARTER et al., 2004; FREITAS, 2002).

A doença de Crohn é uma doença debilitante com uma prevalência de 0,5 a 1% sobre a população geral, que pode afetar qualquer idade, apresentando maior incidência em adolescentes e jovens adultos, entre os 15 e 30 anos. A apresentação clínica varia entre os doentes de diferentes idades (FELDMAN et al., 2010; MARCUZZI et al., 2013; LICHTENSTEIN et al., 2008).

Esta doença é mais frequente nos adultos, no entanto, pode surgir na infância. Neste caso, a doença tem uma rápida progressão e o diagnóstico torna-se mais difícil, pois os sintomas variam, sendo na maioria manifestações extraintestinais (MARCUIZZI et al., 2013).

Relativamente ao sexo, na Colite Ulcerosa, não há diferenças na incidência. No entanto, a doença de Crohn atinge com maior frequência o sexo feminino (FREITAS, 2002).

Este trabalho corresponde a uma revisão teórica da evidência científica atualmente disponibilizada, relativamente à eficácia e segurança dos medicamentos biológicos no controlo e tratamento da doença de Crohn, com principal foco no Infiximab e Adalimumab. Também inclui uma breve discussão sobre o potencial papel de algumas terapias biológicas ainda sem aprovação na Europa (Certolizumab Pegol e o Natalizumab).

2. ETIOLOGIA E FATORES PREDISPOANTES

Apesar de a etiologia da doença de Crohn permanecer por apurar, demonstra ser uma doença complexa de etiologia multifatorial na qual fatores genéticos, ambientais e

microbiológicos, associados a uma resposta imunológica descontrolada, interagem culminando na sua gênese (CARTER et al., 2004; FREITAS, 2002; MARCUZZI et al., 2013).

Estas doenças podem em parte ser o resultado de predisposição genética. Fatores genéticos apresentam um maior contributo na doença de Crohn do que na Colite Ulcerosa, sendo estes responsáveis por conferir suscetibilidade ao seu desenvolvimento (ARDIZZONE and BIANCHI, 2002). Nos países desenvolvidos e nas áreas urbanas verifica-se uma maior incidência, assim como em Judeus e Caucasianos. A sua presença em vários membros da mesma família, sugere este envolvimento genético (MARCUIZZI et al., 2013; GREENBERGER et al., 2009).

Alguns autores sugerem que a incidência em grupos mais jovens deverá depender essencialmente de uma predisposição genética (devendo-se a mutações genéticas que ocorreram no genoma que herdaram), enquanto em grupos mais idosos dever-se-á à exposição crónica aos fatores ambientais, tais como: tabaco, o uso de contraceptivos orais, alimentação, stress, entre outros (FREITAS, 2002; MARCUZZI et al., 2013).

Os hábitos tabágicos foram também considerados fatores de risco para a doença de Crohn. Os fumadores apresentam duas vezes mais probabilidade de desenvolver a doença do que os não fumadores (CARTER et al., 2004). Contrariamente, a exposição ao fumo do tabaco diminui o risco de desenvolvimento de Colite Ulcerosa (FREITAS, 2002).

Fatores Microbióticos também aparentam ser responsáveis pelo seu desenvolvimento. O nosso corpo é habitado por micro-organismos que habitam em simbiose com o nosso organismo, colonizando o trato gastrointestinal. As variações genéticas dos hospedeiros influenciam a composição microbiana do organismo. Nos doentes com doença de Crohn, a biodiversidade deste seres encontra-se afetada e as suas proporções alteradas. Esta descoberta demonstra que as bactérias intestinais exercem um papel importante no desenvolvimento da doença e, por este motivo, o uso de antibióticos ajuda a minimizar a atividade da doença (MARCUIZZI et al., 2013).

O sistema imunológico, também se encontra envolvido. Nestes doentes, a resposta imunológica da mucosa intestinal encontra-se alterada, havendo uma inflamação marcada por respostas Th1, envolvendo a desregulação de citocinas pró-inflamatórias. Desconhece-se se é uma causa ou consequência da doença (MARCUIZZI et al., 2013; SNAPPER and PODOLSKY, 2013).

3. SINTOMAS

O comportamento da doença de Crohn não é constante. Para a maioria dos doentes, o curso da doença é caracterizado por alternância de fases sintomáticas e de remissão (GREENBERGER et al., 2009).

Os Sintomas mais comuns incluem dor abdominal, diarreia, perda de peso, febre e vômitos. A severidade da inflamação será responsável por ditar os sintomas manifestados (GREENBERGER et al., 2009; MARCUZZI et al., 2013; LING et al., 2013).

Esta doença é caracterizada por uma inflamação transmural, na qual ocorre alternância entre segmentos de mucosa lesada com segmentos de mucosa não lesada. Este tipo de inflamação pode originar fibrose, estenose, abscessos ou a formação de fístulas, podendo haver a necessidade de intervenção cirúrgica (BRUNTON et al., 2005; GREENBERGER et al., 2009; MARCUZZI et al., 2013). Encontra-se geralmente associada a complicações sistêmicas e extraintestinais (inflamação dos olhos, pele e articulações) (LICHTENSTEIN et al., 2008).

4. DIAGNÓSTICO E DADOS LABORATORIAIS

Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, o seu diagnóstico é complexo. A combinação entre as informações obtidas (história clínica) e os exames serão fundamentais para formular um diagnóstico. Como cada doente apresenta sintomas diferentes, habitualmente associam-se diferentes exames como colonoscopias (para localizar a infecção, como também a obtenção de tecido para avaliação patológica), radiografias de contraste e análises de sangue (hemograma e proteína-C reativa) (LICHTENSTEIN et al., 2008).

Não se dispõe de um teste laboratorial específico para diagnosticar a doença de Crohn. Porém, frequentemente os doentes apresentam um quadro de anemia e deficiência de ferro, como também de leucocitose e trombocitose que refletem a inflamação sistêmica. A albumina sérica também poderá estar baixa devido à malnutrição e perda de proteína. A fraca absorção de nutrientes, deve-se à inflamação sistêmica, podendo influenciar os níveis de vários minerais (cálcio e magnésio) e vitaminas (B₁₂, D e ácido fólico). A proteína-C reativa é um marcador não específico de inflamação, cujos níveis estão frequentemente elevados na doença de Crohn. A presença de Leucócitos nas fezes é um excelente indicador de inflamação intestinal, que também pode ajudar no diagnóstico (GREENBERGER et al., 2009; LICHTENSTEIN et al., 2008; FLOCH et al., 2006).

5. MEDIR A ATIVIDADE DA DOENÇA

A heterogeneidade de sintomas, a sua localização, bem como associação a complicações, tornam complexa a determinação da atividade da doença (LITCHTENSTEIN et al., 2008).

O CDAI (Crohn's disease activity index) representa uma estimativa numérica da interpretação dos sintomas do doente, permitindo deste modo definir a atividade da doença. Este é utilizado para descrever a gravidade da doença e para classificar os doentes de acordo com a intensidade de atividade inflamatória. O seu cálculo tem por base o somatório de uma lista de oito itens, multiplicados por fatores de ponderação, cujo total irá definir a atividade da doença (Tabela 1) (FREEMAN, 2008).

Tabela 1- CDAI

Item (soma diária por semana)	Fator de Ponderação
Número de fezes líquidas ou moles	x 2
Dor Abdominal (classificar de 0-3)	x 5
Bem-estar geral (classificar de 1-4)	x 7
Somatório de achados Físicos por semana	x 20
<ul style="list-style-type: none"> • Artrite/Artralgia • Lesões mucocutâneas • Irite/uveíte • Doença anal (fissura/fístula) • Fístula externa (enterocutânea. Vaginal, etc) • Temperatura superior a 37,8 	
Utilização de Anti-diarreicos	x 30
Massa abdominal (não=0, questionável=2, sim=5)	x 10
Desvio do peso padrão	x 1

Valores inferiores a 150 encontram-se associados a doença quiescente ou em remissão. Valores acima de 150 são indicativos de doença ativa. Quando superiores a 450, é considerada doença extremamente severa (FREEMAN, 2008).

