

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

Artrite Reumatóide

Fisiopatologia e

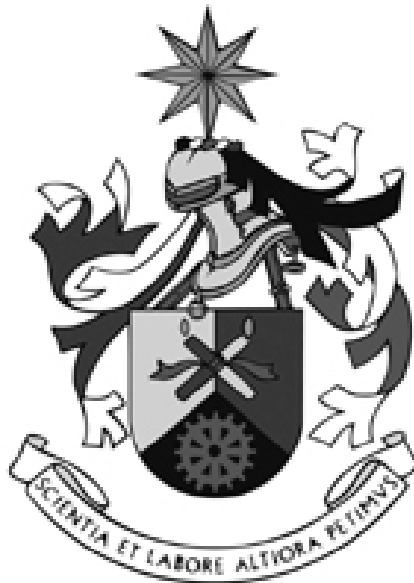
Terapêutica biológica

Catarina Mesias Rego

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Covilhã, Junho de 2010

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

Artrite Reumatóide:

Fisiopatologia e

Terapêutica biológica

Por:

Catarina Mesias Rego

Orientada por:

Dr.^a Margarida Alexandre Oliveira

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
Covilhã, Junho de 2010

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sobre a orientação científica da Dr.^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira, Directora de Serviço de Reumatologia do CHCB e Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Agradecimentos

À minha família,

pela ajuda preciosa, incentivo constante, apoio incondicional e pelos valores
que me transmitiram durante toda a vida.

À minha orientadora, a Dr.^a Margarida Oliveira,

pelo estímulo, partilha de saber e apoio dados na elaboração desta
dissertação, essenciais para a progressão deste trabalho.

A todas os amigos

que contribuíram para a concretização desta Dissertação de Mestrado

Muito obrigado por acreditarem sempre em mim.

Catarina Rego

**Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons
Porém, há os que lutam toda a vida
Esses são os imprescindíveis**

Bertold Brecht

Índice:

Resumo	7
Abstract	8
Siglas	9
Figuras	12
Tabelas.....	12
Capítulo I - O sistema Imunitário	
1.1 Importância da Imunologia	13
1.2 Células Mononucleares:	
1.2.1 Linfócitos T	15
1.2.1.1 Receptores de Antígenos dos Linfócitos T	16
1.2.1.2 Complexo Major de Histocompatibilidade	16
1.2.2 Linfócitos Th	18
1.2.3 Linfócitos Tc	19
1.2.4 Linfócitos Tregs	20
1.2.5 Linfócitos NK	20
1.2.6 Linfócitos B	21
1.2.7 Monócitos	22
1.2.8 Macrófagos	22
1.2.9 Células Dendríticas	23
1.3 Celulas Polimorfonucleares:	
1.3.1 Mastócitos	23
1.3.2 Neutrófilos	23
1.3.3 Eosinófilos	24
1.3.4 Basófilos	24

1.4 Regulação do Sistema Imunitário	25
Capítulo II - Fisiopatologia da Artrite Reumatóide	
2.1 Inflamação, Osteoclastogénese e Angiogénese	28
Capítulo III – Metrologia da Artrite Reumatóide	36
Capítulo IV – Fármacos Biotecnológicos	
4.1 Características da Terapia com Fármacos Biotecnológicos.....	39
4.2 Fármacos Biotecnológicos:	42
4.2.1 Antagonistas do TNF α	42
- Infliximab	42
- Etanercept	46
- Adalimumab	49
- Certolizumab	52
- Golimumab	55
4.2.2 Anti-IL-1: Anakinra	58
4.2.3 Anti-CTLA4: Abatacept	61
4.2.4 Anti-CD20: Rituximab	64
4.2.5 Anti-IL: Tocilizumab	68
4.3 Metotrexato – O “gold standard” dos DMARDs não Biológicos.	71
Capítulo V – Particularidades da Terapia Biotecnológica	
5.1 Infecções	74
5.2 Tuberculose.....	76
5.3 Neoplasias	78
Capítulo VI - Terapia Biotecnológica e Cirurgia	81
Capítulo VII Terapia biotecnológica na gravidez	84
Conclusão	89
Bibliografia	90

Resumo

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica sistémica, de causa desconhecida, associada a alterações imunológicas diversas.

As células do sistema imunológico são altamente específicas e cada tipo de célula exerce funções próprias, que concorrem para uma resposta imune efectiva e bem organizada. Estão envolvidas neste processo citocinas pró-inflamatórias, que medeiam a inflamação.

Apesar de ainda não estarem completamente clarificados todos os componentes relevantes da resposta inflamatória, os seus mecanismos de acção e as suas funções na patologia na Artrite Reumatóide, os dados disponíveis permitiram nos últimos 10 anos o desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores – os fármacos biotecnológicos.

São agentes anti-reumáticos modificadores da doença que actuam bloqueando citocinas específicas ou os seus receptores, envolvidos no processo imunológico.

Os fármacos biotecnológicos Infliximab, Etanercept e Adalimumab actuam antagonizando o Factor de Necrose Tumoral Alfa e o fármaco Anakinra antagoniza os receptores da interleucina 1. O Abatacept liga-se às moléculas CD80/CD86 bloqueando a activação das células T, o Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, existentes na superfície das células B e o Tocilizumab antagoniza as funções da interleucina 6.

Como são potentes imunossuppressores, existe o risco de surgirem ou de se agravarem infecções agudas ou crónicas ou de reactivar infecções latentes, com efeitos prejudiciais para o hospedeiro.

A utilização desta terapêutica obriga a cuidados permanentes na cirurgia e na gravidez.

Com este estudo pretende-se fazer uma revisão detalhada da fisiopatologia da artrite reumatóide, nomeadamente no que se refere aos mecanismos moleculares subjacentes e explicar o enquadramento das diferentes terapias com agentes biológicos modificadores da doença.

Adicionalmente pretende-se rever as indicações dos agentes biológicos nesta patologia, os critérios de monitorização do tratamento no que se refere à avaliação de eficácia e segurança e a sua utilização em casos particulares como a gravidez e cirurgias.

Palavras-chaves: Artrite Reumatóide, Sistema Imunitário, Fármacos Biotecnológicos, Imunossupressão, Citocinas pró-inflamatórias, Infecção, Cirurgia, Gravidez,

Abstract

The rheumatoid arthritis is a systemic disease inflammatory chronic, of unknown cause, associated with inflammatory immunological changes.

The cells of immunological system are highly specific and each type of cell performs its own functions that contribute to an effective immune response and well-organized. Are involved in this process pró inflammatory cytokines which mediate inflammation.

Though still not completely clarified all relevant components of the inflammatory response, their mechanisms of action and their role in the pathology of rheumatoid arthritis, the available data in the last 10 years have enabled the development of innovative therapeutic agents - biological agents

Agents modifying anti-rheumatic disease that act by blocking specific cytokines or their receptors involved in immunologic process.

The biological agents Infliximab, Etanercept and Adalimumab act by antagonizing the Tumor Necrosis Factor Alpha and drug Anakinra antagonizes receptor interleukin 1. The Abatacept binds to CD80/CD86 molecules blocking the activation of T cells, Rituximab is a monoclonal antibody anti-CD20 on the surface of B cells and Tocilizumab antagonizes the functions of interleukin 6.

Being potent immunosuppressants, exist the risk of arise or worsen acute or chronic infections or reactivated latent infections, with harmful effects to the host.

The use of that therapy creates particularities in surgery and pregnancy.

With this study we intend to do a detailed review of the pathophysiology of rheumatoid arthritis, particularly in relation to adjacent molecular mechanisms and explain the environment of different treatments with biological disease-modifying agents.

Additionally we intend to review the particulars of biological agents in this disease, the criteria for monitoring of treatment with regard to the evaluation of efficacy and safety and their use in special cases such as pregnancy and surgery.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Immune System, Biological Therapy, Immunosuppression, Pró Inflammatory cytokines, Infection, Surgery, Pregnancy.

Siglas

ACR – American College of Rheumatology

ADAMTS – Desintegrina-metaloprotease com um domínio idêntico à Trombospondina

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatório não Esteróide

Anti - TNF α – Antagonistas do TNF α

APC – Célula Apresentadora de Antígenos

AR – Artrite Reumatóide

ARN – Ácido Ribonucleico

ARNm – Ácido Ribonucleico Mensageiro

ATTRACT – Anti-TNF α -Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy

BCR – Receptor das Células B

BSR - Sociedade Britânica de Reumatologia

Bf – Factor B da Properdina

CDP – Centros de Diagnóstico Pneumológico

CD40L – Ligando da Molécula CD40

CH1, CH2 e CH3 – Regiões constantes da Cadeia Pesada da Imunoglobulina

CTLA4 – Linfócito T Citotóxico associado ao Antígeno-4

DAS – Disease Activity Score

DMARDs – Agentes Anti-Reumáticos Modificadores da Doença

Domínio V_H–Domínio N Terminal Variável da Cadeia Pesada da Imunoglobulina

Domínio VL – Domínio N terminal Variável da Cadeia Leve da Imunoglobulina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

Fc – Fragmento Cristalizável

FDA – Food and Drug Administration

Fragmento Fab–Fragmento de Ligação ao Antígeno(Fragment antigen binding)

GM-CSF – Factor Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

HAQ – Health Assessment Questionnaire

H₂O₂ – Peróxido de Oxigénio

ICAMs – Molécula de Adesão Intercelular 1

IFN – Interferão

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

IL-1R1 – Receptor do Tipo 1 da Interleucina 1

Linfócitos NK – Linfócitos Natural Killer

Linfócitos Tc – Linfócitos T Citotóxicos

Linfócitos Th – Linfócitos T Helper

Linfócitos Tregs/Ts – Linfócitos T Reguladores/Supressores

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade

MMPs – Metaloproteinases da Matriz

MMP-1 – Metaloproteinase da Membrana Tipo 1

MMP-3 – Metaloproteinase da Membrana Tipo 3

MTX – Metotrexato

M-CSF – Factor Estimulador de Colónias de Granulócitos

OPG – Osteoprotegerina

OSCAR – Receptor Associado ao Osteoclasto

O₂ – Oxigénio

PCR – Proteína C Reactiva

PEG – Polietileno Glicol

PGI₂ – Prostaciclina I₂

p55, TNFR1 ou CD120a – Receptor de TNF α de 55 Kilodaltons

p75, TNFR2 ou CD120b – Receptor de TNF α de 75 Kilodaltons

RANK – Receptor Ativador do Factor Nuclear KappaB

RANKL – Ligando do Receptor Ativador do Factor Nuclear Kappa B

SER – Sociedade Espanhola de Reumatologia

SP – Serviços de Pneumologia

SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Sqrt – Raiz Quadrada

SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia

TB – Tuberculose

TCR – Receptor das Células T

TNF – Factor de Necrose Tumoral

VCAM-1 – Molécula de Adesão da Célula Vascul-1

VEGF – Factor de Crescimento Endotelial Vascul-1

VS – Velocidade de Sedimentação Eritrocitária

Figuras

Fig 1 – Modelo da Hematopoiese	14
Fig. 2 – Dupla Estimulação na Activação dos Linfócitos T.....	21
Fig. 3 – Processo Inflamatório com Formação de Pannus	28
Fig. 4 – Invasão e Destruição do Osso pela Inflamação Sinovial	29
Fig. 5 – Fisiopatologia da AR	35
Fig. 6 – Calculadora DAS-28	37
Fig 7 – Modelo da Estrutura Molecular de Infliximab	42
Fig 8 – Modelo da Estrutura Molecular de Etanercept	46
Fig 9 – Modelo da Estrutura Molecular de Adalimumab	49
Fig 10 – Modelo da Estrutura Molecular de Certolizumab	52
Fig. 11 – Modelo da Estrutura Molecular de Golimumab.....	55
Fig 12 – Alvo Molecular de Anakinra na Cascata Inflamatória	58
Fig 13 – Alvo Molecular de Abatacept na Cascata Inflamatória	61
Fig 14 – Alvo Molecular de Rituximab na Cascata Inflamatória	64
Fig 15 – Alvo Molecular de Tocilizumab na Cascata Inflamatória	67

Tabelas

Tabela 1 – Citocinas e suas Funções no Processo Inflamatório	14
--	----

CAPÍTULO I - O Sistema Imunitário

1.1 Importância da Imunologia

O sistema imunológico, elemento fundamental na defesa do corpo humano, é constituído por uma grande variedade de células, por múltiplos factores solúveis, como citocinas e seus receptores, e por tecido linfóide, com especificidades e organização próprias. Todos estes componentes concorrem para uma resposta imunológica efectiva e bem organizada, que visa defender o organismo da agressão externa e preservar o seu equilíbrio funcional.

O tecido linfóide é a base da constituição dos nódulos linfáticos, que se localizam em diversos pontos anatómicos e é parte constituinte do parênquima de certos órgãos, como as amígdalas, o timo e o baço.

Diversos órgãos como os pulmões, o fígado e o cérebro exercem também papel preponderante na resposta imunológica, por apresentarem uma grande quantidade de macrófagos fundamentais na resposta imunológica. ⁽¹⁻³⁾

As células do sistema imunitário são altamente específicas e cada tipo de célula exerce funções próprias. As respostas imunológicas são essencialmente mediadas por leucócitos. No indivíduo adulto existem, em média, entre 5000 a 10000 leucócitos por milímetro cúbico, no sangue periférico. Derivam de precursores existentes na medula óssea e o processo de formação de células sanguíneas a partir de células estaminais é designado por hematopoiese. (Fig1)

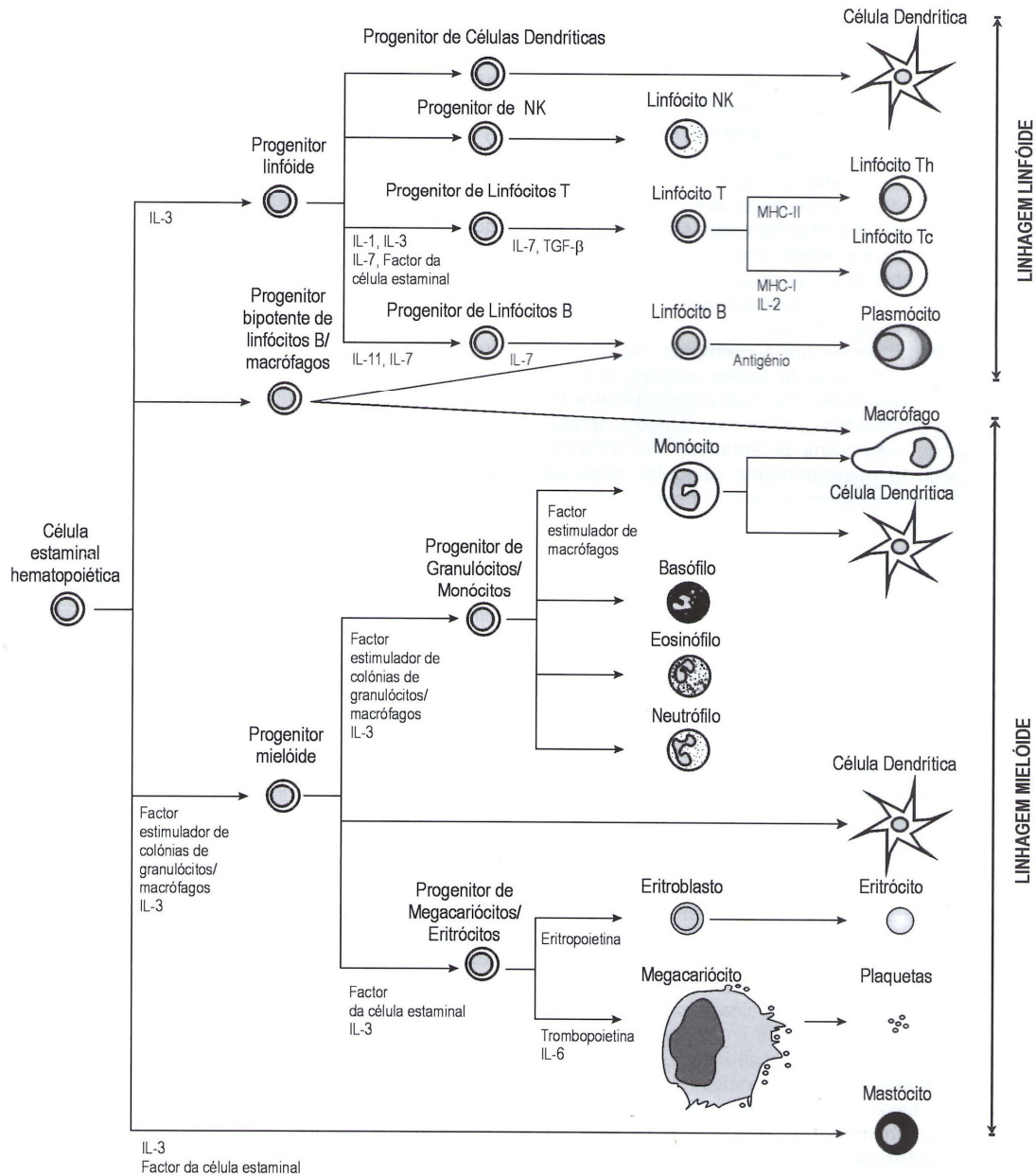


Fig 1 – Modelo da hematopoiese
 Fonte: pag 21de. Arosa F.A. Cardoso EM., Pacheco F.C., Fundamentos da Imunologia 2005 Lidel - Edições Técnicas Lda. 2007

Assim, a hematopoiese, é o processo de formação, de desenvolvimento e de maturação dos elementos sanguíneos, a partir de um precursor celular comum e indiferenciado, conhecido como célula estaminal hematopoética pluripotente, ou stem-cell. A célula estaminal tem a capacidade de se dividir e

diferenciar em células mãe monopotenciais, que irão gerar uma linhagem de células sanguíneas (linhagem linfóide e mielóide).