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA E OBJETIVOS DE TRATAMENTO

Como patologia crónica sem cura medicamentosa ou cirúrgica, a terapêutica da doença de Crohn assenta como principal objetivo o controlo dos sintomas, essencialmente através do uso de fármacos, de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes, a manutenção da remissão da doença, bem como a minimização das complicações a curto, médio e longo prazo (FELDMAN et al., 2010; LICHTENSTEIN et al., 2008).

O tratamento ideal permanece incerto, assim como os objetivos do seu tratamento. A maioria dos ensaios clínicos utilizam como ferramenta o CDAI, todavia este índice traduz-se numa medida subjetiva uma vez que mede apenas os sintomas clínicos. Deste modo, houve a necessidade de criar uma medida mais objetiva, com prova endoscópica. Surgiu assim a “cicatrização da mucosa intestinal” como o novo objetivo a atingir. Esta é definida como a completa ausência de úlceras e de inflamação (LING et al., 2013).

A indução e a manutenção da cicatrização da mucosa intestinal encontram-se associadas à melhoria da qualidade de vida dos doentes, redução das hospitalizações e redução da necessidade de cirurgia (LING et al., 2013).

7. TRATAMENTO CONVENCIONAL

A intervenção terapêutica depende da localização e do grau de severidade da doença, bem como da associação a complicações. A abordagem é individualizada de acordo com a resposta sintomática e da tolerância do doente à medicação. O tratamento engloba diversas vertentes entre as quais salientam-se: a terapêutica farmacológica, o suporte nutricional e a cirurgia (LICHTENSTEIN et al., 2008; BRUNTON et al., 2005).

Como primeira linha de tratamento em manifestações ligeiras a moderadas, recorre-se ao uso de Messalazina (Salofalk®/Pentasa®) ou antibióticos, pois encontram-se associados a uma baixa toxicidade (McFARLAND et al., 2008; LICHTENSTEIN et al., 2008). Nesta fase inicial, também pode ser introduzido o Budenosido, um corticosteróide com biodisponibilidade limitada e com menos efeitos sistémicos (McFARLAND et al., 2008; BRUNTON et al., 2005).

Em doentes com manifestações moderadas e severas, em que há um maior comprometimento da absorção, é utilizada a Prednisolona via oral (GREENBERGER et al., 2009). Os corticosteróides têm potentes efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Apesar da sua eficácia nas exarcebações, rapidamente deixam de manter a remissão e por este motivo, uma vez atingida uma resposta clínica satisfatória, devem ser retirados gradualmente, pois não se obtém benefício adicional na manutenção desta terapêutica

(VILLANACCI et al., 2013; McFARLAND et al., 2008; GREENBERGER et al., 2009). A resposta aos corticosteróides varia consoante os doentes e pode ser dividida em três classes: os que respondem à terapêutica, os que são dependentes dos corticosteróides e os que não respondem à terapêutica (BRUNTON et al., 2005). São medicamentos responsáveis por numerosos efeitos secundários. Devem ser utilizados com precaução, utilizando a menor dose eficaz e apenas durante o tempo absolutamente necessário, de modo a evitar o risco de efeitos secundários (GREENBERGER et al., 2009). São responsáveis por desordens como miopatias, hiperglicémias, osteoporose e aumento do risco de infeções (FELDMAN et al., 2010).

Imunossuppressores como Azatioprina (Imuran[®]) ou 6-Mercaptopurina demonstram eficácia em manter o efeito induzido pelos corticosteroides, como também no controlo da doença e na indução da cicatrização da mucosa (LICHTENSTEIN et al., 2008; McFARLAND et al., 2008). O seu efeito apenas se faz sentir uns meses após o início da terapêutica, por este motivo, em situações mais agudas, opta-se por um medicamento com uma maior rapidez de ação (BRUNTON et al., 2005). O efeito adverso mais importante é a imunossupressão, embora também seja responsável por toxicidade hepática. A sua utilização deve apenas incidir em doentes com doença de Crohn ativa, quando a terapêutica de primeira linha e os corticosteróides não demonstraram eficácia (FELDMAN et al., 2010).

O Metotrexato demonstrou eficácia em induzir e manter a remissão em doentes com doença de Crohn (GREENBERGER et al., 2009; FELDMAN et al., 2010). Esta terapêutica reserva-se a doentes com doença de Crohn moderada a severa, quando intolerantes à Azatioprina e à 6-Mercaptopurina (FARREL and PEPPERCORN, 2014). Efeitos adversos mais comuns consistem em cefaleias, náuseas, alterações gastrointestinais e leucopénia. Encontra-se também associado a risco de fibrose hepática (FELDMAN et al., 2010).

Como terapêutica de suporte recorre-se ao uso de analgésicos e antidiarreicos. Estes ajudam a atenuar as manifestações da doença e a melhorar a qualidade de vida dos doentes. Adicionalmente, vários suplementos alimentares podem ser utilizados de modo a compensar as deficiências nutricionais frequentemente presentes (BRUNTON et al., 2005).

8. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A mucosa intestinal, em situação normal, encontra-se num equilíbrio entre mecanismos inflamatórios, regulado pela produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17 e

IL-23) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β) (MARCUIZZI et al., 2013; SNAPPER and PODOLSKY, 2013).

Na doença de Crohn, este mecanismo inflamatório encontra-se desregulado. A inflamação crônica da mucosa resulta de uma resposta inapropriada do sistema imunitário a um ou mais antígenos presentes na flora intestinal. Esta inflamação, é uma consequência da resposta Th1 marcada, envolvendo o desequilíbrio das citocinas pró-inflamatórias (MARCUIZZI et al., 2013; FREITAS, 2002; SNAPPER and PODOLSKY, 2013). Estão presentes níveis elevados de IL-12, IFN- γ e TNF- α , citocinas características da resposta Th1 (BRUNTON et al., 2005).

O TNF- α encontra-se em concentrações elevadas na doença de Crohn, sendo reconhecido como o responsável pela inflamação exacerbada característica desta doença (COLOMBEL et al., 2007).

A identificação do TNF- α como o elemento ativo na resposta pró-inflamatória inadequada e exacerbada, fomentou a produção de substâncias biotecnológicas que fossem capazes de bloquear, a diferentes níveis, abrindo portas a um novo tipo de tratamento. Este tratamento, oferece uma estratégia que contrasta com a não especificidade dos medicamentos tradicionalmente usados (PANACCIONE and GHOSH, 2010; STONE, 2013).

Este alvo com interesse terapêutico constitui uma descoberta de extremo interesse e vanguardista no tratamento da doença de Crohn, tornando possível aumentar a taxa de cicatrização da mucosa intestinal a longo prazo e também manter eficazmente a remissão da doença (SHERGILL and TERDIMAN, 2008).

Atualmente existem três fármacos biológicos, com atividade anti-TNF- α , aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso na doença de Crohn: Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) e Certolizumab pegol (CZP). Na Europa, a EMA (European Medicines Agency) negou a comercialização do Certolizumab pegol (EMA, 2008).

A decisão da utilização de um inibidor do TNF- α deve ser individualizada, baseando-se no decurso clínico do doente, e contrabalançada com os benefícios providenciados e os riscos a eles associados (SHERGILL and TERDIMAN, 2008; STONE, 2014).

Antes de iniciar a terapêutica, deve ser analisada a possibilidade de o doente revelar a existência de infecções latentes e ativas, problemas cardíacos, doenças desmielinizantes, tuberculose e abscessos perianais, pois nestes casos, está contraindicado o seu uso. Doentes que revelem infecções activas só devem efetuar terapêutica anti-TNF após o controlo da mesma (THOMSON et al., 2012).

Associam-se a estes fármacos vários riscos: infeções no local de administração, reações à infusão, reações cutâneas, infeções oportunistas, aparecimento de tumores e doenças desmielinizantes. Por este motivo, são apenas utilizados em último recurso, quando a terapêutica convencional já não é eficaz (SHERGILL and TERDIMAN, 2008; CORTE et al., 2011; ROULIS et al., 2011; STONE, 2014).

Uma outra barreira associada ao uso de medicamentos de origem biológica é o seu elevado custo. Porém, devido à eficácia clínica a eles associada, será possível reduzir as hospitalizações, cirurgias e consultas com profissionais da saúde. Consequentemente, com o seu uso, haverá uma poupança em custos de saúde (LINDSAY et al., 2013).