Distinguem-se dois tipos de leucócitos: mononucleares ou agranulócitos (linfócitos e monócitos) e polimorfonucleares ou granulócitos que, de acordo com as características dos seus grânulos, podem dividir-se em três classes: basófilos, eosinófilos e neutrófilos.

1.2 Células Mononucleares:

1.2.1 Linfócitos T

Os linfócitos desempenham um papel de extrema importância na resposta imunológica, pela especificidade que lhe conferem. Representam 20-30% dos leucócitos. A alteração desta relação percentual pode ocorrer em diversas situações patológicas, como infecções agudas ou crônicas, neoplasias, entre outras. Histologicamente, os linfócitos em repouso são pequenas células com núcleos densamente corados, devido à presença de cromatina condensada e ao escasso citoplasma e mitocôndrias. Perante determinados estímulos sofrem activação, diferenciando-se em linfócitos T, linfócitos B ou linfócitos NK.

Os linfócitos T são as principais células intervenientes na imunidade celular. Reconhecem e interagem com uma ampla variedade de antigénios específicos, mediante receptores próprios, os TCR (Receptor das células T), que estão à sua superfície.

1.2.1.1 Receptores de Antígenos dos Linfócitos T

Os TCR são glicoproteínas heterodiméricas ligadas por pontes dissulfídicas, localizados na superfície das células T. Estes receptores reconhecem os antígenos após o seu processamento, e a sua apresentação é efectuada pelas Células Apresentadoras de Antígeno (APC), a saber, linfócitos, monócitos/macrófagos e células dendríticas, que conseqüentemente, levam à activação da célula T. Para as células T reconhecerem o antígeno, as APC têm de expressar moléculas do complexo major de histocompatibilidade – MHC-II. ^(1,2)

1.2.1.2 Complexo Major de Histocompatibilidade

O complexo major de histocompatibilidade (MHC) é um conjunto complexo de genes, altamente polimórficos, que codificam glicoproteínas, envolvidas na apresentação de moléculas antigénicas aos linfócitos T. Corresponde a uma grande região cromossómica, com locus situado no braço curto do cromossoma 6 (6p). É responsável pelo desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico.

São denominados antígenos leucocitários humanos (HLA) ou moléculas do complexo major de histocompatibilidade, as proteínas codificados pelo MHC. Funcionam como receptores envolvidos na comunicação entre as células presentes no nosso organismo e os linfócitos T. Dividem-se em duas classes:

- classe I – HLA-A; HLA-B; HLA-C

- classe II – HLA-DR; HLA-DQ; HLA-DP

Os antígenos HLA de classe I expressam-se praticamente em todas as membranas plasmáticas das células nucleadas do organismo. São especificamente reconhecidas pelos receptores das células T CD8⁺ e por receptores NK

A expressão dos antígenos HLA de classe II é muito mais restrita. Expressam-se apenas nalgumas células, nomeadamente nos linfócitos B, monócitos/macrófagos e células dendríticas, que são as denominadas células apresentadoras de antígenos (APCs). Os antígenos HLA II são reconhecidos essencialmente pelos linfócitos T CD4⁺.

Na sequência de uma agressão antigénica inicial, as células APC, possuidoras de moléculas MHC das classes I e II na superfície celular, fagocitam o antígeno e apresentam os determinantes antigénicos estranhos e previamente processados às células da linhagem linfóide. Após o reconhecimento do antígeno estranho, os linfócitos B iniciam um processo de proliferação e de produção de anticorpos específicos pelas células B, regulado pelos linfócitos T helper e Treguladores, com o objectivo de eliminar o antígeno agressor.

Os linfócitos T citotóxicos, que exprimem a molécula CD8⁺ na sua membrana, não possuem receptores para as moléculas da classe II, apenas são eficazes na sua função de lise celular quando reconhecem o antígeno apresentado na presença de moléculas da classe I

Assim, a principal função dos genes do MHC consiste na codificação de moléculas de natureza glicoproteica que se exprimem na superfície celular e que actuam n resposta imune como elementos de reconhecimento intercelular.

Desta forma, é possível iniciar uma activação eficiente e específica do sistema imunológico, em resposta a alterações diversas do organismo. ⁽¹⁻³⁾

Distinguem-se morfológicamente e funcionalmente diversos subtipos de linfócitos T. ⁽¹⁻⁴⁾.

1.2.2 Linfócitos Th

Os linfócitos T auxiliares (**Th-Helper**) ajudam outras células a desempenhar as suas funções. São activados directamente por uma célula apresentadora de antigénio (APC), a saber, as células B, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas. Depois da activação, os linfócitos Th podem estar envolvidos na diferenciação de linfócitos B, com subsequente produção de anticorpos. Também têm um papel preponderante na activação de macrófagos, estimulando as suas actividades microbidas e a destruição de parasitas intracelulares, e são responsáveis pelo crescimento e diferenciação dos linfócitos T citotóxicos.

Na superfície da sua membrana, os linfócitos Th expressam o receptor CD4+. Após a sua activação por antígenos reconhecidos por moléculas de MHC-II, os linfócitos TCD4+ naives diferenciam-se numa de duas subpopulações: linfócitos Th1 ou Th2, que diferem fundamentalmente na produção de citocinas que induzem e que vão determinar a sua função.

Os linfócitos Th1 produzem IFN γ (IFN - Interferão), IL2 (IL - Interleucina), TNF- α e TNF- β (TNF - Factor de Necrose Tumoral) e são essenciais no estabelecimento de respostas imunes celulares. Estão envolvidas principalmente na defesa contra patógenos intracelulares.

Os linfócitos Th2 produzem IL4, IL5, IL9, IL10 e IL13, algumas das quais responsáveis pela indução dos linfócitos B a proliferar e a diferenciar-se em plasmócitos, produtores de imunoglobolinas. Favorecem o desenvolvimento da resposta imune humoral e activam defesas contra patógenos extracelulares. Estão envolvidos em processos alérgicos e em infecções por helmintas. ^(1,4)

1.2.3 Linfócitos Tc

Os linfócitos T citotóxicos (**Tc**) têm funções efectoras mais directas, como a destruição de células infectadas por vírus e células neoplásicas. Expressam o receptor CD8+.

A sua formação e activação dependem da exposição prévia ao antigénio, que tem de ser apresentado pelas APCs, depende também dos linfócitos Th e da interacção deste com o receptor CD40 das células dendríticas.

Exercem os seus efeitos produzindo e secretando grânulos líticos, que contêm as enzimas perforina e granzima.

Além da função major deste tipo de células, a eliminação de células alvo, os linfócitos Tc também participam noutros mecanismos de defesa do organismo, nomeadamente através da produção de citocinas, entre as quais o IFN γ . O IFN γ tem a capacidade de inibir directamente a replicação viral, de activar macrófagos aumentando a sua capacidade citotóxica e de

apresentadora de antígenos e pode ainda induzir a síntese de moléculas de MHC1 assim como de outras proteínas envolvidas na exposição de antígenos.⁽¹⁾

1.2.4 Os Linfócitos Tregs

Os linfócitos T reguladores/supressores (**Tregs/Ts**) parecem desempenhar um papel central na regulação da resposta imune, tendo a capacidade de suprimir respostas imunológicas específicas. Estão envolvidos na tolerância imunológica, impedindo a auto-reactividade. Induzem anergia e supressão de células T activadas, de monócitos e de outras células, que levariam à inflamação, em doenças inflamatórias imuno-mediadas. Podem expressar a molécula CD4+ ou CD8+ na sua membrana.⁽⁵⁾

1.2.5 Linfócitos NK

Os Linfócitos Natural Killer (**NK**) têm a característica de conseguir, espontaneamente, reconhecer e destruir células aberrantes e produzir rapidamente factores solúveis com efeitos microbicidas ou de activação de outras células do sistema imunológico. Contêm grânulos citotóxicos no interior das quais há enzimas, perforinas e granzimas, que lisam as células alvo e libertam várias citocinas como por exemplo IFN γ , interleucina 2 (IL2) e factor de necrose tumoral alfa (TNF α), que aumentam a sua toxicidade. Não necessitam, ao contrário das células Tc, de uma activação após exposição prévia para serem activadas. São citotóxicas principalmente para as células tumorais e células autólogas infectadas por vírus, importantes nos mecanismos de resistência às infecções.⁽¹⁾

1.2.6 Linfócitos B

Os **linfócitos B** são as principais células responsáveis pela imunidade humoral.

Expressam na sua membrana plasmática um receptor típico: o receptor das células B (BCR). Integrado neste receptor está uma proteína, com a estrutura de imunoglobulina, que reconhece e se liga a determinantes moleculares nativos, os antígenos. A interação do antígeno com o BCR induz uma resposta humoral. Esta resposta humoral traduz-se numa produção de anticorpos específicos para o antígeno reconhecido e também numa resposta celular T CD4+, que reconhece péptidos associados às moléculas MHC.

É necessário haver interação de moléculas CD40, presentes nos linfócitos B, com o seu ligando presente nos linfócitos T CD4+, CD40L, e simultaneamente uma segunda interação, entre a molécula co-estimuladora CD80/CD86 nos linfócitos (ex. macrófago) com o CD28 e o ligando presente nos linfócitos T CD4+, conforme

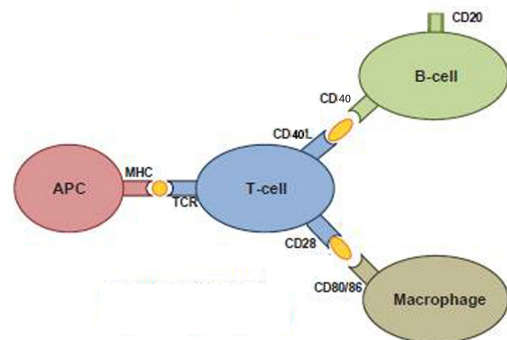


Figura 2 – Dupla estimulação na activação dos linfócitos T
Adaptada de: Kukar M. et al, Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics: Targets and Therapy*. Out 2009, pp. 3 443–457

representado na figura 2. As moléculas CD80 e CD86 só se expressam em APCs, como os macrófagos, que estejam activados.

Sem esta dupla estimulação, não ocorre activação dos linfócitos T. Assim, a apresentação de antígenos pelos linfócitos B é feita de forma específica e

estritamente controlada. Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, tarefa principalmente atribuída aos plasmócitos, células agranulócitas, com aspecto ovóide, que não são mais que a diferenciação dos linfócitos B activados. Os anticorpos, quando ligados aos antigénios, sinalizam-nos para destruição por outras células do sistema imunológico. ⁽¹⁻⁵⁾

1.2.7 Monócitos

Os **monócitos** circulam temporariamente na corrente sanguínea. Têm uma semi-vida de apenas algumas horas. Quando alcançam os tecidos diferenciam-se em **macrófagos** ou **células dendríticas**, células com diferentes características e funções. ⁽¹⁾

1.2.8 Macrófago

Os **macrófagos** têm uma grande capacidade fagocítica e elevado número de lisossomas contendo enzimas hidrolíticas. Têm compartimentos ácidos ou fagolisossomas e conseguem internalizar uma grande variedade de antigénios, destruindo assim os patogénios fagocitados. Têm um importante papel na apresentação de antigénios aos linfócitos, pertencendo, por isso, ao grupo das células APC. A activação dos macrófagos depende de vários estímulos, como por exemplo, do IFN γ ou outros factores solúveis. Por sua vez, os macrófagos activados segregam estimuladores da imunidade específica, citocinas e factores de crescimento. Os macrófagos teciduais podem sobreviver durante anos e até mesmo durante toda a vida do indivíduo. ^(1,2)

1.2.9 Células Dendríticas

As **células dendríticas**, como o próprio nome indica, tem uma forma dendrítica ou estrelada. Na forma imatura, estão especializadas na apresentação de antígenos aos linfócitos T, tanto CD4+ como CD8+. São células APC profissionais que têm a capacidade de endocitar e processar qualquer tipo de antígeno e de o apresentar na presença de moléculas do MHC-II. Tornam-se maduras em resposta a uma variedade de estímulos e expressam essencialmente moléculas de MHC-II. Têm diminuta capacidade de endocitose. Mas possuem a capacidade de fagocitar e processar microrganismos, assim como de produzir óxido nítrico, composto que tem propriedades microbidas ⁽¹⁾

1.3 Células Polimorfonucleares

1.3.1 Mastócitos

Os **mastócitos** são fundamentalmente células efectoras nas respostas alérgicas (de hipersensibilidade). Os que residem nos tecidos têm também a capacidade de fagocitar microrganismos invasores e de produzir grandes quantidades de mediadores inflamatórios (ex. TNF α) ⁽¹⁾

1.3.2 Neutrófilos

Os **neutrófilos**, tal como os macrófagos e os monócitos, são células fagocíticas. São os fagócitos mais abundantes no sangue. Os neutrófilos são as primeiras células a migrarem do sangue periférico para o local da inflamação. Aí fagocitam e eliminam os agentes patogénicos, através de mecanismos microbidas. São capazes de destruir microrganismos

intracelulares e extracelulares, utilizando derivados do oxigénio, nitrogénio reactivo, além de usarem várias proteínas e péptidos microbicidas que estão armazenados nos grânulos. Esse tipo de células fagocítica tem um tempo de semi-vida curto: cerca de 24 a 48h. ⁽¹⁾

1.3.3 Eosinófilos

Os **eosinófilos** são responsáveis pela produção de uma série de citocinas e mediadores lipídicos intervenientes no processo inflamatório, como o factor activador das plaquetas, as prostaglandinas, tromboxanos e os leucotrienos. Actuam libertando o conteúdo dos grânulos para o meio extracelular. Esses grânulos contêm proteínas catiónicas, com potencial tóxico principalmente contra parasitas, como os helmintas. Têm uma fraca capacidade fagocítica. ^(1,2)

1.3.4 Basófilos

Os **basófilos** são os leucócitos circulantes encontrados em menor número no sangue periférico, corresponde a 0-1%, do total dos leucócitos.

Estas células estão envolvidas em respostas alérgicas libertando substâncias farmacologicamente activas, como a heparina e a histamina, quando activados por estímulos específicos. Esses estímulos podem ser anafilotoxinas (complementos C3a, C4a e C5a) ou complexos Imunoglobulina (Ig) E-antigénio. Em resposta à sua activação ocorre desgranulação e libertação de histamina pelos basófilos com posterior síntese e libertação de derivados do ácido araquidónico (leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas). ^(1,2)

1.4 Regulação do Sistema Imunitário

São vários os mediadores que participam nos mecanismos de regulação da resposta imunológica. Uma resposta imunológica eficiente é o resultado final de variadas interacções, nomeadamente entre o antigénio e as células imuno-competentes e destas entre si.

No quadro 1 estão representadas algumas das principais citocinas e quimiocinas importantes na génese, na mediação e no desenvolvimento do processo inflamatório, e algumas das suas funções:

Tabela 1 – Citocinas e suas funções no processo inflamatório

(Adaptado de Roitt I, et al. Fundamentos de Imunologia, Editora Guanabara koogan 10ª edição 2004)

CITOCINA	FUNÇÃO EFECTORA
IL-1 α e IL-1 β	Co-estimulação na activação de células T, por aumentar a produção de citocinas Estimulação da proliferação e da maturação das células B Citotoxicidade de células NK Febre
IL-2	Indução da proliferação de células T e B activadas Estimulação da citotoxicidade das células NK Expansão clonal dos linfócitos Tc
IL-6	Diferenciação da linha mielóide, das células pluripotentes e das células B em células plasmáticas Proliferação das células T Resposta de fase aguda do fígado Febre
TNF- α	Libertação de prostaglandinas Activação de macrófagos Indução de moléculas de adesão ICAM-1 nas células endoteliais Activação de neutrófilos e da sua ligação ao endotélio Resposta da fase aguda do fígado Febre
TNF- β	Indução de genes inflamatórios e de genes envolvidos na neogénese do tecido linfóide Activação das células NK, e da sua actividade anti-tumoral
IFN- α e IFN- β	Activação de macrófagos Indução da citotoxicidade dos linfócitos NK
IFN γ	Inibição da replicação viral, activação e recrutamento de macrófagos

IL-12	Indução da proliferação a produção de IFN- γ pelas células Th Estimulação da citotoxicidade das células NK e T CD8+
IL-8	Quimiotaxia dos neutrófilos Promoção da aderência dos neutrófilos às células endoteliais e desgranulação dos neutrófilos
IL-10	Inibição da apresentação dos antígenos pelos macrófagos Diminuição da expressão das moléculas de MHC-II

Estas moléculas intervêm principalmente na sinalização intercelular.