8.1. INFLIXIMAB (REMICADE®)

O Infliximab (IFX) encontra-se no mercado Europeu desde 1999 (CRUZ et al., 2008). Foi o primeiro anticorpo monoclonal (IgG1) com atividade anti-TNF- α a ser introduzido na prática clínica (RUIZ et al., 2011).

Trata-se de um anticorpo quimérico monoclonal (75% Humano e 25% proteínas de rato), que tem como alvo a citocina pró-inflamatória TNF- α , à qual se liga, impedindo a sua ligação aos seus recetores celulares (HANAUER et al., 2002; BRUNTON et al., 2005; SOUSA et al., 2006; CRUZ et al., 2008; MACDERMOTT and LICHTENSTEIN, 2014). Adicionalmente, a sua ligação ao TNF- α membranar, leva à indução da apoptose das células inflamatórias por citotoxicidade mediada por anticorpos (SOUSA et al., 2006; THOMSON et al., 2012; SOUZA et al., 2010; MACDERMOTT and LICHTENSTEIN, 2014). A sua administração é realizada através de infusão intravenosa (BRUNTON et al., 2005).

Este fármaco encontra-se aprovado para o tratamento da doença de Crohn de moderada a severa e fistulizante quando há ausência de resposta à terapêutica convencional, sendo também utilizada em doentes com contraindicações/intolerância a esta terapêutica e em doentes pediátricos (THOMSON et al., 2012). O seu uso foi associado a uma melhoria significativa do estado nutricional dos doentes (NAKAHIGASHI and YAMAMOTO, 2011).

8.1.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa

A eficácia e a segurança deste fármaco, foi avaliada num estudo designado ACCENT I (*A Crohn's disease Clinical trial Evaluating Infliximab in a New long-term Treatment*

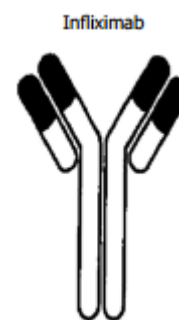


Imagem 1 - Estrutura do Infliximab (Adaptado de THOMSON et al., 2012)

Regiment). Neste, comprovou-se que a terapêutica contínua com IFX em doentes que responderam a uma dose inicial, apresentou uma eficácia superior comparativamente ao placebo. Quando administrado intravenosamente, o IFX induziu remissão e conseguiu reduzir as necessidades em Corticosteróides. Também demonstrou ser seguro e bem tolerado (HANAUER et al., 2002).

O ACCENT II (*A Crohn's disease Clinical trial Evaluating Infliximab in a New long-term Treatment Regimen in patients with fistulizing Crohn's disease*), teve como objetivo avaliar o papel do IFX como tratamento na doença de Crohn fistulizante. Deste estudo, concluiu-se que o IFX é realmente eficaz como tratamento nestes doentes, permitindo a cicatrização de fístulas (SANDS et al., 2004).

8.1.2. Anticorpos Neutralizantes Anti-Infliximab

O uso de proteínas exógenas, como anticorpos monoclonais, pode levar ao desenvolvimento de anticorpos contra estas proteínas (HANAUER et al., 2004).

A presença de anticorpos neutralizantes contra o IFX, tem sido detetada em certos doentes. Estes, neutralizam a acção do IFX, levando à diminuição da eficácia e consequente perda de resposta. Podem também associar-se ao aumento do risco de reacções no local de administração e à infusão intravenosa (CORTE et al., 2011).

Os anticorpos anti-IFX desenvolvem-se em cerca de 9-28% dos doentes tratados. No entanto, em muitos doentes os resultados da sua presença são inconclusivos.

Evidencia-se um menor desenvolvimento de anticorpos na terapia de manutenção, quando comparada a uma dose única de IFX (HANAUER et al., 2004; CORTE et al., 2011).

Para assegurar a eficácia do IFX é necessário desenvolver estratégias que minimizem o desenvolvimento destes anticorpos. O uso concomitante de anti-TNF α e imunossuppressores demonstra estar associada à prevenção da sua formação (PANACCIONE and GHOSH, 2010; HANAUER et al., 2004).

Verificou-se que doentes sujeitos a terapêutica com corticosteróides e imunossuppressores ou sujeitos apenas a imunossuppressores, desenvolvem menos anticorpos do que os que não tomam nenhum destes fármacos (HANAUER et al., 2002).

Além da possível presença de anticorpos contra o IFX, a ausência de resposta também poder-se-á dever a uma dose baixa de IFX (diferenças interindividuais no metabolismo e eliminação do fármaco com consequente interferência na biodisponibilidade do fármaco) (THOMSON et al., 2012). Neste caso, um aumento na dose ou diminuição do intervalo entre doses é uma opção efectiva e segura (CHAPARRO et al., 2012).

Os doentes que não respondem a uma primeira tentativa de introdução do IFX designam-se por “primary nonresponders”(PANACCIONE and GHOSH, 2010). Os “secondary nonresponders” incluem o grupo de doentes que inicialmente obtiveram resposta à terapêutica e que, posteriormente, perderam a resposta ou tornaram-se intolerantes. Esta perda de resposta pode estar associada a complicações (formação de abscessos) ou associada ao fármaco (pela produção de anticorpos contra o IFX ou porque o doente se tornar intolerante à terapêutica) (HANAUER et al., 2002; PANACCIONE and GHOSH, 2010).

8.1.3. Terapêuticas Concomitantes

Vários estudos têm descrito a possibilidade de a associação do IFX com outros fármacos poder apresentar uma melhor eficácia terapêutica:

- ✓ *Infliximab Maintenance Immunosuppression Discontinuation (IMID) trial*, demonstrou não haver benefício clínico adicional em combinar o IFX com imunomoduladores em comparação com a Monoterapia. No entanto, os níveis de anticorpos anti-IFX foram inferiores no grupo que tomou imunossuppressores (SHERGILL and TERDIMAN, 2008).
- ✓ Posteriormente, no estudo SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn’s Disease) comparou-se o tratamento monoterapêutico com IFX e a combinação de Azatioprina-IFX em 508 doentes que nunca tinham tomado imunossuppressores e medicamentos biológicos. Dos doentes em monoterapia com IFX, 30% atingiram a cicatrização da mucosa intestinal em comparação com os 40% tratados com o regime de combinação Azatioprina-IFX (BIROULET et al., 2013; LING et al., 2013).
- ✓ SERRADORI et al. (2013) , demonstrou que o uso combinado de inibidores de TNF e corticosteróides encontra-se associado a aumento do risco de infeções intra-abdominais.
- ✓ Num estudo duplo-cego, comparou-se a monoterapia com IFX com a associação Metotrexato-IFX em 126 doentes que receberam tratamento prévio com prednisolona (15-40mg/dia). Apesar de se demonstrar segura, esta combinação não se demonstrou mais eficaz do que o uso do IFX em monoterapia (FEAGAN et al., 2014).

Continua em aberto a possibilidade da associação destes fármaco a outras moléculas poder trazer benefícios adicionais à terapêutica. Mais estudos são necessários para consolidar esta hipótese.

8.1.4. Segurança

Apesar da sua eficácia, em situações pontuais, diversos efeitos secundários sérios podem ocorrer, como as reações agudas à infusão (dores abdominais, dores de cabeça, náusea, reações locais, dor de peito , entre outros), infeções graves, estenose intestinal, reações alérgicas, lúpus (induzido por fármacos) , infeções respiratórias (ex. Tuberculose) , falência cardíaca e mortes (HANAUER et al., 2002; BRUNTON et al., 2005; SANDS et al., 2004).

Apesar de poucos frequentes, regista-se uma maior ocorrência de dores de cabeça, náuseas, irritações no local de administração, rubor, dor de peito e prurido. Um reduzido número de doentes descontinua a terapêutica devido a estes efeitos. Relataram-se um reduzido número mortes (por enfarte agudo do miocárdio, sepsis e falência múltipla de órgãos) das quais uma parte não foi relacionada com o tratamento. Foram também descritos casos de tuberculose, e cancros (cólon retal). No geral, o fármaco demonstrou ser seguro e bem tolerado (HANAUER et al., 2002; SANDS et al., 2004).

8.1.5. Reflexão

O IFX demonstra ser um fármaco eficaz na cicatrização de fístulas e na manutenção da remissão da doença de Crohn, em doentes que falharam o tratamento convencional. Porém, em muitos doentes, a completa cicatrização das fístulas não é atingida.

É notória a diferença significativa no controlo da doença entre a terapêutica com IFX e a convencional. Esta traduz-se numa melhor qualidade de vida, melhoria do estado nutricional dos doentes, cicatrização da mucosa intestinal e a manutenção de uma remissão livre de corticosteróides.

Apesar da sua inerente eficácia, o desenvolvimento de anticorpos e a incidência de efeitos secundários, geram conflitos em relação ao seu uso. No entanto, a incidência de efeitos secundários não diferiu muito entre os grupos de tratamento e os grupos placebo (sendo que por vezes o grupo placebo apresentou maior incidência de efeitos secundários que o grupo de tratamento).

Tendo em conta que os doentes envolvidos nos estudos referidos possuem doença de Crohn moderada a severa com presença de complicações, os efeitos adversos verificados

podem não se relacionar apenas com o efeito do medicamento mas sim com a própria doença. Na maioria dos doentes, este farmaco é bem tolerado e comprova ser seguro.

A sua possível combinação com imunossuppressores revela ser uma solução para a diminuição do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, tornando possível a redução das intolerâncias e melhorar o efeito terapêutico.

8.2. ADALIMUMAB (HUMIRA®)

O Adalimumab (ADA) é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante e totalmente humano, que apresenta uma alta afinidade para o TNF- α , sendo responsável por bloquear a atividade biológica desta citocina (COLOMBEL et al., 2007).

Este anticorpo, demonstrou ser eficaz na indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa, não expostos a outros medicamentos biológicos, como também em doentes com perda de resposta ou intolerantes ao IFX (AGUAS et al., 2012). A sua administração é realizada por via subcutânea, o que facilita a terapêutica, permitindo a autoadministração por parte do doente (COLOMBEL et al., 2007; Ver anexo I).

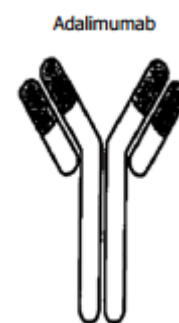


Imagem 2 - Estrutura do Adalimumab (Adaptado de THOMSON et al., 2012)

8.2.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa

A eficácia do ADA como terapêutica de indução de remissão na doença de Crohn foi avaliada num estudo denominado CLASSIC-I (*Clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's*). Foram selecionados doentes com doença de Crohn moderada a severa, sem tratamento prévio com outros inibidores do TNF- α . Este estudo comprovou a eficácia do ADA nestes doentes, com resultados mais satisfatórios na dose 160/ 80 mg (HANAUER et al., 2006).

A sua eficácia como tratamento de manutenção foi igualmente testada noutro estudo randomizado e duplamente cego, designado de CLASSIC II, na qual demonstrou eficácia para este o tratamento na doença de Crohn moderada a grave, tanto na dosagem de 40 mg semanais como na de 40 mg de duas em duas semanas, sendo este bem tolerado na maioria dos casos (SANDBORN et al., 2007a).

O estudo CHARM (*Crohn's trial of the fully human antibody adalimumab for remission maintenance*) em 2007, permitiu avaliar o papel do ADA como terapia de manutenção. Os resultados sugerem que o ADA é mais eficaz que o placebo, sendo bem tolerado na indução

e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa (COLOMBEL et al., 2007).

8.2.2. Eficácia com terapêutica de 2ª linha

Um estudo conhecido por CHOICE (*Crohn's Disease Who Failed Prior Infliximab to collect Safety Data and Efficacy via Patient-Reported Outcomes Measures*) realizado em doentes que o tratamento com IFX não foi eficaz. Avaliou a segurança e a melhoria da qualidade a vida, bem como a cicatrização de fístulas. Os resultados demonstraram que o ADA é eficaz como tratamento de primeira linha, em doentes que nunca tomaram agentes anti-TNF- α , e nos doentes que o IFX não foi eficaz e que se tornaram intolerantes (LICHTIGER et al., 2010).

Um outro estudo designado CARE (*Crohn's treatment with adalimumab: Patient response to a safety and efficacy study*), avaliou em doentes com doença de crohn moderada a severa, o efeito do ADA na redução do impacto negativo da doença na vida de doentes que nunca estiveram expostos ao IFX, que não obtiveram resposta clínica com o IFX e que, por qualquer razão, descontinuaram a terapia com IFX. Verificou-se um aumento significativo da qualidade de vida de todos os doentes, com maior potencial nos que nunca estiveram expostos ao IFX em detrimento dos que já estiveram expostos (LOUIS et al., 2013).

8.2.3. Anticorpos Neutralizantes Anti-Adalimumab

O desenvolvimento destes anticorpos ocorre em cerca de 3-17% dos doentes tratados (CORTE et al., 2011).

Nos estudos CLASSIC I e II foram determinados os anticorpos anti-ADA e verificou-se que apenas dois doentes desenvolveram anticorpos no estudo CLASSIC I. No CLASSIC II, observou-se que 2,6% dos doentes (em estudo 269) desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-ADA (HANAUER et al. ; 2006; PENNER and FEDORAK, 2013; SANDBORN at al., 2007a).

A incidência de anticorpos neutralizantes demonstra ser menor com ADA por este se tratar de um anticorpos totalmente humanizado (STONE, 2013).

Todavia, não existem estudos que demonstrem o efeito desta terapia em associação com os imunossuppressores sobre o desenvolvimentos destes anticorpos. No entanto, verificou-se que na Atrite Reumatóide a formação de anticorpos anti-ADA é inferior quando se administra em simultâneo Metotrexato (PENNER and FEDORAK, 2013).

8.2.4. Segurança

Em geral, nos estudos realizados, o ADA foi bem tolerado e demonstrou um perfil de segurança aceitável. Apesar da baixa incidência, foram detetados alguns efeitos adversos comuns aos inibidores do TNF- α nomeadamente, dor de cabeça, náuseas, infeções no local de administração, tuberculose, infeções oportunistas e embolismo pulmonar (HANAUER et al. ; 2006; SANDBORN et al., 2007 ; COLOMBEL et al., 2007).

No CLASSIC I, os efeitos adversos ocorreram de forma similar nos grupos de tratamento, sendo que no geral o ADA foi bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns incluíram reacções no local de administração, náusea, flatulência, faringite e dor de cabeça. Verificaram-se três casos de pneumonia (HANAUER et al., 2006).

No estudo CHARM, os efeitos adversos mais comuns incluíram dor de cabeça e náuseas. Efeitos adversos graves ocorreram em 1,2% dos doentes. Uma morte foi relatada, devido a embolismo pulmonar, sendo que a idade avançada do doente (72 anos) e o histórico de embolismo pulmonar e hipertensão levam a concluir que não se encontra relacionado com a terapêutica. Adicionalmente, dois casos de tuberculose foram reportados (COLOMBEL et al., 2007).

8.2.5. Reflexão

O ADA provou ser eficaz na indução da remissão da doença de Crohn em doentes sem exposição prévia a agentes anti-TNF- α e como terapêutica de 2ª linha em doentes que falharam à terapêutica com IFX.

Comparativamente ao IFX, o ADA oferece algumas vantagens como a fácil administração, a menor incidência de efeitos secundários e o menor desenvolvimento de anticorpos.

8.3. CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®)

O Certolizumab Pegol (CTZ) é um agente anti-TNF com uma estrutura única. Trata-se de um fragmento peguilado da porção Fab de um anticorpo monoclonal, com alta afinidade pelo TNF e que demonstrou eficácia em doentes com doença de Crohn moderada a severa (PANACCIONE and GHOSH, 2010; SOUSA et al., 2010; SCHREIBER, 2011).

A peguilação confere a esta molécula uma melhor farmacocinética, solubilidade, estabilidade e menor imunogenicidade (SCHREIBER, 2011). Comprovou ter eficácia clínica anti-TNF α no entanto, por não apresentar porção Fc, não possui efeito apoptótico (SANBORN et al., 2007b).

A sua administração realiza-se por via subcutânea (STONE, 2014).