Têm grande pleiotropismo, pois actuam sobre diferentes tipos de células, induzindo múltiplas funções não relacionadas.

Se é certo que por vezes têm efeitos sobreponíveis e sinergismo de acção, também pode acontecer terem acção antagónica e o efeito de algumas destas moléculas serem bloqueadas pelo efeito de outras. É típico actuarem em cascata.

Além destas citocinas e quimiocinas, em toda a cascata inflamatória são também sintetizadas outras moléculas de enorme importância biológica que consolidam o processo inflamatório, com o objectivo de localizar³, limitar e neutralizar o agente agressor, tais como:

- Enzimas hidrolíticas – hialuronidase, colagenase, fosfatases, lipases, etc
- Factores estimuladores da diferenciação e colonização celular (ex. GM-CSF – factor estimulador de colónias granulócitos e macrófagos; VEGF - factor de crescimento endotelial vascular)
- Várias proteínas plasmáticas e factores de coagulação
- Componentes do sistema do complemento
- Compostos de oxigénio reactivos (H₂O₂; O₂)
- Metabolitos de ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos) ^(1,2)

Os linfócitos T requerem a apresentação do antigénio por células que expressem moléculas de HLA para o reconhecer. Para serem activadas, e consequentemente originarem proliferação celular e produção de citocinas, os linfócitos T necessitam de dois sinais. O primeiro sinal é mediado pelo complexo trimolecular: APC, MHC e o receptor de células T. O segundo sinal é mediado por moléculas co-estimuladoras, que são pares de ligandos das APC com os seus respectivos receptores nas células T, nomeadamente B7 com CD28 e o B7-1 ou CD80 com o B7-2 ou CD86.

Os mecanismos de reconhecimento e de activação dos linfócitos B fazem-se directamente através do contacto dos seus receptores – BCR- com os antigénios, sem necessidade da cooperação entre uma APC com o MHC.

O estabelecimento de associações entre moléculas codificadas por genes do sistema HLA e doenças reumáticas resultou de investigações efectuadas nas respostas imunológicas desencadeadas contra uma variedade de estímulos antigénicos, que se revelou serem geneticamente determinadas e envolverem genes localizados no MHC. Apesar de se conhecer este factor genético, não pode ser exclusivamente implicado no desencadear do estado patológico, pois existem outros factores genéticos e também factores ambientais, obscuros, que participam de modo decisivo na indução de um estado de maior susceptibilidade a determinadas doenças, nomeadamente, a Artrite Reumatóide (AR) ⁽⁴⁾

CAPÍTULO II Fisiopatologia da Artrite Reumatóide

2.1 Inflamação, Osteoclastogênese e Angiogênese

A artrite reumatóide é uma doença sistêmica, de causa desconhecida, associada a alterações inflamatórias no tecido conjuntivo. Tem manifestações típicas, como dor e tumefacção das articulações e manifestações relacionadas com diversas outras patologias, como por exemplo as associadas a alterações cardiovasculares.

Subjacente ao processo inflamatório que ocorre tipicamente na AR está a migração de células sanguíneas e de mediadores inflamatórios para o interior das articulações, resultando em hiperplasia sinovial e das células linfóides.

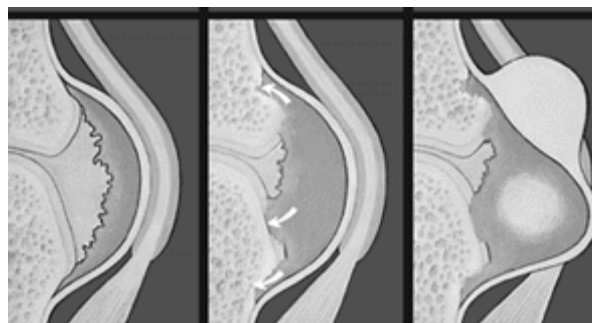


Fig. 3 – Processo inflamatório com formação de pannus Adaptado de http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2854

“*Pannus*” é a designação do tecido inflamatório neoformado, a partir da membrana sinovial de uma articulação. Esse tecido vai crescer sobre a cartilagem articular, revestindo-a e ligando-se a ela de tal forma que não é possível ser destacada.

A invasão da cartilagem pelo *pannus* leva á degradação do colagénio tipo II por metaloproteinases da matriz (MMPs), e por outras enzimas produzidas por células sinoviais e condrócitos quando estimulados por citocinas, como TNF α , IL1, IL6, IL 17 e oncostatina. As metaloproteinases da membrana tipo 1 (MMP-1) são proteinases chave que medeiam a acção do *pannus* na

cartilagem. Além do colagénio tipo II, o proteoglicano agrecan é outro importante componente da cartilagem. Este proteoglicano confere à cartilagem propriedades de resistência à compressão, mantendo as moléculas de água nos tecidos. Na AR, há diminuição do agrecan na cartilagem, devido á acção de agrecanases, pertencentes à família das metaloproteinases ADAMTS (Desintegrina-metaloproteases com um domínio idêntico à trombospondina) ⁽⁶⁾

Além da invasão de toda a articulação, o *pannus* também invade outros tecidos, como ligamentos, tendões e osso.

As erosões ósseas são um processo irreversível que ocorre precocemente na AR. Nesta doença, o equilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas está alterado, com aumento da reabsorção. Esta é mediada pelos osteoclastos, células multinucleadas, que existem em grande quantidade no *pannus sinovial* da articulação afectada. ^(5,7-9)

A maturação e a proliferação dos precursores dos osteoclastos, assim como sua formação, activação e sobrevivência, dependem muito do M-CSF (Factor Estimulador de Colônias de Granulócitos) e RANKL (Ligando

do receptor activador do Factor Nuclear - kappa B)

O RANKL é uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que, ao ligar-se ao Receptor Activador do Factor Nuclear Kappa B (RANK), existente nos precursores dos osteoclastos, vai estimular a sua diferenciação em

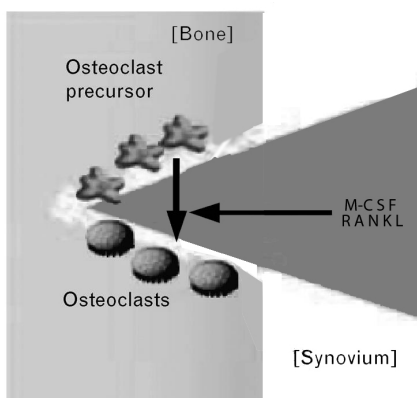


Fig. 4 –Invasão e destruição do osso pela inflamação sinovial
Adaptado de Sato K. et al. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology, Curr Opin Rheumatol. 2006, 18:419–426

osteoclastos maduros. ^(5,7-9)

Os efeitos osteoclastogénicos de RANKL são reforçados pelo TNF α , IL1, IL6, IL17 e inibidos por IFN γ e IL4. ⁽⁷⁾ O TNF α é o mais potente estimulador da diferenciação dos osteoclastos. ⁽⁸⁾

Em pacientes com AR, o RANKL, além de ser produzido pelos osteoblastos, é produzido por células T activadas e por células sinoviais, estimulando assim a maturação dos osteoclastos e aumentando as erosões ósseas.

A interacção de RANKL nos osteoblastos com o seu receptor RANK nos osteoclastos é antagonizada pela osteoprotegerina (OPG). A OPG é um receptor extracelular, com afinidade para RANKL, que previne a interacção deste último com o receptor RANK. Desta forma a OPG é um modelador da diferenciação dos osteoclastos. ⁽⁸⁾

Na AR, a razão RANKL:OPG está aumentada. ⁽⁵⁾

O OSCAR (receptor associado ao osteoclasto) é também uma molécula chave na osteoclastogénese. Actua co-estimulando a actividade dos osteoclastos. Tipicamente, a expressão de OSCAR está aumentado em pacientes com AR. ⁽⁹⁾

A formação de novos vasos sanguíneos – angiogénese - é essencial no processo de proliferação da sinovial e a subsequente formação de *pannus*.

Estes novos vasos sanguíneos acompanham a hipertrofia sinovial e permitem o afluxo de células inflamatórias ao interior da articulação, facilitando a progressão do processo inflamatório. ⁽⁵⁾

As células endoteliais formam a camada de revestimento interna dos vasos, tromborresistente e semipermeável, que separa o sangue dos tecidos

subendoteliais. É responsável pelas trocas entre o sangue, a parede dos vasos e o interstício dos diferentes órgãos e tecidos. As células endoteliais estão intimamente justapostas. Através de estímulos farmacológicos e hemodinâmicos, as junções entre elas podem enfraquecer, permitindo a passagem de grandes moléculas.

O factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) é a citocina predominante que regula a formação dos novos vasos sanguíneos, a partir das células endoteliais.⁽⁵⁾

As células endoteliais assumem várias funções: síntese de diversas substâncias, como prostaciclina (PGI_2), activadores do factor VII, factor de Von Willebrand, endotelina. Sintetizam também várias enzimas que participam em importantes reacções anabólicas e catabólicas, como oxirredutases, hidrolases, adenilciclases, decarboxilases, monoaminoxidase e colinesterase e apresentam receptores para numerosos agentes vasoactivos, como noradrenalina, acetilcolina, 5-hídrotriptamina, propranolol, angiotensina II e histamina. Outras funções das células endoteliais incluem a manutenção da tromborresistência da interface sangue-parede vascular, a inibição da aderência de plaquetas e leucócitos e a inibição da activação intrínseca e extrínseca do sistema de coagulação.^(3,4)

Quando estimuladas, as células endoteliais sintetizam e expressam na sua membrana várias "adesinas" ou moléculas de adesão. São responsáveis pela comunicação entre as células, ou entre estas e componentes da matriz extracelular, desempenhando um papel fundamental na adesão de leucócitos à parede vascular. Assim, factores estimuladores como a IL1, o $TNF\alpha$, linfotoxinas, endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos) estimulam o

endotélio a expressar adesinas. As proteínas desta família mais relevantes para o processo inflamatório reumatóide são as VCAM-1 (molécula de adesão da célula vascular-1), expressas no endotélio activado por citocinas e nas células do revestimento sinovial; e as ICAMs (molécula de adesão intercelular - 1) expressas nos linfócitos, células endoteliais e fibroblastos. Estas moléculas favorecem a adesão de leucócitos do sangue periférico ao endotélio. ⁽¹³⁾

Associadas à inflamação e proliferação da membrana sinovial estão as citocinas pró inflamatórias, nomeadamente a IL1, o TNF α , o GM-CSF, a IL6 e a IL8 em detrimento das anti inflamatórias, designadamente a IL4, a IL13 e a IL10, promovendo o processo inflamatório e a destruição articular e tecidual.

Estas citocinas são o produto principal da activação celular dos linfócitos, monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais. ^(3,4)

O factor de necrose tumoral – TNF, é uma citocina pleiotrópica, que desempenha um papel central na rede de citocinas pró-inflamatórias. ^(5,10)

O TNF é uma citocina produzida por diversos tipos de células imunes e não imunes, incluindo macrófagos, células T, mastócitos, granulócitos, células NK, fibroblastos, neurónios, queratinócitos e células musculares lisas ⁽⁵⁾

Distinguem-se dois subtipos: TNF α e TNF β , que exibem divergências a nível molecular e biológico, repercutindo-se essas diferenças nas suas funções.

O TNF α é uma importante citocina, com funções imuno-reguladoras. Pode ligar-se a dois receptores: p55 - proteína de 55 kilodaltons (TNFR1 ou CD120a) e p75 – proteína de 75 kilodaltons (TNFR2 ou CD120b). ⁽¹⁰⁾ O receptor p55 é expresso em praticamente todos os tipos de células, excepto eritrócitos,

enquanto o receptor p75 é preferencialmente expresso em células endoteliais e hematopoiéticas.⁽⁵⁾

As suas funções incluem a produção de outras citocinas, a activação e proliferação celular, resposta de defesa à lesão local, estimulação da formação de granulomas e mediação da inflamação, imunidade, angiogénese, e degradação da matriz extracelular. Tem a capacidade de promover a proliferação de células T, ou de induzir a sua apoptose, dependendo do estímulo recebido. Pode levar à extinção de respostas imunes por indução da morte celular programada, a apoptose. A citocina TNF α está também envolvida na perda de peso, nos picos febris, na resposta anti-tumoral e anti-viral.

O TNF α actua também nas células endoteliais, propiciando a acumulação de células efectoras, com acção fagocítica.^(5,11)

Outra característica do TNF α parece ser a inibição da função supressora das células Tregs. As células Tregs suprimem respostas imunológicas específicas, participam na tolerância imunológica, impedindo a auto-reactividade, induzem anergia e supressão principalmente de células T activadas e de monócitos, que levariam à inflamação em doenças inflamatórias imuno-mediadas. A redução desta supressão resulta num aumento da inflamação, verificada na AR.⁽⁵⁾

Os macrófagos activados são a principal fonte de TNF α , no entanto também pode ser sintetizado por outras células do sistema imunológico, como linfócitos T, em resposta a uma variedade de estímulos. Estes estímulos, não são conhecidos com precisão,⁽¹²⁾ porém incluem interacção célula a célula,

imunocomplexos, factores do complemento, produtos microbianos, células tumorais, hipóxia e isquémia. ⁽⁵⁾

A produção de TNF α é controlada por feedback negativo e positivo. No feedback negativo a resposta efectuada é contrária ao estímulo, ou seja, um aumento de TNF α leva à diminuição da sua produção e secreção. É responsável por esta supressão a IL10, IFN β e prostaglandinas, que inibem a transcrição do ARN mensageiro (ARNm) para TNF. Na AR, há um aumento do controle por feedback positivo, em que um aumento de TNF α estimula a produção de mais TNF α . As citocinas responsáveis pela mediação do feedback positivo são a IL1, IFN γ e IL12, conduzem à cronicidade e perpetuação da inflamação. ⁽⁵⁾

Constata-se que o TNF α tem um papel central numa rede de eventos moleculares e celulares, envolvidos na patogénese de AR. (Fig 5)^(5,10)

O TNF β , também designado linfotóxina, induz a expressão de genes inflamatórios e de genes envolvidos na neogénese do tecido linfóide. Está também envolvido na activação das células NK e na actividade anti-tumoral destas. Um défice de TNF β está associado a um aumento da incidência de neoplasias e de metástases.

Ao contrário do TNF α , o TNF β não activa vias de apoptose.

Apesar de ainda não estarem completamente clarificados todos os componentes relevantes da resposta inflamatória, os seus mecanismos de acção e as suas funções na patologia da AR, os dados disponíveis sobre a fisiopatologia do processo inflamatório subjacente a esta doença, bem como o

conhecimento das moléculas solúveis intervenientes nestes mecanismos permitiram nos últimos 10 anos o desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores, com actuação específica em determinados alvos. São denominados fármacos biotecnológicos e exercem a sua acção por bloqueio de citocinas específicas ou dos seus receptores, envolvidos no processo imunológico. (13 - 15)

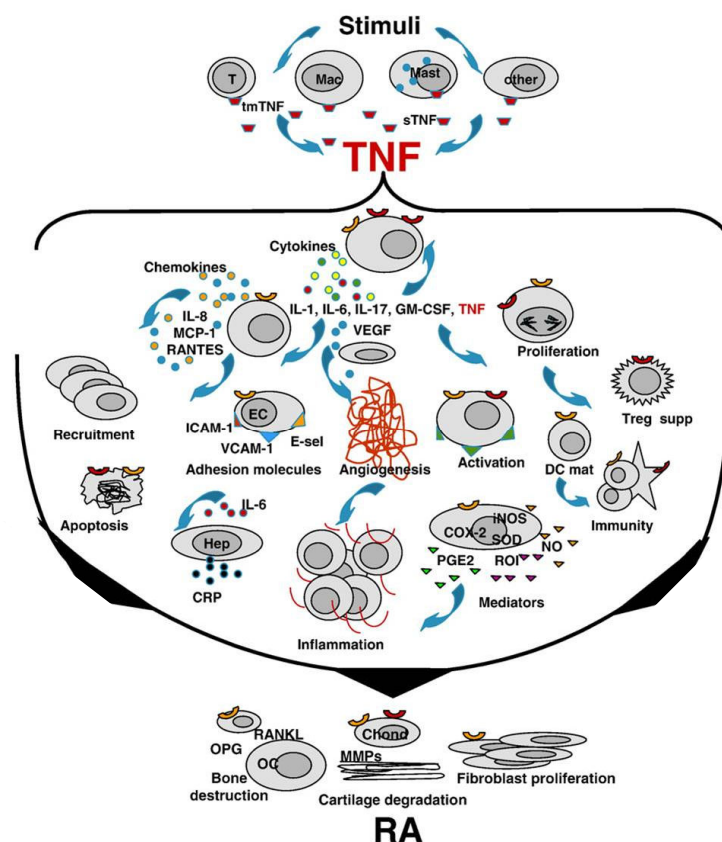


Figura 5 – Fisiopatologia da AR
 Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008

CAPÍTULO III - Metrologia em Reumatologia

A metrologia “é a ciência que trata da medição das grandezas físicas, dos sistemas de unidade, dos instrumentos de medida e dos métodos e técnicas operatórias”.⁽⁴⁾

Para quantificar e avaliar a evolução clínica da AR, por forma a ser facilmente objectivável e reproduzível, foram desenvolvidos diversos instrumentos metrológicos, entre os quais os critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), um score de actividade de doença (Disease Activity Score: DAS), ou o questionário Health Assessment Questionnaire (HAQ). A progressão radiológica pode ser avaliada por diversos índices, entre os quais o índice de Sharp Genant cuja pontuação tem em conta a presença de erosão e o grau de estreitamento do espaço articular.

A avaliação clínica é feita segundo os critérios ACR 20, ACR50 e ACR 70, que reflecte uma melhoria de 20%, 50% ou 70% dos parâmetros definidos.⁽¹⁶⁾

O índice DAS mede a actividade da doença em pacientes com AR. É de fácil utilização e percepção, e para o seu cálculo são utilizadas 4 variáveis: número de articulações dolorosas e tumefactas, o valor da velocidade de sedimentação em mm/h e o grau de comprometimento causado pela doença, por meio de uma escala analógica visual que varia de 0 a 100 mm, preenchida pelo doente. Avalia 28 articulações, incluindo os ombros, os cotovelos, os punhos, as articulações metacarpo-falângicas e as inter-falângicas proximais e os joelhos. É designado assim por DAS28. O seu cálculo pode ser feito segundo a fórmula:

$DAS28 = 0.56 \times \text{sqrt}(\text{tender28}) + 0.28 \times \text{sqrt}(\text{swollen28}) + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$
(Sqrt = raiz quadrada)

O resultado desta fórmula é facilmente obtido através de calculadoras pré-programadas, como a da imagem 6, disponível em URL www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html ⁽¹⁷⁾

Enter clinical data:	Value:
tender joint count (0-28)	<input type="text"/>
swollen joint count (0-28)	<input type="text"/>
ESR (mm/hr)	<input type="text"/>
VAS general health patient (mm)	<input type="text"/>

Calculate **DAS28** Reset

version 1.2 by A. den Broeder, M. Zandbelt and M. Flendrie

Figura 6: Calculadora de DAS28 disponível em : www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html

A avaliação da actividade clínica usando o DAS-28 define que há remissão da AR quando a sua pontuação é inferior a 2,6, actividade ligeira de 2,6 a 3,2 pontos, actividade moderada de 3,2 a 5,1 e actividade intensa acima de 5,1 pontos. A pontuação máxima do índice DAS-28 é 10.

Recentemente desenvolveu-se o DAS-PCR, em que é utilizado a Proteína C Reactiva (PCR) como alternativa à VS. ⁽¹⁷⁾

O questionário HAQ avalia a incapacidade física através da realização de 20 questões sobre as actividades básicas da vida diária do paciente como comer, vestir-se, deambular, tratar da sua higiene pessoal e a sua capacidade de prensão de objectos. Os pacientes apontam o seu grau de dificuldade na realização da tarefa questionada, através da pontuação que varia de 0 a 3 (0 = sem dificuldade para executar a tarefa e 3 = impossibilidade de executar a tarefa) ^(18,19)

O índice de Sharp Genant, assim como os índices de erosão e de estreitamento do espaço articular avaliam a gravidade e a progressão de alterações radiológicas em pacientes com AR.

Estes instrumentos de avaliação ajudam a determinar a actividade clínica em doentes com AR e a quantificar a resposta à terapêutica de forma objectiva. São extensivamente utilizados em estudos clínicos e na prática clínica diária do reumatologista.

CAPÍTULO IV – Fármacos Biotecnológicos

4.1 Características da Terapia com Fármacos Biotecnológicos

A utilização de fármacos biotecnológicos (ou biológicos) revolucionou o tratamento da artrite reumatóide. São agentes anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs), que inibem componentes específicos do sistema imunológico, as citocinas. Como referido atrás, as principais citocinas pró-inflamatórias são o TNF α , IL1 e IL6. ^(12,13,20-22)

Entre os fármacos biológicos, os antagonistas de TNF α são a primeira escolha para pacientes com resposta inadequada aos DMARDs não biológicos. ⁽²³⁾

Os antagonistas do TNF α induzem a redução simultânea de moléculas pró e anti-inflamatórias (ex. TNF α , IL1, IL6, IL8 e VEGF e IL10), sendo o seu efeito clínico a favor da remissão da inflamação. ⁽¹²⁾

Verificou-se que os antagonistas do TNF α reduzem muitas das reacções envolvidas no processo inflamatório, como o recrutamento, a activação, a proliferação de leucócitos e a produção de mediadores inflamatórios. Estes antagonistas promovem a diminuição da migração dos macrófagos e das células plasmáticas para as articulações, envolvidas na formação do *pannus* sinovial. ^(5,13)

Conduzem também a uma redução da expressão de RANKL ⁽²⁴⁾ restaurando o equilíbrio com a OPG, diminuindo assim a taxa de progressão das lesões articulares. ⁽²⁵⁾ e têm a capacidade de reverter a inibição da função das células Tregs. ⁽⁵⁾

Diversos dados da literatura evidenciam que o tratamento com antagonistas do TNF α conduz à diminuição rápida dos níveis de marcadores de inflamação de fase aguda, da proteína C reactiva (PCR), da velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e também de citocinas séricas, nomeadamente da IL6, comparando com os valores basais. Verificou-se igualmente diminuição dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) implicados na destruição da cartilagem.⁽⁵⁾

Constatou-se que, depois do tratamento com anti-TNF α , há também acentuada diminuição das IL6 e IL1, provavelmente as duas principais citocinas reguladas pelo TNF α .

Os antagonistas do TNF α (Infliximab; Etanercept; Adalimumab) e os antagonistas dos receptores IL1 (Anakinra), são denominados fármacos de 1^a geração. Diferem na sua composição, particularidades no mecanismo de acção, na farmacocinética e nas propriedades biofarmacêuticas.

Na escolha do tratamento adequado para o doente com AR deve-se ter em conta elementos como: a eficácia duradoura, a acção rápida, a segurança e a tolerância, não esquecendo a forma de administração, os custos e a disponibilidade.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Não existem evidências claras sobre qual deve ser o antagonista de TNF α a usar como primeira escolha, nem qual é o mais eficaz.^(29,30)

Sabe-se que cerca de 60-70% dos pacientes submetidos ao tratamento anti-TNF α apresentam uma resposta desde logo à terapia. No subgrupo que

não respondeu talvez o TNF α não seja a citocina chave na regulação do processo inflamatório. ⁽²¹⁾

Assim surgiram novos alvos e novos produtos biológicos, ⁽¹⁴⁾ com mecanismos de acção alternativos, dirigidos a diferentes componentes da cascata inflamatória, são os chamados antagonistas de 2ª geração: Abatacept; Rituximab e Tocilizumab. ^(14,21,31,32) O Abatacept liga-se às moléculas CD80/CD86 bloqueando a activação das células T, o Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 existentes na superfície das células B e o Tocilizumab antagoniza as funções da IL6 ⁽¹²⁾

Estes produtos biológicos redefiniram a terapia na AR, principalmente pela sua capacidade em melhorar a actividade da doença em pacientes que não respondem a DMARD convencionais e a retardar a progressão radiológica. ⁽²¹⁾

4.2 – Fármacos Biotecnológicos:

4.2.1 – Antagonistas do TNF α

INFLIXIMAB

O Infiximab é um anticorpo monoclonal quimérico, do isótipo IgG1, com 25% de origem murina, que contém os domínios V_h (domínio N terminal variável da cadeia pesada) e V_L (domínio N terminal variável da cadeia leve) e com 75% de origem humana, que correspondem às regiões constantes da cadeia pesada (C_{H1}, C_{H2} e C_{H3}) e ao fragmento cristalizável (Fc).^(5,13)

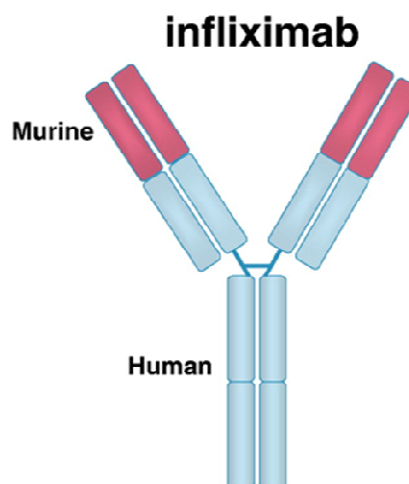


Figura 7 – Modelo da estrutura molecular de Infiximab
Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008

Esta molécula tem elevada afinidade e especificidade para as formas monomérica, trimérica e transmembranar do TNF α , ligando-se a este e formando imuno-complexos estáveis, não dissociáveis.^(11, 33)

Impede a interação do TNF α com os seus receptores p55 e p75, bloqueando o início do sinal intracelular e a subsequente actividade biológica.^(11, 34) Não tem afinidade para TNF- β (linfotoxina).⁽³³⁾

O bloqueio da interação de TNF α com os seus receptores induz a lise celular causando a redução do número de células produtoras de TNF α ; como os monócitos e os linfócitos CD4 ou CD8. A lise celular pode ser mediada também pelo complemento ou pela citotoxicidade dependente de anticorpos,

que actuam por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, que envolvem actividade proteolítica das caspases. ⁽³³⁾

Na prática clínica, o bloqueio das funções de TNF α pelo Infiximab, resultou na interrupção da reabsorção óssea, na redução da progressão das lesões articulares e na diminuição de infiltrados sinoviais. ⁽¹³⁾

A sua administração é feita em perfusão endovenosa e a dose recomendada na AR é de 3mg/Kg, às 0 semanas (s), 2 s, 6 s, e posteriormente de 8 em 8 semanas. Recomenda-se a dose máxima de 10 mg/kg, com intervalos de 4 semanas. ^(5,13,35)

A duração da perfusão não deve ser inferior a 1h, decorrendo idealmente durante 2h. Os doentes devem ser mantidos em observação durante 1-2 horas após perfusão, para despistar eventuais reacções agudas pós-perfusão. ⁽³⁶⁾

Tem uma semi-vida de 8-10 dias. ^(5,13)

Os excipientes usados são a sacarose, o polissorbato 80, o fosfato de sódio monobásico e o fosfato de sódio dibásico ⁽³⁷⁾

O estudo ATTRACT ⁽³⁸⁾ multicêntrico, com duração de 2 anos, demonstrou a eficácia clínica, com melhoria dos sinais e sintomas em doentes com AR e diminuiu progressão radiológica da combinação de infiximab com metotrexato (MTX). Este estudo randomizado de fase III incluiu 428 doentes que aleatoriamente foram distribuídos para receber placebo e MTX ou Infiximab na dose de 3 ou 10 mg/kg em perfusão, também associado a MTX.

A eficácia da associação de MTX-Infliximab foi notavelmente demonstrada com uma rápida resposta clínica.

Às 30 semanas, 50% dos pacientes que receberam Infliximab com a dose de 3 mg / kg em perfusão preencheram os critérios de resposta ACR20, em comparação com 20% do grupo placebo ($P < 0,001$). Os resultados clínicos positivos nos pacientes tratados com Infliximab, comparados com o grupo placebo foram mantidos até às 102 semanas (42% versus 16% [ACR20], 21% versus 6% [ACR50]; e 10% versus 1% [ACR70], respectivamente). Os pacientes que receberam o Infliximab na dose de 10 mg / kg em perfusão também evidenciaram boa evolução clínica demonstrada por ACR20, ACR50, ACR70 em comparação com os grupos de controlo, até às 102 semanas.

Os resultados do estudo ATTRACT indicaram que Infliximab bloqueia a progressão da doença articular estrutural e pode até mesmo melhorar alguns parâmetros radiológicos. Às 54 semanas, nos pacientes tratados com placebo e MTX verificou-se progressão das lesões articulares evidenciadas por radiografia.

Os dados recolhidos nos dois anos de acompanhamento do estudo ATTRACT mostraram que o Infliximab inibe o dano estrutural nos pacientes com AR activa moderada a grave e que diminui as erosões ósseas. ^(38,39)

Numa meta-análise de 2009, de Kukar et al. ⁽¹³⁾ é reiterada também a eficácia da terapia combinada de Infliximab com MTX.

Em doentes tratados com estes fármacos ocorreu melhoria dos sinais e sintomas, bem como diminuição da perda óssea, devido à inflamação e estabilização do progresso radiológico. ⁽¹³⁾

O Infliximab foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para tratamento da AR em 1998, e pela EMEA (Agência Europeia dos Medicamentos) em 1999.

ETANERCEPT

O Etanercept é uma proteína solúvel, totalmente humanizada, produzida por tecnologia de ADN recombinante. Resulta da fusão da porção Fc da IgG humana, com a porção extracelular do receptor TNFRII (p75), um dos dois receptores de TNF α . (5, 12,13, 33,40)

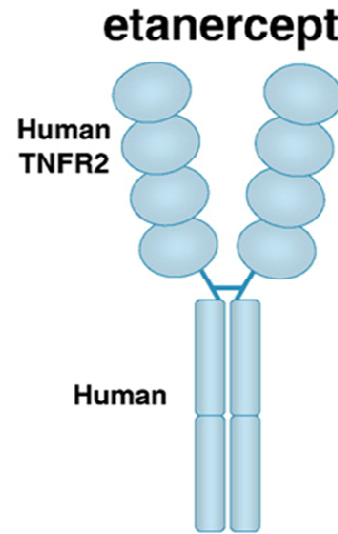


Figura 8 – Modelo da estrutura molecular de Etanercept
Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008

Liga-se de forma estável ao TNF α solúvel e ao TNF β , impedindo-os de interagir com os seus receptores. O mecanismo de

acção do Etanercept deve-se à inibição competitiva da ligação do TNF α ao TNFRII da superfície celular. Como consequência ocorre um bloqueio das respostas celulares mediadas pelo TNF α , tornando-o biologicamente inactivo. Tem também a capacidade de modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas, particularmente as que são induzidas ou reguladas pelo TNF α . (33, 41)

A dose recomendada de Etanercept é de 25mg, duas vezes por semana ou 50mg semanalmente em administração subcutânea. (5,13, 20, 35, 42)

O Etanercept é absorvido lentamente a partir do local de injeção e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 48-60 horas após a sua administração. (5)

A sua semi vida é de aproximadamente 4 dias. (5, 13)

Os excipientes utilizados no Etanercept são: maitol, sacarose e trometamol, sendo o solvente água para preparações de injectáveis. ⁽⁴¹⁾

Num estudo de Moreland L.W et al. ⁽⁴³⁾ multicêntrico, duplamente cego, de fase II, controlado com placebo, foram seguidos 180 pacientes com AR, aleatoriamente distribuídos num de quatro grupos correspondentes a: Etanercept na dose de 0,25 mg/m², 2 mg/m² ou 16 mg/m², e o quarto grupo com placebo. Aos 3 meses de seguimento ocorreu resposta ACR20 em 75% dos pacientes no grupo com a dose mais elevada de Etanercept (16 mg/m²), em comparação com 14% dos indivíduos no grupo placebo (P <0,001). Além disso, a redução dos sintomas nas articulações foi mais acentuada no grupo com 16 mg/m² de Etanercept comparando com os grupos de controlo (61% versus 25%).

Não se constataram efeitos adversos significativos. Os autores concluíram que a administração de Etanercept em monoterapia por um período de 3 meses é segura, bem tolerada e associada à melhora clínica em doentes de AR.

Também no estudo TEMPO, com duração de 2 anos, ⁽⁴⁴⁾ se observou que 74,2% dos doentes com AR tratados com Etanercept e MTX não evidenciaram progressão das lesões articulares. Cerca de 66% da monoterapia com Etanercept e 59% dos pacientes tratados com MTX em monoterapia não revelaram progressão radiológica de lesões articulares em 2 anos. Também a análise dos critérios DAS28 e a resposta ACR70 revelaram resultados favoráveis. ^(13,44)

A eficácia a longo prazo e a segurança da monoterapia com Etanercept em doentes com AR que não responderam ao tratamento com DMARD não biológicos também têm sido demonstradas em estudos pós comercialização, com duração de cinco anos. ⁽⁴⁵⁾

O Etanercept foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 1998 e pela EMEA em 2000.

ADALIMUMAB

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal quimérico, do isótipo IgG1, semelhante ao Infliximab, no entanto, totalmente humanizado. Liga-se especificamente ao TNF α e neutraliza a sua função biológica, bloqueando a sua interacção com os receptores de TNF α p55 e p75 da superfície celular.