8.3.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa

Um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo conhecido como PRECISE I (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Profile*) reuniu doentes com doença de Crohn moderada a severa, com o objetivo de obter uma resposta clínica que correspondesse a uma diminuição superior a 100 pontos CDAI. Neste estudo, o CTZ demonstrou ser eficaz na indução e manutenção da doença de Crohn moderada a severa comparativamente ao placebo. Porém, não houve grande diferença na taxa de remissão dos dois grupos (SANDBORN et al., 2007b).

Outro estudo designado PRECISE II, desenrolou-se em parâmetros semelhantes ao PRECISE I. Verificou-se eficácia do CTZ no tratamento da doença de Crohn moderada a severa comparativamente a placebo. Adicionalmente, o CTZ demonstrou ter um bom perfil de segurança (SCHREIBER et al., 2007).

8.3.2. Eficácia como terapêutica de 2ª linha

O WELCOME STUDY (*26-week open-label trial Evaluating the clinical benefit and tolerability of certolizumab pegol induction and maintenance in patients suffering from Crohn's disease with prior loss of response or intolerance to Infliximab*) teve como o objetivo de avaliar a eficácia do CTZ, em doentes com doença de Crohn moderada a severa que perderam resposta ou demonstraram ser intolerantes ao IFX. A eficácia do CTZ neste

Certolizumab pegol



Imagem 3- Estrutura do Certolizumab Pegol
(Adaptado de THOMSON et al., 2012)

estudo, não foi afetada pelo uso concomitante de corticosteróides e imunossupressores. O CTZ apresentou-se, como uma opção viável para os doentes em que falhou a terapêutica com IFX (SCHREIBER, 2011).

8.3.3. Segurança e desenvolvimento de Anticorpos Neutralizantes Anti-Certolizumab

Os efeitos adversos verificados foram idênticos aos outros medicamentos da mesma classe. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, ocorre cerca de 9% dos doentes tratados com CTZ (STONE, 2013).

Resultados do PRECISE-I revelaram efeitos adversos em 10% dos doentes no grupo tratado com CTZ (dos quais 2% correspondem a infecções graves) e em 7% do grupo placebo (dos quais 1% correspondem a infecções graves). A formação de anticorpos anti-CTZ ocorreu em 8% dos doentes tratados (SANDBORN et al., 2007b).

No estudo PRECISE-II, verificaram-se efeitos adversos graves em 6% dos doentes tratados com CTZ e em 7% do grupo placebo. Infecções graves ocorreram em 3% dos doentes tratados com CZP, incluindo um caso de tuberculose. Desenvolveu-se anticorpos anti-CZP em 9% dos doentes que entraram na fase de indução (SCHREIBER et al., 2007).

Embora no global este farmaco apresente uma segurança semelhante aos outros medicamentos da mesma classe, subsistem preocupações de um possível risco de hemorragias nos doentes que o recebem. O CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), considerou que os benefícios providenciados não eram superiores aos riscos envolvidos (EMA, 2008).

8.3.4. Reflexão

Com base nos estudos descritos, podemos afirmar que o CTZ constitui uma nova opção de tratamento da doença de Crohn moderada a severa, sendo um medicamento eficaz e com um perfil de segurança aceitável, podendo ser usado tanto como tratamento de indução bem como de manutenção, independente de terapias anteriores e de terapias concomitantes. Funciona também como alternativa quando o tratamento com IFX não demonstra eficácia.

As vantagens associadas ao CTZ incluem a sua peguilação (que demonstra conferir uma imunogenicidade reduzida) e a administração subcutânea.

Segundo o CHMP, este demonstrou apenas uma eficácia marginal demasiado baixa. Adicionalmente, a duração dos estudos não foi suficiente para fornecer uma informação

significativa sobre os efeitos do medicamento longo prazo, razão pela qual o seu uso não foi aprovado na Europa (EMA, 2008).

8.4. NOVAS TERAPEUTICAS BIOLÓGICAS

8.4.1. NATALIZUMAB (TYSABRI®)

Este fármaco, não é um inibidor do TNF- α , estando incluído nos agentes que se denominaram por inibidores selectivos de adesão moléculas (SANBORN et.al., 2005).

É um anticorpo monoclonal IgG4, com ação antagonista da 4- α -integrina. Este liga-se à 4- α - integrina, bloqueando a adesão e migração dos leucócitos dos vasos sanguíneos para o local de inflamação (THOMSON et al., 2012; CORTE et al., 2011; SANBORN et al., 2005; KORZENIK, 2014). Está aprovado o seu uso na doença de Crohn moderada a severa, com resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional ou inibidores do TNF- α (PANACCIONE and GHOSH, 2010; THOMSON et al., 2012). A sua administração realiza-se por via intravenosa (KORZENIK, 2014).

8.4.1.1. Eficácia como terapêutica de indução e manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn moderada a severa

A eficácia deste fármaco, como terapia para indução e manutenção de remissão na doença de Crohn, foi avaliada em dois ensaios designados ENACT (*Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy*) I e ENACT II. O Natalizumab (NTZ) não demonstrou uma melhoria significativa em relação ao placebo, como terapia de indução. No entanto, provou ser eficaz como terapia de manutenção quando comparado com o placebo (SANDBORN et al., 2005).

8.4.1.2. Segurança

Demonstra uma boa tolerância, mas encontra-se associado ao aumento do risco de infeções, reações de hipersensibilidade e hepatotoxicidade. O seu uso ocorre apenas em monoterapia, sem associação a imunossuppressores, pois o seu uso é contra-indicado em doentes debilitados, que estejam a tomar imunossuppressores ou inibidores do TNF- α (THOMSON et al., 2012; KORZENIK, 2014). Sendo o NTZ um inibidor não selectivo da 4- α -integrina, inibe a recrutação de leucócitos da mucosa intestinal, mas também do Sistema Nervoso Central. Esta propriedade tem-se associado a casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma infeção cerebral fatal provocada pelo vírus de "John Cunningham". Devido

este risco, o seu uso tem sido muito limitado (LOWENBERG and D'HAENS, 2013; CORTE et al., 2011).

Na Europa, a EMA, negou a sua comercialização. Segundo o CHMP, o NTZ apresentou uma eficácia demasiado baixa para ser considerado uma opção terapêutica. Adicionalmente, este encontra-se associado a um risco elevado de infecções. Na segunda avaliação, em 2007, retiraram reservas quanto à sua eficácia mas mantiveram a preocupação quanto à segurança do medicamento. Considerou que os benefícios do NTZ no tratamento da doença de Crohn grave não eram superiores aos riscos envolvidos. Considerando o exposto, o CHMP recomendou a não incorporação do NTZ no tratamento de Doença de Crohn (EMA, 2007).

8.5. OPTIMIZAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

O tratamento terapêutico ideal para a doença de Crohn permanece incerto. Desta forma, várias abordagens permanecem em estudo por forma a definir a melhor estratégia para estes doentes, tendo em conta a heterogeneidade e severidade da doença.

Existem duas abordagens possíveis para tratamento desta doença, “top-down therapy” (a qual defende o uso precoce de imunomoduladores e medicamentos biológicos) e “Step-up therapy” (tratamento inicial com corticosteróides, seguindo o uso de imunomoduladores e medicamentos biológicos em doentes que a terapêutica convencional não foi eficaz).

A abordagem clínica clássica, “Step-up”, aparenta ser uma opção mais cuidadosa, por utilizar medicamentos com um perfil de segurança aparentemente melhor, mas falha por não induzir cicatrização da mucosa em muitos doentes e apenas controlar os sintomas, não prevenindo danos irreversíveis no intestino.

A abordagem “Top-down” associa-se a uma maior cicatrização da mucosa intestinal, prevenindo complicações da doença, cirurgias, e a necessidade de hospitalizações. Esta parece ser a abordagem ideal para muitos doentes. No entanto, a razão principal para o uso destes medicamentos apenas em doentes com Doença de Crohn moderada a severa, é o risco a eles associados (SHERGILL and TERDIMAN, 2008).

O objetivo seria prever quais os doentes que se pressupõe que a doença irá ter um curso mais complicado, evitando-se a exposição desnecessária a estes medicamentos (doentes diagnosticados a tenra idade, presença de lesões perianais e com necessidade de uso precoce de corticosteróides). A preocupação do seu uso tardio nestes casos, reside no facto de muitos doentes durante esse tempo desenvolverem outras complicações, provocando maiores danos intestinais. A intervenção precoce com um fármaco biológico,

poderá prevenir o surgir dessas complicações, reduzir a exposição a corticosteróides e aumentar a cicatrização da mucosa (PANACCIONE and GHOSH, 2010).