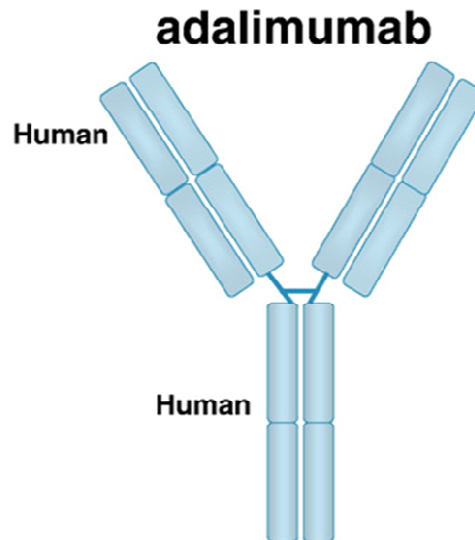


Figura 9 – Modelo da estrutura molecular de Adalimumab, Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008

A dose recomendada é de 40 mg por injeção subcutânea com periodicidade quinzenal. Se for administrado em monoterapia ou se ocorrer resposta clínica inadequada, pode aumentar-se a dose para 40 mg semanalmente. (5,35,46)

Tem um tempo de semi vida de 10-20 dias (5,13,46) e os seus excipientes são: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injectáveis (46)

No estudo ARMADA, (47) multicêntrico, controlado, avaliou-se a eficácia e segurança de Adalimumab em doentes com AR. Foram incluídos 271 pacientes, seguidos durante 6 meses. Foram comparados doentes que receberam diferentes doses de Adalimumab com um grupo a efectuar placebo. Todos os doentes faziam concomitantemente terapia com MTX.

Às 24 semanas foram atingidas respostas ACR20 por uma proporção significativamente maior de pacientes na faixa de 20 mg, 40 mg e 80 mg de Adalimumab (respectivamente 47,8%, 67,2% e 65,8%) comparativamente com doentes a receber placebo: 14,5%. (P <0,001). As taxas de resposta ACR50 com dosagens de 20 mg, 40 mg e 80 mg de adalimumab foram respectivamente 31,9%, 55,2% e 42,5%, sendo também significativamente maiores comparando com o grupo placebo: 8,1%.

Este estudo concluiu que o tratamento com Adalimumab conduz a sustentada redução dos sinais e sintomas da AR, com inibição da progressão radiológica, melhoria do estado funcional, da qualidade de vida e da produtividade no trabalho em pacientes com AR. O tratamento com este fármaco considerado seguro e bem tolerado. ^(13,47)

O estudo PREMIER ⁽⁴⁸⁾ multicêntrico, duplamente cego, também teve como objectivo a avaliação da eficácia e da segurança de Adalimumab com MTX versus MTX em monoterapia ou Adalimumab em monoterapia, foram incluídos 799 pacientes com AR activa que não tinham previamente recebido tratamento com MTX. Os doentes foram randomizados em 3 grupos. O grupo 1 foi tratado com adalimumab 40 mg por via subcutânea a cada duas semanas e MTX oral, o grupo 2 fez tratamento com o Adalimumab 40 mg por via subcutânea, em monoterapia a cada 15 dias e o grupo 3 fez tratamento com MTX oral em administração semanal e em monoterapia.

No final do primeiro ano de tratamento 62% dos pacientes tratados com terapia combinada atingiram respostas ACR50, em comparação com 46% e

41% dos doentes tratados respectivamente com MTX e Adalimumab em monoterapia ($P < 0,001$).

Após dois anos de tratamento 49% dos pacientes em terapia combinada alcançaram remissão da doença.

A terapia combinada teve resultados superiores ao MTX e a Adalimumab em monoterapia, em todos os parâmetros de eficácia medidos. Adicionalmente houve menor progressão radiológica, com significado estatístico neste grupo de doentes ^(13, 48)

Resultados semelhantes têm sido obtidos em diversos estudos realizados posteriormente. ⁽⁴⁹⁾

O Adalimumab foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 1998 e pela EMEA em 2003.

CERTOLIZUMAB

O Certolizumab é formado por um fragmento Fab (fragmento de ligação ao antígeno) de um anticorpo monoclonal humanizado do isótipo IgG1, expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietileno glicol (PEG). Tem alta afinidade para o TNF α . Não contém a região Fc que se encontra normalmente presente num

certolizumab pegol

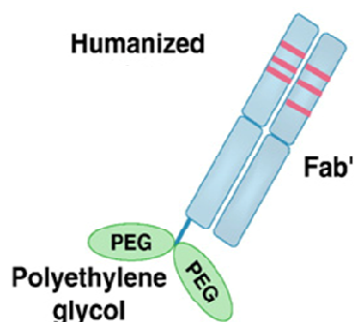


Figura 10 – Modelo da estrutura molecular de Certolizumab, Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008

anticorpo completo. Este fragmento Fc é responsável por diversas propriedades das Ig, como a activação do complemento, a citotoxicidade anticorpo dependente ou a apoptose de monócitos ou linfócitos derivados do sangue periférico. O significado clínico desta falta de Fc não está clarificado ⁽⁵⁰⁾

Está ligado a duas cadeias de PEG com vista à melhoria da sua solubilidade e do seu tempo de semi vida, lentificando a eliminação do fármaco da circulação por vários mecanismos, que incluem a diminuição da depuração normal, da proteólise e da imunogenicidade.

A sua semi vida é de aproximadamente 14 dias.

A dose recomendada varia entre 100, 200 ou 400 mg a cada 2 semanas, adaptando-se a dose ao grau da gravidade da AR. É administrado por via subcutânea ^(5,51,52)

Os seus excipientes são o acetato de sódio, o cloreto de sódio e a água para preparações de injectáveis.

A sua eficácia e a segurança têm sido avaliadas em diversos estudos, em pacientes com AR activa.

Num estudo multicêntrico internacional, de fase III ⁽⁵³⁾, duplamente cego, controlado com um grupo placebo foram incluídos 619 pacientes, Estes foram aleatoriamente distribuídos em grupos que faziam 400 mg de Certolizumab pegol por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 200 mg ou 400 mg em associação com MTX, e no segundo grupo em que os doentes faziam placebo e MTX, a cada duas semanas. O estudo prolongou-se durante 24 semanas. O grupo de pacientes em terapia com Certolizumab pegol nas doses de 200 mg e 400 mg em associação com MTX nas respostas ACR20 versus placebo ($p \leq 0,001$) obtiveram 57,3%, 57,6% vs 8,7%, respectivamente.

Concluiu-se que o Certolizumab pegol em associação com MTX é mais eficaz que o placebo também em associação com MTX, observou-se melhoria significativa dos sinais e dos sintomas da AR, da função física e a inibição da progressão radiológica.

Adicionalmente revelou ter um perfil de segurança aceitável, com uma baixa incidência de descontinuação devido a eventos adversos. ^(13,53)

Num estudo duplamente cego, multicêntrico, de fase III, de Keystone et al ⁽⁵⁴⁾ foram incluídos 982 pacientes que fizeram o tratamento durante 52 semanas. Um dos grupos recebeu 400 mg de Certolizumab nas semanas 0, 2 e 4, seguidos de 200 mg ou de 400 mg quinzenalmente concomitantemente com MTX, controlado com um grupo placebo. Os resultados deste estudo demonstram que as taxas de resposta ACR20 às 24 semanas nos grupos que

receberam 200 mg e 400 mg de Certolizumab pegol foram 58,8% e 60,8% respectivamente, em comparação com 13,6% no grupo placebo ($P < 0,001$). Às 52 semanas as respostas de ACR20 no grupo com terapia de Certolizumab continuaram significativamente mais elevadas comparando com o grupo que recebeu placebo. Verificou-se que a progressão radiológica diminuiu nos doentes tratados com Certolizumab pegol. A maioria dos eventos adversos diagnosticados foram leves ou moderados. ⁽⁵⁴⁾

Recentemente, o estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego FAST4WARD ⁽⁵⁵⁾ avaliou a eficácia e segurança do Certolizumab. No estudo incluíram-se 220 pacientes que se randomizaram em 2 grupos, um dos quais recebeu Certolizumab mensalmente em monoterapia e o outro grupo placebo. A taxa de resposta ACR20 alcançada às 24 semanas foi de 45,5% no grupo com Certolizumab e de 9,3% no grupo placebo ($P < 0,001$). Os eventos adversos descritos foram leves ou randomizados e não se registaram mortes nem casos de tuberculose. ^(13, 55)

Embora o perfil de eficácia de Certolizumab seja semelhante ao de outros inibidores de $TNF\alpha$, estão descritos eventos adversos graves nomeadamente infecções respiratórias, gastroenterite, infecções do aparelho genito-urinário e a reactivação da tuberculose em doentes em tratamento com Certolizumab ⁽¹³⁾

Em 2008, a FDA aprovou o Certolizumab para o tratamento de AR com actividade moderada a grave. Este fármaco ainda não foi aprovado pela EMEA e não está comercializado no nosso país.

GOLIMUMAB

O Golimumab é um anticorpo monoclonal humano, anti-TNF α .

Este fármaco forma complexos estáveis com TNF α , impedindo a sua interacção com os seus receptores (p55 e p75). A ligação do Golimumab ao TNF α humano neutraliza a sua função biológica e reduz o processo inflamatório.⁽⁵⁶⁾

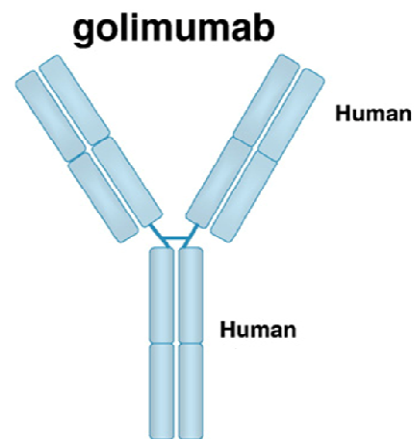


Figura 11 – Modelo da estrutura molecular de Golimumab, Adaptado de: Tracey D et al Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology

A posologia recomendada é de 50 ou 100 mg, a cada 4 semanas. Deve-se administrar por via subcutânea. Tem um tempo de semi-vida entre 9 e 15 dias.⁽⁵¹⁾

Os excipientes usados incluem: sorbitol (E420), L-histidina, hidróclorato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.⁽⁵⁶⁾

Keystone E.C. et al. realizaram o estudo GO FORWARD⁽⁵⁷⁾ que incluíram 444 doentes. Foram distribuídos em 4 grupos, em que no grupo 1, 133 doentes receberam placebo com MTX; no grupo 2, 133 doentes foram tratados com 100 mg do Golimumab com placebo; no grupo 3, 89 doentes com 50 mg de Golimumab com MTX e no grupo 4, 89 doentes com 100 mg de Golimumab e MTX.

Às 14 semanas, a percentagem de doentes que alcançaram respostas ACR20 nos grupos 1, 2, 3 e 4 foram respectivamente de 33,1%, de 44,4%, de 55,1% e de 56,2%.

Concluíram que a adição de MTX ao Golimumab em pacientes com AR activa, reduziu significativamente os sinais e sintomas da AR e melhorou a função física. Observaram também que pacientes nos grupos Golimumab tinham maior incidência de infecções do que aqueles no grupo com MTX em monoterapia. Além disso, os pacientes com Golimumab com dose de 100 mg tiveram maior incidência de eventos adversos e infecções graves que os dos outros grupos. Não foram observados casos de infecções oportunistas nem de tuberculose ^(13,57)

A eficácia do Golimumab e MTX foi confirmada num estudo multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo, de Jay K. et al. ⁽⁵⁸⁾ envolvendo 172 pacientes que foram aleatoriamente escolhidos para receber placebo e MTX comparando com uma dose de 50 mg de Golimumab ou uma dose de 100 mg, concomitantemente com MTX. À 16ª semana obtiveram resposta ACR20 61% dos pacientes do grupo em tratamento com 50 mg de Golimumab combinado com MTX, em comparação com 37% de pacientes do grupo placebo e MTX e 79% dos pacientes no grupo que recebeu 100 mg de Golimumab e MTX. ^(13,58)

Os efeitos adversos observados mais comuns da terapia com Golimumab incluíram náuseas, cefaleias, reacções no local da injeção e pneumonia, que foi o mais frequentemente observado. ⁽⁵⁸⁾

Os dados actuais demonstram que o tratamento com Golimumab pode melhorar múltiplos aspectos da AR, levando a reduções significativas na actividade da doença.

O Golimumab foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 2009 e pelo EMEA em Novembro de 2009.

Apesar dos claros benefícios obtidos pelos doentes com AR em tratamento com antagonistas de TNF α , existem alguns que não responderam a esta molécula.

De acordo com os dados da literatura, cerca de 30 a 40 % dos doentes não responde a estes fármacos. ⁽²¹⁾

Assim, foram desenvolvidas novas moléculas, como o Anakinra, o Abatacept, o Rituximab e o Tocilizumab, que têm efeitos antagonistas sobre outras citocinas pró inflamatórias e que são usadas como alternativas ao tratamento anti-TNF α , quando esta falha ou como primeira escolha no tratamento de doentes com AR, como é o caso de Tocilizumab. ^(31,32)

4.2.2 – Anti IL1

ANAKINRA

O Anakinra é um antagonista, não glicosilado, do receptor celular humano da interleucina 1 (IL1). É produzido em células da *Escherichia Coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Actua inibindo por competição a ligação de IL1 ao seu receptor tipo 1 (IL-1R1).⁽⁵⁹⁾ A IL1 é um mediador crucial na resposta inflamatória e no desenvolvimento da inflamação crónica, fundamental na mediação de muitas respostas celulares.⁽¹⁴⁾ Encontra-se no plasma e no líquido sinovial de doentes com AR, tendo sido correlacionado o aumento dos seus níveis com um agravamento da actividade da doença.^(47,21)

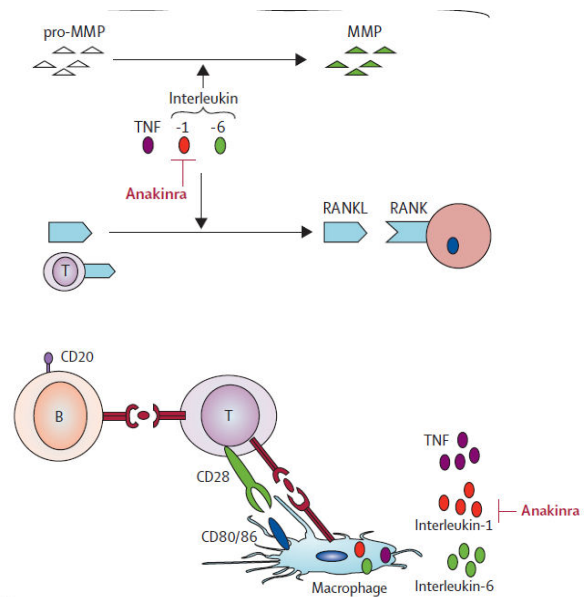


Figura 12 – Alvo molecular de Anakinra, Adaptado de Klareskog L., Catrina I. A, Paget S., Rheumatoid arthritis, *Lancet*. 2009;pp. 373: 659–72

Inibe *in vitro* respostas induzidas pela IL-1, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E2 e a produção de collagenases pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos. Têm-se verificado bons resultados em modelos animais.^(21,59)

Apesar dos estudos indicarem que é um fármaco bem tolerado, não é prático, dado que as suas concentrações plasmáticas máximas ocorrem de 3 a 7 horas após a sua administração e a sua semi vida de eliminação é de 4-6h,

obrigando a injecções subcutâneas diárias. A dose recomendada é de 100 mg por dia. ^(13,29)

Os excipientes usados na sua composição são: citrato de sódio, cloreto de sódio, edetato dissódico, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injectáveis. ⁽⁵⁹⁾

A eficácia do Anakinra foi avaliada num estudo aberto, prospectivo, por Karanikolas G. et al. ⁽⁶⁰⁾ que incluíram 128 pacientes com AR e resposta inadequada à monoterapia com DMARDS não-biológicos, durante 48 semanas. Foram administrados 100 mg de Anakinra por via subcutânea juntamente com terapia coadjuvante (MTX, leflunomida ou ciclosporina-A).

Às 24 e 48 semanas, as percentagens de pacientes que satisfaziam os critérios de resposta ACR20 foram de 57 e 73%, respectivamente, 33 e 41% preencheram os critérios de ACR50, enquanto os critérios de ACR70 foram atingidos por 15 e 23% dos doentes.

O efeito adverso mais frequentemente encontrado foi a reacção no local da injecção (29%), sendo menos frequente em pacientes do género masculino bem como em doentes tratados com ciclosporina-A. Dezassete doentes abandonaram o estudo, sendo 6 deles por ineficácia do tratamento.

Apesar das limitações deste estudo aberto, o tratamento com Anakinra parece ser uma opção eficaz e bem tolerada na prática clínica para muitos pacientes com AR, com respostas inadequadas a DMARDS não biológico ^(60,13)

Um outro trabalho de Mertens M. et al ⁽⁶¹⁾ incluiu dados de cinco ensaios clínicos e envolveu 2.846 pacientes com AR. Os doentes foram distribuídos

aleatoriamente, 781 receberam placebo e 2065 foram tratados com o Anakinra, com doses diárias de 50 a 150 mg.