9. CONCLUSÃO

Apesar dos avanços científicos dos últimos anos, a etiologia da doença de Crohn permanece por apurar. Desta forma, o tratamento atual é realizado apenas com intuito de controlar os sintomas e manifestações da doença.

Os medicamentos biológicos revolucionaram a terapêutica, tornando a cicatrização das lesões da mucosa uma realidade e elegendo-a como um dos principais objetivos a alcançar.

Paralelamente à elevada eficácia demonstrada por estes fármacos, em comparação com a terapia convencional, têm surgido preocupações relacionadas com o risco de efeitos adversos (raros mas graves, nomeadamente infeções, doenças do foro auto-imune e potencial oncogénico para linfoma e cancro). Por este motivo, apenas têm sido utilizados em último recurso, quando a terapêutica convencional já não é eficaz.

A utilização destes medicamentos provou ser uma área emergente no tratamento de doentes com doença de Crohn. No entanto, é evidente a necessidade da realização de mais estudos, em populações de maior dimensão e de duração adequada, para avaliar melhor o perfil de segurança e prever as consequências do seu uso a longo prazo. Adicionalmente, torna-se necessária a realização de estudos em doentes com manifestações menos agressivas da doença, por forma a prever qual a sua influência na evolução da mesma, e em populações resistentes ao Infliximab e ao Adalimumab, já que estas são, neste momento, as opções terapêuticas mais seguras e eficazes entre os fármacos biológicos.

Deste modo, o objetivo a atingir, será chegar a um consenso relativamente ao tratamento mais eficaz e seguro para cada doente, de modo a providenciar uma maior qualidade de vida.

10. REFERÊNCIAS

- AGUAS, M.; BASTIDA, G.; CERRILLO, E.; BELTRÁN, B.; IBORRA, M.; SÁNCHEZ, M.; BARRIO, J.; RUESTRA, S.; NOS, P. (2012) - *Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients*. *World J of Gastroenterol*, 18:4391-4398.
- ARDIZZONE, S.; BIANCHI, P. (2002) - *Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment*. *J of Intern Medicine*, 252:475-496.
- BIROULET, L.; REINISCH, W.; COLOMBEL, J.F.; MANTZARIS, G.J.; KORNBLUTH, A.; DIAMOND, R.; RUTGEERTS, P.; TANQ, L.K.; CORNILLIE, F.J.; SANDBORN, W.J. (2013) - *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosa healing in Crohn's disease in the SONIC trial*. *Gut*, 63:88-95.
- BRUNTON, L.; LAZO, J.; PARKER, K.L. (2005) - *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. California: Mc Graw-Hill Companies, ISBN 0-07-142280-3.
- CARTER, M.J.; LOBO, A.J.; TRAVIS, S.P.L. (2004) - *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*, 53:1-16.
- CHAPARRO, M.; MONTIEL, P.M.; DOMSELAAR, M.V.; BERMEJO, F.; CALLE, J.L.P.; CASIS, B.; ROMÁN, A.L.S.; ALGABA, A.; MATÉ, J.; GISBERT, J.P. (2012) - *Intensification of Infliximab therapy in Crohn's disease: Efficacy and Safety*. *J of Crohn's and Colitis*, 6:62-67.
- COLOMBEL, J.; RUTGEERTS, P.; ENNS, R.; HANAUER, S.B.; PANACCIONE, R.; SCHREIBER, S.; BYCZKOWSKI, D.; LI, J.; KENT, J.D.; POLLACK, P.F. (2007) - *Adalimumab for Maintenance of clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial*. *Gastroenterol*, 132:52-65.
- CORTE, C., SAXENA, P.; TATTERSALL, S.; SELINGER, C.; LEONG, R.W. (2011) - *When to use biological agents in inflammatory bowel disease*. *J of Gastroenterol and Hepatol*, 27:1141-1149.
- CRUZ, E.F.; ALECSANDRU, D.; SAINZ, R. (2008) - *Introducción a los fármacos biológicos*. *Actas Dermosifiliogr*, 4:2-6.
- EMA (2008) - *Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for CIMZIA*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/145497/2008.
- EMA (2007) - *Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for Natalizumab Elan Pharma*. Doc. Ref. EMEA/530964/2007.
- FARRELL, R.J.; PEPPERCORN, M.A. (2014) - *Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults*. In **UpToDate** [Em linha][Consult. 31 Maio 2014]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-severe-or-refractory-crohn-disease-in->

[adults?source=search_result&search=Overview+of+the+medical+management+of+sever+or+refractory+Crohn+disease+in+adults&selectedTitle=1~150>](#)

FEAGAN, B.; McDonald, J.W.; PANACCIONE, R.; ENNS, R.A.; BERNSTEIN, C.N.; PONICH, T.P.; MABOURDAGES, R.; MACINTOSH, D.G.; DALLAIRE, C.; FEDORAK, R.N.; PARÉ, P.; BITTON, A.; SAIBIL, F.; ANDERSON, F.; DONNER, A.; WONG, C.J.; ZOU, G.; VANDERVOORT, M.K.; HOPKINS, M.; GREENBERG, G.R. (2014) - *Methotrexato in combination with Infliximab is not more effective than Infliximab alone in Patients with Crohn's Disease*. *Gastroenterol*, 146:681-688.

FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; LAWRENCE, B. (2010) - *Gastrointestinal and Liver Diseases*. Canada : Saunders Elsevier, ISBN:978-1-4160-6189-2.

FLOCH, M.H.; FLOCH, N.R.; KOWDLEY, K.V.; PITCHUMONI, C.S.; ROSENTHAL R. J.; SCOLAPIO, J. S. (2006) - *NETTER Gastroenterologia*. Barcelona : Masson Elsevier, ISBN: 1-929007-13-2.

FREITAS, D. (2002) - *Doenças do Aparelho Digestivo*. Coimbra : AstraZeneca, ISBN: 972-8157-88-6.

FREEMAN, H.J. (2008) - *Use of the Crohn's disease activity index in clinical trial of biologic agents*. *World J Gastroenterol*, 14: 4127-4130.

GREENBERGER, N.J.; BLUMBERG, R.S.; BURAKOFF, R. (2009) - *CURRENT Diagnosis and treatment Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*. United States of America : Mc Graw Hill, ISBN: 978-0-07-149007-8.

HANAUER, S.; FEAGAN, B.G.; LICHTENSTEIN, G.R.; MAYER, L.F.; SCHREIBER, S.; COLOMBEL, J.F.; DOUGLAS, D.R.; WOLF, D.C.; OLSON, A.; BAO, W.; RUTGEERTS, P.(2002) - *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I*. *The Lancet*, 359:1541-1549.

HANAUER, S.; WAGNER, C.L.; BALA, M.; MAYER, L.; TRAVERS, S.; DIAMOND, R.H.; OLSON, A.; BAO, W., RUTGEERTS, P. (2004) - *Incidence and Importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in crohn's disease*. *Clinical Gastroenterol and Hepatol*, 2:542-553.

HANAUER, S.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P.; FEDORAK, R.N.; LUKAS, M.; MACINTOSH, D.; PANACCIONE, R.; WOLF, D.; POLLACK, P. (2006) - *Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial*. *Gastroenterol*, 130:323-333.

KORZENIK, J.R. (2014) - *Natalizumab for treatment of Crohn disease in adults*. In *UpToDate* [Em linha] [Consult. 31 Maio 2014]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.uptodate.com/contents/natalizumab-for-treatment-of-crohn-disease-in-adults#H5930745>>.

- LING, K.L.; CHUAH, S.W.; KONG, S.C. (2013) - *Healing the mucosa in Crohn's Disease: does it matter?*. Singapore Med J, 54:185-189.
- LICHTENSTEIN, G.; HANAUER, S.B.; SANDBORN, W.J. (2008) - *Management of Crohn's Disease in Adults*. The American J of Gastroenterol, 104:465-483.
- LICHTIGER, S.; BINION, D.G.; WOLF, D.C.; PRESENT, D.H.; BENSIMONS, A.G.; WUS, E.; YUS, A.P.; CARDOSO, A.T.; CHAO, J.; MULANI, P.M.; LOMAZ, K.G.; KENT J.D. (2010) - *The CHOICE trial: Adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increases work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy*. Aliment Pharmacol Ther, 32:1228-1239.
- LINDSAY, J.; CHIPPERFIEL, R.; GILES, A.; WHEELER, C.; ORCHARD, T. (2013) - *A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of Infliximab treatment in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 38:52-61.
- LOUIS, E.; LOFBERG, R.; REINISCH, W.; CAMEZ, A.; YANG, M.; POLLACK, P.F.; CHEN, N.; CHAO, J.; MULANI, P.M. (2013) - *Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect cost in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the CARE trial*. J of Crohn's and Colitis, 7:34-43.
- LOWENBERG, M.; D'HAENS, G. (2013) - *Novel targets for Inflammatory Bowel Disease Therapeutics*. Curr Gastroenterol Rep, 15:311.
- MACDERMOTT, R.P.; LICHTENSTEIN, G.R. (2014) - *Infliximab in Crohn disease*. In UpToDate. [Em linha][Consult. 31 Maio 2014]. Disponível na Internet: <URL: http://www.uptodate.com/contents/infliximab-in-crohn-disease?source=search_result&search=Infliximab+in+Crohn+disease&selectedTitle=1~150>
- MARCUZZI, A.; BIANCOM, A.M.; GIRARDELLI, M.; TOMMASINI, A.; MARTELOSSI, S.; MONASTA, L.; CROVELHA, S. (2013) - *Genetic and Functional Profiling of Crohn's Disease: Autophagy mechanism and Susceptibility to infectious disease*. Hindawi Publishing Corporation, Article ID 297501.
- McFARLAND, L.V. ; SHERGILL, A.K.; TERDIMAN, J. (2008) - *Controversies in treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up approach*. World Journal of Gastroenterology, 14: 2670-2677.
- NAKAHIGASHI, M.; YAMAMOTO, T. (2011) - *Increases in body mass index during infliximab therapy in patients with Crohn's disease: An open Label Prospective Study*. Cytokine, 56:531-535.
- PANACCIONE, R.; GHOSH, S. (2010) - *Optimal use of Biologics in the Management of Crohn's Disease*. Ther Adv Gastroenterol, 3:179-189.
- PENNER, R.; FEDORAK, R.N. (2014)- *Adalimumab for treatment of Crohn disease in Adults*. In UpToDate [Em linha][Consult. 31 Maio 2014]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.uptodate.com/contents/adalimumab-for-treatment-of-crohn-disease-in->

[adults?source=search_result&search=Adalimumab+for+tratmente+of+Crohn+disease+in+Adults&selectedTitle=2~150>](#)

ROULIS, M.; ARMAKA, M.; MANOLOUKOS, M.; APOSTOLAKI; GEORGE, K.(2011) - *Intestinal epithelial cells as producers but not targets of chronic TNF suffice to cause murine Crohn-like pathology*. *Institute of Immunol*, 108:5396-5401.

RUIZ, P.C.; MARQUEZ, C.C.; RUFÍAN, V.M.; LARIA, L.C.; ALVAREZ, A.C. ; VÁZQUEZ, J.R.; GUTIÉRREZ, M.H. (2011) - *Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and failure to Infliximab therapy: a clinical series*. *Rev Esp Enferm Dig*, 103:294-298.

SANBORN, W.J.; COLOMBEL, J.F.; ENNS, R.; FEAGAN, B.G.; HANAUER, S.B.; LAWRENCE, I.C.; PANACCIONE, R.; SANDERS, M.; SCHREIBER, S.; TARGAN, S.; DEVENTER, S.V.; GOLDBLUM, R.; DESPAIN, D.; HOGGE, G.S.; RUTGEERTS, P. (2005) - *Natalizumab induction and maintenance Therapy for Crohn's Disease*. *N Engl J Med*, 353:1912-25.

SANBORN, W.J.; HANAUER, S.B.; RUTGEERTS, P.; FEDORAK, R.N.; LUKAS, M.; MACLINTOSH, D.G.; PANACCIONE, R.; WOLF, D.; KENT, J.D.; BITTLE, B.; LI, J.; POLLACK, P.F. (2007a) - *Adalimumab for maintenance treatment Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial*. *Gut*, 56:1232-1239.

SANBORN, W.J.; FEAGAN, B.G.; STOINOY, S.; HONIBALL, P.J.; RUTGEERTS, P.; MASON, D.; BLOOMFIELD, R.; SCHREIBER, S. (2007b) - *Certolizumab Pegol for the treatment of Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 357:228-38.

SANDS, B.E.; ANDERSON, F.H.; BERNSTEIN, C.N.; CHEY, W.Y.; FEAGAN, B.G.; FEDORAK, R.N.; KAMM, M.A.; KORZENIK, J.R.; LASHNER, B.A.; ONKEN, J.E.; RACHMILEWITZ, D.; RUTGEERTS, P.; WILD, G.; WOLF, D.C.; MARSTERS, P.A.; TRAVERS, S.B.; BLANK, M.A.; DEVENTER, S.J. (2004) - *Infliximab maintenance therapy for fistulizing crohn's disease*. *N Engl J Med*, 350:876-85.

SCHREIBER, S.; KAREEMI, K.M.; LAWRENCE, I.C.; THOMSEN, O.; HANAUER, S.B.; McCOLM, J.; BLOOMFIELD, R.; SANDBORN, W.J. (2007) - *Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 357:239-50.

SCHREIBER, S. (2011) - *Certolizimab pegol for treatment of Crohn's Disease*. *Ther Adv Gastroenterol*, 4:375-389.

A. Germain¹, M. L. Scherrer¹, C. Ayav², M. Perez⁴, B. Romain⁵, J. P. Palot⁶, S. Rohrs⁵, L. Peyrin-Biroulet³ and L. Bresler

SERRADORI,T.; GERMAIN, A.; SCHERRER, M.L.; AYAV, C.; PEREZ, M.; ROMAINS, B.; PALOT, J.P.; ROHRS, S.; PEYRIN-BIROULET, L.; BRESLER, L. (2013) - *The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's disease resection*. *British J of Surgery*, 100:1089-1093.

SHERGILL, A.; TERDIMAN, J. (2008) - *Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach*. *World J of Gastroenterol*, 14:2670-2677.

SNAPPER, S.B.; PODOLSKY, D.K. (2013) - *Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. In *UptoDate*. [Em linha] [Acedido a 06 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <URL : http://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?source=search_result&search=immune+and+microbial+mechanisms+in+the+pathogenesis+of+inflammatory+bowel+disease&selectedTitle=1~150>

SOUSA, H.T.; PORTELA, F.; FERREIRA, M.; ANDRADE, P.; LEITÃO, M.C.; FREITAS, D., (2006) - *Eficácia e Segurança do infliximab no tratamento da Doença de Crohn - Experiência de um centro Português*. *J Port Gastroenterol*, 13:75-81.

SOUZA, A.W.S.; JÚNIOR, D.M.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T.; ANDRADE, L.E.C.; SILVA, N.P. (2010) - *Sistema Imunitário - Parte III (O delicado equilíbrio do Sistema Imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade)*. *Rev Bras Reumatol*, 50:665-94.

STONE, J.H. (2013) - *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases*. In *UptoDate*. [Em linha][Acedido a 06 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <URL : http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-induction-of-antibodies-autoantibodies-and-autoimmune-diseases?source=search_result&search=Tumor+necrosis+factor-alpha+inhibitors&selectedTitle=5~150>

STONE, J.H. (2014) - *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects*. In *UptoDate*. [Em linha][Acedido a 06 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <URL:http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?source=search_result&search=tumor+necrosis+factor-alpha&selectedTitle=1~150>

THOMSON, A.; GUPTA, M.; FREEMAN, H. (2012) - *Use of tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease*. *World J of Gastroenterol*, 18:4823-4854.

VILLANACCI, V.; ANTONELLI, E.; GEBOES, K.; CASELLA, G.; BASSOTTI, G. (2013) - *Histological healing in inflammatory bowel disease: still unfulfilled promise*. *World J of Gastroenterol*, 19:968-978.