Às 24 semanas, 38% dos doentes do grupo em tratamento com 50 a 150mg de Anakinra obtiveram respostas ACR20 enquanto no grupo placebo a percentagem foi de 23%. Os resultados dos critérios ACR50 foram de 18% vs 7% e nos critérios de ACR70 7% vs 2%.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que toca ao número de desistências, de eventos adversos, de mortes e de infecções. Observou-se sim um aumento na incidência de infecções graves com Anakinra versus o grupo placebo: 1,8% vs 0,6%.

Foram observadas significativas reacções no local da injeção, ocorrendo em 71% dos doentes tratados Anakinra versus 28% do doentes tratados com placebo.

Neste trabalho concluiu-se que Anakinra é relativamente segura e eficaz no tratamento de AR, mas mais estudos são necessários para avaliar a sua segurança e eficácia e os eventos adversos no seu uso a longo prazo. É também necessário comparar os resultados do tratamento com Anakinra vs outras terapias biológicas. ^(13,61)

O Anakinra foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 2001 e pelo EMEA em 2002.

4.2.3 – Anti CTLA4

ABATACEPT

O Abatacept é uma proteína de fusão totalmente humanizada, solúvel, que compreende o domínio extracelular de CTLA4 (Linfócito T citotóxico associado a antígeno-4), ligado à porção Fc modificada da IgG1 humana modificada, formando o complexo Ig-CTLA4. (13,20,26,62)

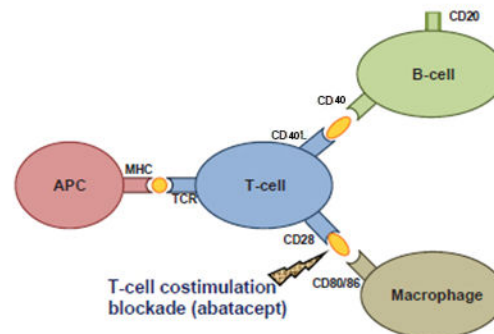


Figura 13 – Alvo molecular de Abatacept na cascata inflamatória Adaptado de: Kukar M. et al., Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics: Targets and Therapy*. 2009

A imunoglobulina CTLA4 é uma proteína imunorreguladora, que se liga às moléculas CD80 e CD86, com afinidade 500 a 2500 vezes superior a CD28. A ligação entre o Abatacept e as moléculas co-estimuladoras impede a sua interação com o receptor CD28, bloqueando o segundo sinal necessário para a activação das células T. Ou seja, modula as funções das células T no início da doença. (12,20,31) É também responsável pela redução da activação das células T de memória e impede as células T de induzir diferenciação de células B em plasmócitos. Como tal, afecta principalmente a imunidade adaptativa ou imunidade antigénio específica, com menor efeito sobre a imunidade inata. (12)

O Abatacept é administrado através de infusão intravenosa, com as doses de 10 mg semanalmente (62) ou 10mg/kg quinzenalmente (31) ou ainda segundo o esquema: dias 1, 15 e 30, seguido de administração mensal, também na dose de 10 mg/kg (29,63)

Os excipientes constituintes são: maltose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado e cloreto de sódio. ⁽⁶⁴⁾

O estudo ASSURE de Weinblatt M. ⁽⁶⁵⁾ multicêntrico, randomizado e duplamente cego avaliou a segurança de Abatacept em pacientes com AR activa nos quais a terapia com os tradicionais DMARDs não biológicos tinha falhado.

Este estudo decorreu durante um ano. Os doentes faziam quinzenalmente 10 mg / kg de abatacep, comparando-se esses resultados com os de um grupo que recebeu placebo.

Os doentes que seguiram a terapia com Abatacept apresentaram frequência similar de eventos adversos comparando com o grupo que recebeu placebo (90% e 87%, respectivamente) com 13% e 12% de ocorrência de eventos adversos graves. Verificou-se a morte de cinco pacientes (0,5%) no grupo Abatacept e de 4 pacientes (0,8%) no grupo placebo. Menos de 4% dos pacientes em cada grupo sofreu uma infecção grave ou muito grave. A incidência das neoplasias foi de 3,5% em ambos os grupos.

A segurança e tolerabilidade do Abatacept no estudo ASSURE foram favoráveis ao Abatacept, concluindo-se que este fármaco é eficaz para a AR, com um perfil de segurança aceitável. ^(13,65)

Um recente estudo de um ano, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, conhecido como ATTAIN ⁽⁶⁶⁾ avaliou os efeitos da terapia com Abatacept em 652 pacientes com AR activa, comparando com um grupo placebo: 433 receberam terapia com Abatacept e 219 placebo, dos quais 385 (89%) e 162

(74%) respectivamente, completaram um ano de tratamento. Foi administrado através de infusão intravenosa, mensalmente, cerca de 10 mg / kg.

Os resultados aos seis meses em termos de respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 para Abatacept foram respectivamente de 67,9%, 39,9% e 19,8%. Nos doentes do grupo placebo as respostas foram 39,7%, 16,8% e 6,5% respectivamente.

Aos 12 meses, as respostas para ACR20 foram de 73,1% para Abatacept versus 39,7% para o placebo, para ACR50 os resultados foram 48,3% versus 18,2% e para ACR70 foram de 28,8% versus 6,1% para Abatacept e placebo respectivamente.

Verificou-se melhoria significativa da função física em 63,7% versus 39,3% dos pacientes. Após um ano o Abatacept retardou a progressão do dano estrutural articular em comparação com placebo.

Pacientes tratados com Abatacept e placebo tiveram uma incidência similar de eventos adversos (87,3% vs 84,0%), mas uma maior incidência de infecções graves (2,5% vs 0,9%) e de reacções à infusão (8,8% vs 4,1) no grupo em tratamento.

O estudo concluiu que o Abatacept conduz à diminuição estatisticamente significativa da actividade da doença em pacientes com AR. São necessários tratamentos mais prolongados em diferentes populações de pacientes para estabelecer o seu papel adequado na artrite reumatóide. ^(13,66)

O Abatacept foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 2005 e pelo EMEA em 2007.

4.2.4 – Anti-CD20

RITUXIMAB

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico, dirigido contra o antígeno CD20 dos linfócitos B. ⁽¹³⁾

Este antígeno está presente na superfície celular nas células B, nas diferentes fases da sua diferenciação.

A ligação ao antígeno CD20 das células B, conduz à morte e depleção

destas células. Os mecanismos responsáveis pela morte celular são: citotoxicidade anticorpo dependente, lise mediada pelo complemento e apoptose. Após o tratamento, as células B atingem valores muito baixos, por períodos variáveis, habitualmente de são 6-12 meses. ^(21,29,67,)

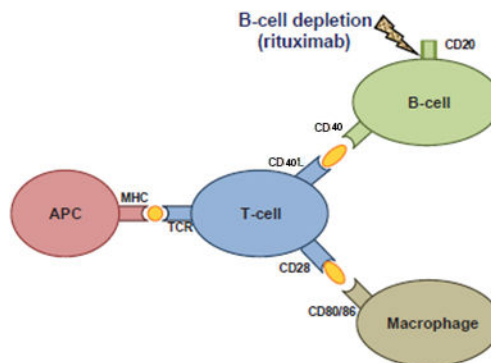


Figura 14– Alvo molecular de Rituximab na cascata inflamatória Adaptado de: Kukar M. et al., Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. Biologics: Targets and

Apesar da profunda depleção das células B, que este tratamento induz, não se verificou na maior parte dos estudos realizados com este fármaco toxicidade grave. A pré-medicação com glucocorticóides intravenosos reduz significativamente a incidência e a gravidade destes acontecimentos ^(20,29,68,69)

A dose recomendada é de 1000 mg, em perfusão endovenosa com intervalo de 2 semanas.

O tratamento prolongado com Rituximab deve ser tomada em conta a sua toxicidade cumulativa, em ensaios bem desenvolvidos. ^(13,29,63) O tempo de semi vida deste fármaco foi estimado em 21 dias.

Os seus excipientes são: citrato de sódio, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparação de injectáveis.⁽⁶⁹⁾

Num estudo de Keystone et al.⁽⁷⁰⁾ foram incluídos 517 pacientes seguidos durante 56 semanas e que fizeram um tratamento com Rituximab após uma resposta inadequada a um inibidor de TNF α ou ao MTX. Os doentes foram randomizados para receberem Rituximab ou placebo, associados a MTX.

Neste estudo foi avaliada a deterioração estrutural da articulação. Os resultados avaliados pela pontuação total de Sharp Genant às 56 semanas foram significativamente menores para os pacientes tratados com o Rituximab comparativamente com os pacientes do grupo placebo: 1,00 vs 2,31. A pontuação de erosão para Rituximab foi de 0,59 e foi de 1,32 no grupo placebo e a pontuação do estreitamento do espaço articular foi respectivamente de 0,41 e 0,99.

Assim, concluiu-se que o tratamento com Rituximab leva a significativa redução da progressão da lesão articular, em comparação com o verificado no grupo placebo

Este estudo forneceu a primeira evidência de que a terapia com Rituximab inibe significativamente a progressão de alterações radiológicas articulares em pacientes com AR, com uma longa doença activa, resistente ao tratamento.^(13,70)

Dados semelhantes foram obtidos por Finckh et al.⁽⁷¹⁾ numa população de pacientes com resposta inadequada a um ou mais inibidores do TNF α ,

fazendo do Rituximab uma eficaz alternativa terapêutica, após resposta inadequada de um agente anti-TNF α .

Cento e dezesseis pacientes com AR foram incluídos, 50 pacientes receberam um ciclo de Rituximab, e 66 pacientes foram tratados com um segundo ou terceiro agente alternativo anti-TNF α . A evolução do DAS28 foi mais favorável no grupo que recebeu Rituximab em comparação com o grupo que recebeu um agente alternativo anti-TNF α . Aos 6 meses, a redução média do DAS28 foi de -1,61 nos pacientes que receberam Rituximab e de -0,98 nos que recebem subsequente terapia anti-TNF α .^(13, 71)

O Rituximab foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 1997 e pela EMEA em 1998.

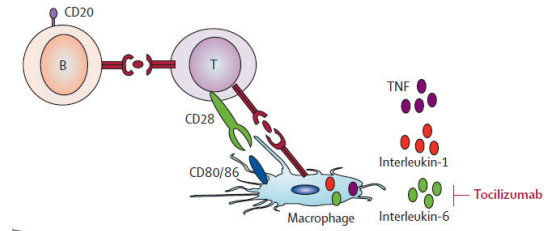
Estão em desenvolvimento outros anticorpos monoclonais visando a depleção das células B, mas totalmente humanos, como o Ocrelizumab e o Ofatumumab, que também têm como alvo o receptor CD20, ou dirigidos a outros receptores na célula B, como o CD52 – Alemtuzumab, o CD22 – Epratuzumab e o CD53 – Basiliximab. O desafio é comprovar a sua eficácia clínica e a sua segurança^(31,67)

4.2.5 – Anti IL6

TOCILIZUMAB

Trata-se de um anticorpo humanizado, constituído pela porção Fab murina, conjugado com IgG1 humano.⁽⁷²⁾

Actua antagonizando o receptor de IL6, inibindo assim as funções da IL6.^{(12,31,63,72,77).}



Diversos estudos mostram que a IL6 está aumentada em pacientes com AR, pelo que é um potencial alvo terapêutico nestes doentes.^(12,14) É produzida por várias células, incluindo os linfócitos, os monócitos e os fibroblastos. Tem um papel importante nas respostas de fase aguda,

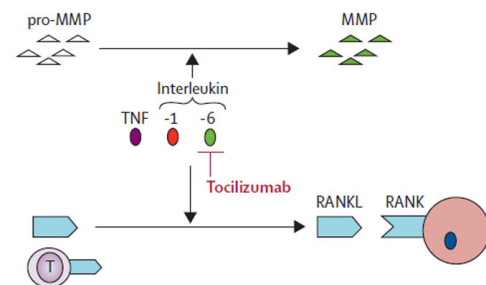


Figura 15 – Alvo molecular de Tocilizumab na cascata inflamatória
Adaptado de Klareskog L., Catrina I. A., Paget S., Rheumatoid arthritis, *Lancet*. 2009;pp. 373: 659–72

estimula factores de crescimento hematopoiéticos, e induz a diferenciação de osteoclastos.⁽⁷²⁾ Está também envolvida na resposta inflamatória e na formação do *pannus sinovial*, recrutando leucócitos e estimulando a proliferação dos fibroblastos.⁽¹⁴⁾

Administra-se por via intravenosa, com periodicidade mensal.

A dose recomendada é de 8mg/kg, a cada 4 semanas^(13,63,29,73)

No estudo AMBITION⁽⁷⁴⁾ foram incluídos 673 pacientes com AR activa, durante 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança do Tocilizumab em

monoterapia versus MTX. O Tocilizumab foi administrado na dose de 8 mg / kg a cada 4 semanas, sendo os resultados das respostas ACR20 de 69,9% versus 52,5% observados no grupo com MTX.

A incidência de eventos adversos graves com Tocilizumab foi de 3,8% versus 2,8% com MTX e as percentagens de infecções graves, nomeadamente infecções do aparelho respiratório superior, do inferior e cefaleias foram de 1,4% versus 0,7%.

O estudo concluiu que o Tocilizumab em monoterapia tem mais benefícios do que o tratamento com MTX em monoterapia, com rápida melhoria dos sinais e sintomas da AR, e uma favorável relação risco-benefício. (13,71)

Num estudo de Maini R.N. et al.,⁽⁷⁵⁾ com o objectivo de avaliar a segurança e a eficácia do Tocilizumab, incluíram-se 359 pacientes com AR activa, nos quais a resposta prévia ao MTX tinha sido inadequada. Foram aleatoriamente distribuídos em grupos com diferentes esquemas terapêuticos: tocilizumab em doses de 2 mg / kg, 4 mg / kg, ou 8 mg / kg em monoterapia ou em combinação com MTX e ainda um último grupo com placebo e MTX.

Foram alcançadas respostas ACR20 em 61% e 63% dos doentes tratados com 4 mg/kg e 8 mg/kg de Tocilizumab como monoterapia, respectivamente, e por 63% e 74% dos pacientes que recebem as doses de tocilizumab e MTX, e por 41% dos doentes tratados com placebo e MTX.

O Tocilizumab foi geralmente bem tolerado, com um perfil de segurança semelhante ao de outros fármacos biológico e terapias imunossupressoras.

Foram observados dois casos de sepsis, as quais ocorreram em pacientes que receberam terapia de combinação com 8 mg / kg de tocilizumab e MTX. Estes resultados indicam que o bloqueio específico da IL-6 é um meio muito eficaz e promissor na redução da actividade de AR.

O Tocilizumab foi aprovado para tratamento da AR pela FDA em 2008 e pela EMEA em Janeiro de 2009.

4.3 Metotrexato – O “gold standard” dos DMARDs não biológicos

O Metotrexato (MTX) é um análogo do ácido fólico, inibidor da dihidrofolate reductase. ⁽⁷⁶⁾ Trata-se de um fármaco anti-reumático modificador da doença, não biológico, aprovado para o tratamento da AR desde 1990, sendo considerada a sua terapia standard. ⁽³²⁾

Adicionalmente deve-se referir que vários estudos demonstraram que os fármacos anti-TNF α têm uma maior eficácia quando combinados com MTX comparativamente com a sua administração em monoterapia ^(10,13,20, 24, 25, 29, 27, 62,77, 78.)

Por este motivo o MTX é considerado o fármaco âncora da maior parte dos fármacos biológicos. ⁽³³⁾ Para além deste, a leflunomida parece ser uma alternativa eficaz, quando por exemplo MTX está contra-indicado ou não está disponível. ⁽⁷⁷⁾

Apesar de não estar esclarecido o mecanismo exacto de acção do MTX quando em associação com os fármacos anti-TNF α , pensa-se que provavelmente actua diminuindo a formação de anticorpos contra estes fármacos biotecnológicos, devido à sua actividade imunossupressora. ⁽⁵⁾ Os anticorpos, antagonistas dos anti-TNF α quando formados podem reduzir a eficácia ou aumentar a incidência de efeitos secundários, levando à rápida depuração e à inactivação dos fármacos biotecnológicos ⁽⁷⁹⁾ Dado a heterogeneidade clínica da AR, não existe uma dose de MTX definida a ser administrada nesta patologia. No entanto as orientações da SPR indicam dose entre 10 a 25 mg por semana.