II. ANEXOS

ANEXO I – GUIA DE ADMINISTRAÇÃO HUMIRA®

CANETA HUMIRA
10 PASSOS PARA UMA ADMINISTRAÇÃO BEM SUCEDEDIDA

1. Retire a Caneta Humira do frigorífico e coloque-a numa superfície limpa e plana.
2. Escolha um local para administração (coxas ou bantija).
3. Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool, em movimentos circulares.
4. Segure a Caneta Humira com a Tampa Cinzenta 1 virada para baixo. Com a outra mão, retire a Tampa Roxa 2 e deixe-a fora.
5. Retire a Tampa Roxa 2, expondo assim o botão ativador Roxo na parte superior. A Caneta Humira está agora pronta para ser utilizada.

CANETA HUMIRA®

Guia de Administração para doentes em tratamento com Humira



Nesta publicação, aprovado sob o nome de marca para a UE

AbbVie, Ltd.,
Kennedy Square, 11 Allwood Road, Abbott Park, IL 60014, USA
Tel.: +1 847 930 7000 | Fax: +1 847 930 7000
Site: www.abbvie.com ou www.abbvie.com/pt
© 2013 AbbVie. Todos os direitos reservados. Humira é uma marca de AbbVie.

Leia o folheto informativo incluído no embalagem de Humira antes de administrar o medicamento.

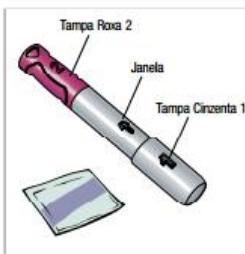
abbvie

CANETA HUMIRA ANTES DA ADMINISTRAÇÃO

As seguintes instruções explicam como fazer a administração de uma injeção de Humira usando a Caneta pré-cheia. Por favor, leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.

O doente não deve fazer a autoadministração até ter a certeza de que compreende como administrar o injetável. Após ter sido a devida formação, a injeção pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.

- Lave bem as mãos.
- Tire uma Caneta Humira do frigorífico.
- Não agite nem deixe cair a Caneta.
- Disponha os seguintes objetos numa superfície limpa e plana:
 - Uma Caneta Humira
 - Uma compressa embebida em álcool
- Verifique o prazo de validade da Caneta. Não utilize se o prazo de validade já tiver sido ultrapassado.
- Segure a Caneta com a Tampa Cinzenta 1 virada para cima. Examine a solução através das janelas, para certificar-se de que o líquido está limpo e incolor. Caso esteja turvo, com cor ou apresente flocos ou outras partículas, não deve ser usado.



CANETA HUMIRA ONDE FAZER A ADMINISTRAÇÃO

- Escolha um local para administração nas coxas ou na bantija (deve estar no mínimo a 3 cm do local da injeção anterior e afastado do umbigo).
- Não administre numa zona onde a pele esteja vermelha, com nódulos negros, dura ou ferida.
- Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool, em movimentos circulares. Não volte a tocar no local antes da administração do injetável.
- Segure a Caneta Humira com a Tampa Cinzenta 1 virada para baixo. Com a outra mão, retire a Tampa Roxa 2 e deixe-a fora.

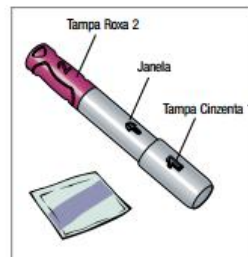


A Proteção Branca da Agulha estará agora visível.

NÃO TOQUE NA AGULHA que está no interior.

NÃO VOLTE A COLOCAR A TAMPA, pois isso poderá danificar a agulha no interior.

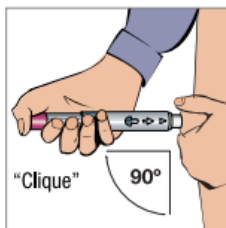
- Tire a Tampa Roxa 2, expondo assim o botão ativador Roxo, na parte superior. A Caneta Humira está agora pronta para ser utilizada. Não carregue no Botão Ativador Roxo até estar pronto para a administração, pois isso irá provocar a libertação do medicamento.



NÃO VOLTE A COLOCAR A TAMPA, pois isso poderá provocar a descarga da caneta.

CANETA HUMIRA ADMINISTRAÇÃO DO INJETÁVEL

- Com a mão, agarre suavemente uma prega de pele desinfetada, no local de administração, e segure com firmeza.
- Coloque a extremidade Branca da Caneta Humira num ângulo recto (90 graus) em relação à pele e de forma a poder ver a janela.
- Segurando a Caneta Humira, exerça uma pressão suave contra o local de administração (mantendo-a no lugar, sem mexer).
- Quando estiver preparado(a) para iniciar a administração, carregue no botão Ativador Roxo com o dedo indicador ou polegar. Irá então ouvir um clique aquando da libertação da agulha, e irá sentir uma pequena picada, à medida que a agulha vai penetrando na pele.
Atenção: o clique emite um som forte. Não afaste a caneta da prega.
- Continue a exercer pressão e mantenha firmemente a Caneta Humira no lugar durante cerca de 10 segundos, para garantir a administração completa.
Não retire a Caneta Humira durante a administração. Irá ver um indicador Amarelo aparecer na janela durante a administração. Esta estará concluída quando o indicador Amarelo deixar de se mover.
- Afaste a Caneta Humira do local da administração. A proteção Branca da Agulha irá tapar e trancar a agulha.
- Pode ver uma gota de sangue no local da injeção. Pode colocar um algodão ou uma gaze sobre o local da administração durante 10 segundos sem carregar ou estregar. Pode colocar um penso rápido.



CANETA HUMIRA ELIMINAÇÃO DO MATERIAL

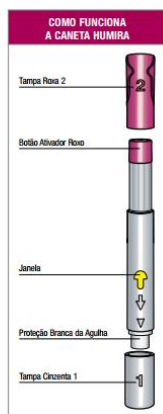
- Não volte a tapar a Caneta.
- Elimine a Caneta num recipiente especial.
- Mantenha o recipiente fora do alcance e da vista das crianças.
- Nunca deite as Canetas para o lixo doméstico.
- Use apenas uma Caneta para cada injeção.



CANETA HUMIRA

Leia com atenção este guia e certifique-se que não tem dúvidas sobre a administração do medicamento.

- **Tampa Rosa 2:** Ajuda a evitar que se carregue acidentalmente no Botão Ativador Roxo e evita a administração inadvertida de Humira (adalimumab). Não retire até ao momento da administração do injetável e eliminar depois de retirar.
- **Botão Ativador Roxo:** Carregue para soltar a mola que insere a agulha e dá início à administração.
- **Janela:** É preenchida com o indicador Amarelo durante o processo de administração do injetável. Saiba que a administração do injetável chegou ao fim quando o indicador Amarelo estiver totalmente visível e imóvel. Isto pode demorar até 10 segundos para completar a administração.
- **Proteção Branca da Agulha:** Tapa a agulha após a utilização da Caneta.
- **Tampa Círculo 1:** Protege a agulha antes da utilização da Caneta. Não retire até estar pronto para proceder à administração do injetável e eliminá-la de seguida.



CANETA HUMIRA 10 PASSOS PARA UMA ADMINISTRAÇÃO BEM SUCEDIDA

- ATENÇÃO**
Nunca voltar a recolocar as tampas mesmo que seja a administração para mais tarde.
6. Agarre suavemente uma prega de pele desinfetada e segure com firmeza.
 7. Coloque a extremidade branca da Caneta Humira num ângulo recto (90 graus) em relação à pele, de forma a ver a janela e exerça uma pressão suave contra a prega, mantendo a Caneta Humira no lugar, sem mexer e sem afastar da pele.
 8. Com o dedo indicador ou polegar, carregue no botão ativador Roxo para iniciar a administração. Irá ouvir um clique forte e o doente irá sentir uma pequena picada. Continue a exercer pressão e mantenha firmemente a Caneta Humira no lugar cerca de 10 segundos. A administração estará concluída quando o indicador Amarelo deixar de se mover.



Limpe o local de administração com algodão embebido em álcool. Se necessário coloque um penso rápido.

9. Afaste a Caneta Humira do local de administração.
10. Sem voltar a tapar a Caneta Humira, elimine-a num recipiente especial.



Adaptado de:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/F_J/Guia%20de%20Administracao%20de%20Humira%20em%20Caneta%20-%20Jan%202013.pdf
[Consult. 6 de Julho 2014]