CAPÍTULO V - Particularidades da Terapia Biotecnológica

Como referido atrás, os diferentes agentes biológicos diferenciam-se porque inibem diferentes citocinas envolvidas na cascata da inflamação, bem como pelo facto de terem características farmacocinéticas próprias. Assim, a sua administração pode ser intravenosa ou subcutânea, têm diferentes tempos de semi-vida e diferentes picos mínimos das concentrações séricas. De acordo com o conceito de janela terapêutica, as concentrações devem ser adequadas para neutralizar o TNF α em excesso, mas não tão elevados que ameacem a segurança imunológica do paciente. ⁽⁵⁾

Múltiplos estudos provaram que a terapia biológica tem a capacidade de reduzir de forma significativa e sustentada os sinais e sintomas de AR e a capacidade de inibir a progressão radiológica bem como uma melhoria do estado funcional, da qualidade de vida e da produtividade laboral em pacientes com AR. ^(13,25,27)

Sendo os fármacos biológicos potentes imunossupressores, existe o risco de surgirem ou de se agravarem infecções agudas ou crónicas ou de reactivar infecções latentes, com efeitos prejudiciais para o hospedeiro. ^(80,20) Na prática clínica a sua utilização tem sido associada à ocorrência de alguns efeitos adversos graves, com custos consideráveis. ⁽¹³⁾

Na avaliação prévia à introdução da terapia biológica e no seguimento dos doentes em tratamento, deve ser feita uma monitorização centrada nos doentes com vista ao rastreio e detecção precoce de eventuais efeitos adversos. Se é verdade que alguns efeitos secundários estão associados à

terapia, outros há que têm a ver com o curso natural da doença ou com outras patologias associadas.

Para a maior parte dos fármacos biológicos disponíveis para o tratamento da AR os diversos estudos realizados, não demonstraram um aumento de efeitos secundários graves. ^(12,27,40)

O colégio Americano de Reumatologia desenvolveu recomendações para a utilização dos agentes biológicos, considerando os cinco aspectos seguintes: indicação do seu uso, rastreio de tuberculose, monitorização dos efeitos adversos, avaliação da resposta clínica e estudo farmacocinético e preferência do paciente.

Em Portugal o grupo de trabalho da AR da SPR analisou e propôs critérios para o início e manutenção da terapia biológica para os doentes com falência terapêutica a DMARDs convencionais.

- Os critérios de **falência terapêutica** são:
 - DAS > 3,2
 - $2,6 < DAS < 3,2$ e
 - agravamento do HAQ > 0,22 (6/6M) ou
 - agravamento Radiológico: Larsen > 6 / Sharp > 5 (6/6 ou 12/12M)

➤ São critérios do **início** do tratamento biológico:

- Doentes com MTX: em falência terapêutica com MTX na dose mínima de 20 mg/semana, pelo menos 3 meses em dose estável.
- Doente sob MTX em que ocorre intolerância ou toxicidade ao MTX, depois de ter efectuado outro DMARD ou associações e se verificar falência sob terapêutica após pelo menos 6 meses de tratamento
- Doente que não pode fazer MTX e que se encontra medicado com outro DMARD ou com associações, com falência terapêutica após 6 meses de tratamento

A **manutenção** da terapia biológica é feita segundo os critérios:

- 1ª decisão aos 3 meses após início de DMARD biológico, mantém o tratamento se melhorar o DAS28 em pelo menos 0,6
- Decisões subsequentes, depois de 6 meses de terapêutica, se:
 - $DAS \leq 2,6$
 - $2,6 < DAS \leq 3,2$ em duas avaliações sucessivas e
 - HAQ não piora significativamente 6/6 meses ou
 - Variação RX não significativa 6/6 meses ou de 12/12 meses
- Quando DAS inicial $> 5,1$, mantém-se a terapia biológica se:
 - $DAS \leq 4$ persistentemente

Quando o doente não responde à terapia, deverá ser tentado alterar para outro fármaco biológico.

5.1 Infecções

Como tem sido referido, o TNF α é uma molécula chave do sistema imunitário. A sua supressão leva a perda de protecção humoral, com potencial aumento da incidência de infecções. ^(5,36)

Assim, num doente com AR candidato a realizar tratamento anti-TNF α devem-se pesquisar e monitorizar adequadamente os factores de risco que predispõem a infecções e enquadra-los no contexto epidemiológico individual e estudando atentos a possíveis co-morbilidades. ⁽⁸¹⁾

Assim, em doentes com AR, tratados com agentes biológicos, podem surgir diversas infecções oportunistas, nomeadamente candidíase oral, infecções por citomegalovírus, toxoplasma, listeria, legionella, salmonella, histoplasma e herpes zóster ^(13,20,82)

As infecções minor que surgiram de forma mais frequente, observadas até ao momento, nos diversos registos incluem infecções do aparelho respiratório superior, pneumonias, faringites, sinusites, nasofaringites, epiglotites, gastroenterite, colite, infecções do aparelho urinário, abscessos, diarreias, celulite e cefaleias. Mais raramente, estão descritas algumas infecções graves como Tuberculose (TB), pielonefrite, infecções de feridas, artrite séptica e septicémia. Destes, o mais frequente é a tuberculose. ^(12,20,31)

Observou-se que a fase de maior risco de infecção associada aos fármacos biológicos surge nos meses imediatamente após o início da terapia. ^(10,82) Para um diagnóstico adequado de eventuais infecções, é essencial um

alto índice de suspeita, a avaliação exaustiva e continuada das manifestações clínicas, complementada com exames complementares de diagnóstico. ^(13,42,80)

Os procedimentos profiláticos devem ser adaptados a cada país, considerando as taxas de incidência e prevalência locais de infecção.

Devido ao elevado risco de tuberculose (TB) em doentes em terapia imunossupressora biológica, recomenda-se o seu rastreio tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica biológica.

Os novos biológicos, como o Rituximab, o Abatecept e o Anakinra, são dirigidos a outros componentes da cascata inflamatória que não o TNF α . Estudos de Salliot C. et al (2008) e Askling J. et al (2008) demonstraram também que estes fármacos biológicos não estão associados a um aumento significativo de risco de infecções graves, contudo, o este risco está aumentado se os pacientes tiverem co-morbilidades associadas. ^(82,83)

De acordo com as guidelines da SPR publicadas em 2007 não se deve iniciar a terapia biológica se os doentes tiverem infecções activas concomitantes, se tiverem história recente (<5 anos) de neoplasia, (excepto o basalioma), se existir insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV NYHA), existir gravidez conhecida ou previsível e se existirem antecedentes de doença desmielinizante. Desaconselha-se a administração de vacinas vivas nestes doentes. ⁽⁸⁴⁾

5.2 Tuberculose

Portugal tem uma elevada incidência de tuberculose (TB) na população geral, comparado com os EUA e com a maioria dos países europeus. Os dados de 2004 apontam para uma incidência de 33.741 casos por 100.000 habitantes.

Assim, foi necessário adequar as recomendações internacionais de rastreio e tratamento de TB à realidade epidemiológica de Portugal. ⁽³³⁾

O *Mycobacterium Tuberculosis* é o patógeno oportunista mais frequente associado à terapia anti-TNF α . ⁽⁴²⁾ O TNF α é fulcral para a defesa imunológica contra *Mycobacterium Tuberculosis*, ⁽²⁰⁾ tendo um papel chave na formação e manutenção dos granulomas. ^(29,33,42) Os granulomas, quando organizados, levam a uma adequada resposta imune. Actuam inibindo a multiplicação do bacilo e assim impedem-no de se desenvolver. ⁽⁴²⁾ O TNF α está envolvido também na eliminação de microrganismos intracelulares. ⁽²⁰⁾ Daí a justificação para um aumento da incidência de casos de TB associados à terapia biotecnológica.

Por sua vez, os doentes com AR tem quatro vezes maior probabilidade de desenvolver TB que a população em geral. ⁽³³⁾

No entanto, o risco relativo de desenvolver TB em doentes com AR, medicados com anti-TNF α , é dezanove vezes superior, quando comparado com doentes com AR sem terapia biológica. ⁽³³⁾

Diversos estudos compararam o risco de desenvolvimento de TB com três dos fármacos anti-TNF α mais utilizados: Infliximab, Adalimumab e Etanercept. Os estudos de Haroon N. et al (2009), Hamilton CV. et al (2004), Tracey D et al

(2008) Kukar M et al(2009) Dixon WG (2010), entre outros, concluíram que estes risco é mais elevado em doentes em tratamento com o Infliximab. Por sua vez, parece que com o Etanercept os doentes em tratamento têm uma menor incidência de casos de infecção por TB. ^(5,13,20,42,78,85)

Além disso, também se verifica de entre os casos de TB diagnosticados um maior número correspondentes a reactivação de TB latente ao invés de novos casos de TB activa. ⁽⁴²⁾ O diagnóstico de TB associado ao tratamento biológico é muito mais provável nos primeiros meses após o início da terapia. ^(20,86)

Em Portugal, recomenda-se que os doentes sejam rastreados para TB latente e TB doença na altura do diagnóstico inicial de AR sendo obrigatório repetir o rastreio antes do início da terapêutica biológica. ⁽³³⁾

A avaliação deve incluir uma anamnese pormenorizada, pesquisando factores de risco para TB e incluir a revisão dos antecedentes pessoais de TB e possíveis contactos prévios. Está também indicado a realização de exames de rastreio adequados. Deve referenciar-se o doente para Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDP) ou para os Serviços de Pneumologia (SP) se assim se justificar, para serem adequadamente tratados. ^(10,12,20,33,36,86)

Segundo as normas da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), sempre que houver indicação para a terapêutica de tuberculose, tanto activa com latente, esta deve ser cumprida integralmente antes de se iniciar o tratamento biotecnológico. No caso de actividade da doença o exigir, o tratamento biotecnológico poderá ser

iniciado ao fim de dois meses de terapêutica para a TB doença (ou TB activa) ou ao fim de um mês, no caso de TB latente. No entanto, e sempre que possível, a terapêutica biológica deve-se iniciar somente após terminado o tratamento da TB, devido ao risco associado de desenvolver TB latente. ⁽³³⁾

É de extrema importância a vigilância clínica durante todo o período de administração de anti-TNF α e nos 6 meses após suspensão do tratamento.

(33,86)

5.3 Neoplasias

As neoplasias surgem de forma gradual e geralmente são consequentes a mutações do ADN e à acumulação progressiva de lesões genéticas, seguida de expansão clonal das células alteradas. ⁽⁷⁹⁾

Têm etiologia multifactorial e estão relacionadas com múltiplos factores de risco. Existem factores permissivos que induzem um aumento da proliferação clonal e o surgimento mais precoce das primeiras manifestações das neoplasias. ^(79,82)

A grande resposta inflamatória local condiciona a evolução das neoplasias. Uma neoplasia que esteja associada a níveis séricos aumentados de mediadores inflamatórios, como por exemplo o TNF α , a IL6 e a IL10, parecem ter pior prognóstico e uma maior capacidade de invasão, segundo um estudo clínico de Ferrajoli A et al. (2002). ⁽⁸⁷⁾

Pelo facto de a terapia biológica interferir nas funções complexas da resposta inflamatória reduzindo simultaneamente citocinas pró e anti-inflamatórias, é previsível que possam interferir no equilíbrio e segurança das

doenças malignas. Por um lado conferem protecção porque controla o processo inflamatório subjacente à AR, mas podem também contribuir para causar a progressão de neoplasias dependendo da sua localização e características. ⁽⁷⁹⁾

Também se sabe que doentes com AR, independentemente do tratamento, podem ter uma maior incidência de determinadas neoplasias, nomeadamente do pulmão, basaliomas e linfomas, quando comparados com a população em geral. ^(12,26,31,78,79,82,85,88,89) Alguns autores constataram menor incidência da neoplasia do cólon e recto, e possivelmente de neoplasias mamárias em doentes com AR, sendo apontado como causa provável o uso de Anti-inflamatórios Não Esteróide (AINE). ^(12,26,79)

No entanto e apesar do exposto, não há indícios de uma maior incidência de neoplasias em pacientes tratados com fármacos biotecnológicos, comparando com a população que sofre de AR ou que está a fazer tratamento com DMARDs não biológicos. Diversos trabalhos sugerem que seja a actividade evolutiva da doença e não o antagonismo do TNF α a responsável pelo risco aumentado de desenvolver neoplasias.

Estudo de Geborek P. et al., (2005); Wolfe F. et al. (2004), Hochberg MC. et al. (2003) e Dixon WG. et al., (2007), colocam a hipótese de haver uma relação causa-efeito entre a terapia anti-TNF α e o surgimento de linfomas. No entanto, na generalidade dos casos as diferenças encontradas carecem de significância estatística ^(28,90-93)

Sintomas inespecíficos, nomeadamente a febre e mal-estar, assim como alterações laboratoriais, tais como a VS elevada, podem ser atribuídos à actividade da doença em doentes com AR. No entanto é necessária uma avaliação clínica cuidada e regular porque pode acontecer que esses sinais e sintomas se devam a uma neoplasia oculta, não valorizada no início do tratamento biológico. Nestes casos, o desenvolvimento da neoplasia nada tem a ver com a introdução da terapia biológica, apesar do seu diagnóstico ser concomitante.

São necessários anos de tratamento/seguimento com pesquisas exaustivas e minuciosas dos resultados pós comercialização para estimar a incidência, as características e o prognóstico das várias neoplasias, assim como para avaliar totalmente a segurança dos fármacos biológicos.

(5,26,42,78,79,82,86,88)

CAPÍTULO VI - Terapia Biotecnológica e Cirúrgica

Em qualquer intervenção cirúrgica devem-se otimizar os procedimentos por forma a minimizar as complicações quer cirúrgicas e quer de comorbilidades eventualmente associadas. ⁽⁷⁶⁾

Na terapia biotecnológica usada no tratamento da AR utilizam-se potentes fármacos imunossupressores, existindo o risco de surgirem efeitos secundários não desejados, nomeadamente o aumento da incidência de infecções, particularmente pós as cirurgias. ^(20,80,94,95)

Assim, as orientações relativas ao uso perioperatório de fármacos anti-reumáticos não têm um consenso universal e a suspensão da terapia imunomoduladora no período pós operatório tem sido uma questão desafiadora e controversa.

A questão resulta da dificuldade em encontrar um equilíbrio entre o controle da doença e a optimização da cicatrização, juntamente com a minimização dos riscos pós-operatório.

Num estudo de coorte, retrospectivo, elaborado por Broeder et al. ⁽⁹⁶⁾ foram analisadas 1219 cirurgias ortopédicas electivas, em 768 pacientes com AR durante 1 ano. Dessas cirurgias, 1023 foram efectuadas em doentes que não faziam terapia biológica (grupo A), 104 em doentes que faziam terapia biológica e a suspenderam antes da cirurgia (grupo B) e 92 faziam terapia biológica e não a interromperam antes da cirurgia (grupo C).

Os resultados de incidência de infecção foram de 4,0% no grupo A, 5,8% no grupo B, e 8,7% no grupo C. Segundo os dados deste estudo, o uso de terapia biológica nomeadamente fármacos anti-TNF α) não estão significativamente associados a um aumento nas taxas de infecção.

Wendling et al. ⁽⁹⁷⁾ seguiram a evolução de 50 intervenções cirúrgicas, em 30 diferentes pacientes com AR. Os bloqueadores de TNF α que estavam a ser utilizados no momento da cirurgia foram Infliximab, Etanercept e Adalimumab. Em 18 cirurgias, os pacientes suspenderam a terapia biológica que estavam a efectuar. Nenhuma complicação major, incluindo infecções, ocorreu. Em 3 casos (6%), observaram-se efeitos colaterais minor, nomeadamente atraso de 1-2 semanas na cicatrização da incisão. Neste estudo observacional não se encontrou um aumento na frequência de eventos adversos relacionados com o uso ininterrupto da terapia biológica em pacientes com AR submetidos a cirurgia.

Num estudo retrospectivo de Colombel JF. et al. ⁽⁹⁸⁾ foram analisados 270 pacientes que estavam a ser tratados com Infliximab e que foram submetidos a uma cirurgia abdominal. No seguimento nos primeiros 30 dias pós operatórios não se verificou um aumento no risco de complicações.

As orientações da Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR) de 2005 ⁽⁸⁶⁾ recomendam que o tratamento com Infliximab, com Etanercept e com Adalimumab seja suspenso por 2-4 semanas antes de intervenções cirúrgicas. O tratamento pode ser reiniciado no pós-operatório, se não houver evidência de infecção e se a evolução cicatricial for satisfatória

No entanto e apesar destes dados, a SPR recomenda que se suspenda a terapia biotecnológica em cirurgias electivas majors.

Recomenda-se prudência e individualização das orientações nos doentes para cada caso.⁽⁸²⁾

Capítulo VII - Terapia Biotecnológica na Gravidez

Durante o período de gravidez, acontecem inúmeras alterações anatómicas e fisiológicas. O estado de gravidez é conhecido como mais susceptível e mais delicado, necessitando de atenção especial e de cuidados particulares.

Na grávida estão desaconselhados inúmeros fármacos, devido fundamentalmente ao risco de serem teratogénicos e também ao facto de simplesmente o seu efeito sobre o feto ser desconhecido. Com o surgimento de novos fármacos, com novos alvos terapêuticos, é de extrema importância conhecer e estratificar os riscos e benefícios dessa terapia no período da gravidez.

Relativamente à terapia biotecnológica, os dados existentes são muito escassos e as conclusões são limitadas pelo número relativamente pequeno de casos publicados, não havendo estudos adequados e bem controlados. ^(78,99) Os resultados e achados até agora obtidos baseiam-se em modelos animais e em mulheres, que estando a fazer terapia biológica, ficaram acidentalmente grávidas.

O registo da sociedade Britânica de Reumatologia identificou 22 gestações em mulheres com doenças reumáticas, expostas à terapia anti-TNF α no momento da concepção (16 recebiam Etanercept, 3 Infliximab, e em 3 a terapia usada foi Adalimumab). ⁽¹⁰⁰⁾ Nove destas mulheres estavam a ser tratadas concomitantemente com MTX, e 2 com Leflunomida. Todas as pacientes suspenderam a terapia biológica, excepto duas, que continuaram o

tratamento com o Etanercept durante a gravidez. No seguimento destas 22 gestações, ocorreram 6 abortos espontâneos no primeiro trimestre (3 com tratamento concomitante de MTX no momento da concepção e 1 com Leflunomida), 3 abortos electivos e 13 nascimentos de nados-vivos (dos quais 1 nascimento prematuro e uma criança com baixo peso ao nascer). Não se verificou nenhuma anomalia genética. Uma das pacientes tratadas com Adalimumab relatou cistite recorrente durante a gravidez. ⁽¹⁰⁰⁾

O registo Espanhol de eventos adversos da terapia anti-TNF α em doenças reumáticas relatam 14 gestações em mulheres com artrite reumatóide, que foram expostas a agentes anti-TNF α (8 recebiam Etanercept, 4 estavam a receber Infliximab, e 2 Adalimumab) ^(101,102) As 14 gestações resultaram em 7 nascimentos sem complicações (4 estavam a ser tratadas com Etanercept e 3 com Infliximab) e 4 abortos electivos. Nas restantes 3 gestações, não foi possível o seu seguimento. Nenhuma má-formação congénita foi relatada.

No estudo multicêntrico de Cush J., ⁽¹⁰³⁾ foram acompanhadas 417 pacientes com AR que ficaram grávidas enquanto faziam terapia anti-TNF α (o Etanercept foi o usado em 81% dos casos). Os resultados foram: 378 partos normais, 9 prematuros, 5 abortos induzidos e 25 abortos espontâneos. Não foi identificada nenhuma má-formação in-útero nem peri-natal, nem se verificou nenhuma morte neonatal. Estatisticamente, os dados são idênticos à restante população.

Os outros fármacos biotecnológicos não anti-TNF α , também têm sido objecto de estudo. Num estudo de Vinet E., et al. ⁽⁹⁹⁾ faz-se referência a um estudo onde foram seguidas 9 mulheres expostas ao Rituximab durante a

gravidez. Todas resultaram em nados vivos, com 5 crianças de termo e 4 prematuras, saudáveis. Nenhuma complicação infecciosa grave foi documentada. Faz-se referência também a mais 2 estudos em que se seguiram 24 mulheres com linfoma e 3 com lúpus eritematoso, que ficaram grávidas durante o tratamento com Rituximab. Não se identificou um aumento de anomalias congénitas, nem maior incidência de infecções nos recém nascidos.

Não existem dados publicados sobre a exposição ao Abatacept durante a gravidez humana.

Relativamente ao Anakinra o seu uso não está associado a efeitos adversos importantes, mas actualmente há insuficiente evidência em seres humanos, sem dados publicados relativamente ao tratamento durante a gravidez.⁽⁹⁹⁾

Os agentes anti-TNF α e o Anakinra são classificados pela FDA como pertencentes à categoria B, no que toca ao risco da toxicidade em grávidas, significando que não está documentada a toxicidade humana. Os fármacos Rituximab e Abatacept incluem-se na categoria C, no qual são incluídos os fármacos para os quais não há evidências suficientes.⁽⁹⁹⁾

Os dados obtidos até ao momento sugerem que os fármacos biotecnológicos não são teratogénicos, nem têm outros efeitos tóxicos, podendo ser uma boa opção de tratamento, visto que o MTX tem efeitos teratogénicos. No entanto, e de acordo com os dados actuais, a utilização da terapia biológica na grávida continua contra indicada.^(86,99,104)

Baseado fundamentalmente na prudência e com o intuito de aumentar a segurança, recomenda-se não iniciar fármacos biológicos em mulheres grávidas, e a suspensão destes 6 meses antes de a mulher tentar engravidar. No caso de gravidez não planeada, deve-se interromper a terapêutica e fazer vigilância ecográfica. As guidelines Portuguesas para o uso de agentes biotecnológicos na AR, de Dezembro de 2007, elaboradas pela SPR, recomendam não iniciar a terapia em mulheres grávidas ou a amamentar e se durante o tratamento ocorrer uma gravidez acidental devem ser suspensos estes fármacos imediatamente. ⁽⁸⁴⁾

Em mulheres com história de AR, verificou-se que o período de gravidez está associado à diminuição da actividade da doença. Outro facto verificado é que caracteristicamente há exacerbação dos sinais e sintomas de AR após o parto. ^(105,106)

Num estudo prospectivo de Yael A. ⁽¹⁰⁶⁾ o objectivo foi determinar a actividade da doença durante a gravidez, utilizando o valor do DAS28. Concluiu-se que a actividade da doença diminuiu durante a gravidez e aumentou no pós-parto (com significância estatística: $p=0,035$). Das 84 pacientes com AR seguidas, 65% melhoraram os sintomas de dor e edema durante a gravidez e a deterioração pós parto esteve presente em cerca de 19%. Concluíram também que pacientes com actividade diminuída da doença antes da gravidez, permaneciam estáveis, e que em mulheres com actividade da doença moderada a grave, a diminuição da actividade da AR era mais significativa.

Desconhece-se na totalidade a razão pela qual ocorre melhoria da AR na gravidez, mas várias hipóteses têm sido propostas. Durante a gravidez ocorre

“supressão” do sistema imunológico, devido à incompatibilidade HLA entre mãe e filho, conduzindo provavelmente a uma diminuição concomitante da actividade do sistema inflamatório e conseqüentemente das manifestações da AR. A gravidez leva também a alterações bioquímicas, com elevação dos níveis da glicoproteína α_2 e aumento da glicosilação de IgG, e está também associada a alteração da função das células T, com um predomínio da subpopulação Th1, em detrimento de Th2. Todos estes elementos poderão contribuir para diminuição franca da actividade da AR durante a gravidez.

(105,106)

É fundamental a recolha sistemática de informação sobre todos os pacientes que estão expostos à terapia biológica por forma a determinar a longo prazo quais os efeitos adversos desta medicação, que se baseia na vigilância pós-comercialização.

Em Portugal, a SPR tem disponível a BioRePortAR, base de dados nacional onde são colocadas todos os dados referentes aos doentes com AR em terapia biológica.

Conclusão

A Artrite Reumatóide é uma doença inflamatória sistémica, complexa e heterogénea, que responde a distintas estratégias terapêuticas.

A compreensão da sua fisiopatologia e do processo inflamatório subjacente têm permitido desenvolver nestes últimos anos agentes terapêuticos com mecanismos de acção específicos, bloqueando a resposta imunológica.

Estes fármacos biológicos redefiniram a terapia da AR, principalmente pela sua capacidade de melhorar a actividade da doença em pacientes que não responderam a DMARDs convencionais e também pela capacidade de diminuição e até suprimir a progressão radiológica.

Múltiplos estudos realizados descreveram a eficácia e segurança favorável destes fármacos e os resultados dos estudos até aqui recolhidos têm sido encorajadores. No entanto, são necessários mais anos de tratamento e seguimento, para avaliar a sua segurança e os eventos adversos no seu uso a longo prazo.

O desafio a curto prazo está centrado na realização de estudos que visam definir claramente quais os factores inequívocos de mau prognóstico, com vista à utilização precoce destas terapêuticas que, como referido são muito eficazes em termos clínicos e estruturais, mas que pecam pelo elevado preço que apresentam.

Além disso, é de esperar ainda o desenvolvimento de novos fármacos, dirigidos a outros componentes da cascata inflamatória, já que, como foi referido, uma percentagem de doentes não respondem aos fármacos biotecnológicos já disponíveis.

Bibliografia

1. Arosa F.A. Cardoso EM., Pacheco F.C., Fundamentos da Imunologia 2005 Lidel - Edições Técnicas Lda. Fev, 2007
2. Roitt I, Delves PJ., Roitt Fundamentos de Imunologia, Editora Guanabara koogan 10ª edição 2004
- 3 Vaz, AL., Artrite Reumatóide, Editora Lidl, 2000
- 4 Queiroz M.V., Reumatologia, Vol. 1. Editora Lidl, 2002
- 5 Tracey D., Klareskog L., Sasso EH., Salfeld JG., Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008, doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
- 6 Miller M.C., Manning H.B., Jain A., Troeberg L., Dudhia J., Essex D., et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology, Março 2009, pp. 686–697
7. Sato K., Takayanagi H., Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology, Curr Opin Rheumatol. 2006, pp. 18:419–426
- 8 .Walsh NC., Gravallese EM., Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies, Curr Opin Rheumatol pp. 2004 pp. 16:419–427
- 9 . Herman S., Muller RB., Kronke G., Zwerina J., Redlich K., Hueber AJ. et al. Induction of osteoclast-associated receptor, a key osteoclast costimulation molecule, Rheumatoid Arthritis., Arthritis Rheum. Out 2008 pp. 3041–3050
- 10 Taylor P.C., Feldmann ., Anti-TNF α biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis, Nature Reviews Rheumatology. October 2009, pp. 5, 578-582
- 11 Maini RN., Feldmann M., How does infliximab work in rheumatoid arthritis? Arthritis Research therapy. Março de 2002, doi:10.1186/ar549

- 12 Khraishi M., Comparative Overview of Safety of the Biologics in Rheumatoid Arthritis, *J Rheumatol.* 2009, pp 82:25-32
- 13 Kukar M., Petryna O., Efthimiou P., Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics: Targets and Therapy.* Out 2009, pp. 3 443-457
- 14 Finckh A., Gabay C., At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2008, pp. 20:269–275
- 15 McInnes IB., Rheumatoid arthritis: of therapies and strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2005, pp. 17:271–273
- 16 ACR – American College of Rheumatology 2010 disponível em: <http://www.rheumatology.org/publications/index.asp> [Accessed on January 2010]
- 17 DAS – Score.NL, Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis, Department of Rheumatology of the University Medical Center Nijmegen, (online) disponível em: www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html [Accessed on May 2010]
- 18 Bruce B., Fries J.F., The Stanford Health Assessment Questionnaire: A Review of Its History, Issues, Progress, and Documentation Personal, non-commercial use only, *J Rheumatol.* 2003,pp. 30:167-78
- 19 Ferraz M.B., Oliveira L.M., Araujo P.M., Atra E., Tuqwell P., Cross-cultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J. Rheumatol.* 1990, pp. 17: 813-7
- 20 Haroon N., Inman RD., Infectious complications of biological therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2009, pp 21:397–403
- 21 Klareskog L., Catrina I. A, Paget S., Rheumatoid arthritis, *Lancet.* 2009;pp. 373: 659–72
- 22 Katz P., Yelin E., Patel VI., Huang XY., Chiou CF., Patient-reported outcomes following biologic therapy in a sample of adults with rheumatoid

- arthritis recruited from community-based rheumatologists, *Arthritis Rheum.* Mai 2009, pp. 593–599
- 23 Emery P, Vollenhoven R, Ostergaard M, Choy E, Combe B, Graninger W, Et al, Guidelines for initiation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe, *Ann Rheum Dis.* 2009 pp- 68:456-459
- 24 Saleem B., Brown AK., Keen H., Nizam S., Freeston J., Karim Z., et al. Disease Remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis Rheum.* Jul 2009, pp. 1915–1922
- 25 Keystone E., Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics, *Curr Opin Rheumatol.* 2009, pp. 21:231–237
- 26 Westhovens R., Kremer JM., Moreland LW., Emery P., Russell AS., Li T., et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year Extended Phase IIB Study, *J Rheumatol.* 2009, doi:10.3899
- 27 Rueda HC., Kavanaugh A., Biologic therapy for early rheumatoid arthritis: the latest evidence, *Curr Opin Rheumatol.* 2008, pp. 20:314–319
- 28 Hochberg MC., Tracy JK., Hawkins-Holt M., Flores RH., Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents adalimumab, Etanercept and Infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis.* 2003, pp. ii13–ii16
- 29 Furst DE, Keystone E C, Kirkham B, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, et al, Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis.* 2009, pp. 67:iii2-iii2
- 30 Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, *ann rheum dis.* 2008, pp. 67(Suppl III):iii2–iii25.

- 31 Singh R., Robinson DB., El-Gabalawy HS., Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines, *Curr Opin Rheumatol.* 2006, pp. 17:274—279
- 32 Haraoui, B., (2009) Assessment and Management of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* pp. 82:2-10;
- 33 Fonseca JE., Lucas H., Canhão H., Duarte R., Santos MJ., Villar M., et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa, *Rev Port Pneumol.* 2006, pp. XII(5):603-613
- 34 Goupille P., Pham T., Sibilia J., Mariette X., Perioperative Management of Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with TNF- α Blocking Agents Seminars, *Arthritis Rheum.* Jun 2007, pp. 202-203
- 35 Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Jbspin, Elsevier Masson.* Oct 2007, pp. 74(6):627-37.
- 36 Simposium Terapêutico, Princípio active: infliximab. disponível em: http://www.simposium.pt/vweb/portal/mono_output/mono_m3550?id_mon=3550&name=REMICADE+Pó+p/conc.+p/sol.+p/perf.+100+mg [Accessed on february 2010]
- 37 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Infliximab) disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/1999/199908133334/anx_3334_pt.pdf
- 38 Maini R., William E, Breedveld F., Furst D, Kalden J., Weisman M., et al., Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial, *The Lancet.* Dec. 1999, pp. 1932-1939

- 39 Schwartzman S., Fleischmann R. Morgan J., Do anti-TNF α agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis?, *Arthritis Res.* 2004, pp. **6(2):S3-S11** disponível em <http://arthritis-research.com/content/6/S2/S3> [Accessed on January 2010]
- 40 Imperato AK., Smiles S., Abramson SB., Long-term risks associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases, *Curr Opin Rheumatol*pp. 2004, pp. 16:199–205
- 41 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Etanercept) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 42 Hamilton CV., Infectious complications of treatment with biologic agents, *Curr Opin Rheumatol.* 2004, pp 16:393–398
- 43 Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M H. Tindall, E.A., Fleischmann R.M., Weaver A.L et al., Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) – Fc Fusion Protein, *N Engl J Med.* July 1997, pp. 337:141-147
- 44 Van Der Heijde D., Klareskog L., Boers M., et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis.* 2005, pp. 64:1582-1587
- 45 Moreland LW, Cohen S, Fleischmann RM, Baumgartner SW, Schiff MH, Burge DJ: Safety and efficacy of up to 5 years of etanercept (Enbrel®) therapy in rheumatoid arthritis. Presented at the 3rd Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2002, Stockholm, Sweden, June 2002.
- 46 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Adalimumab) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481pt.pdf> [Accessed on January 2010]

- 47 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha mono-clonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48:35-45.
- 48 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006, pp.54(1):26–37
- 49 Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Study of Human Anti-TNF α Antibody Adalimumab in Combination with Methotrexate and Methotrexate Alone in Taiwanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Formos Med Assoc*. 2009 pp. 108(4):310–319
- 50 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Certolizumab) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cimzia/emea-combined-h1037pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 51 L Scott D.L., Cope A., New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice?, *Ann Rheum Dis*. 2009 pp. 68:767-769
- 52 Smolen J., Landewé R.B., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luytens K., et al., Efficacy and safety of Certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial *Ann Rheum Dis*. Nov 2008, pp. 68:797-804
- 53 Smolen J., Landewé R.B., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luytens K.L. 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 pp. 68:797-804

- 54 Keystone E., Heijde D., Mason D., Landewé R., Vollenhoven RV., et al, Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum.* May 2009, pp. 60(5):1249.
- 55 Fleischmann R., Vencovsky J., F van Vollenhoven R., Borenstein D., Box J., Coteur G., Et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study, *Ann Rheum Dis.* 2009 pp.68:805-811
- 56 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Golimumab) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/emea-combined-h992pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 57 Keystone, E.C, Genovese M.C., Klareskog L., Hsia E.C., Hall S.T., Miranda P.C.e et al, Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study, *Ann Rheum Dis* 2009, pp. 68:789-796 doi:10.1136/ard.2008.099010
- 58 Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B., Nash P., Durez P., Hall S., et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum.* Apr 2008, pp. 58(4):964-975.
- 59 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Anakinra) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kineret/emea-combined-h363pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 60 Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Andrianakos A., Rapti A., Karras D., et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A

- monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008, pp. 47(9):1384–1388.
- 61 Mertens M, Singh JA. Anakinra for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2009.
- 62 Westhovens R., Robles M., Ximenes AC., Nayiager S., Wollenhaupt J., Durez P., et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors, *Ann Rheum Dis*. Dez 2008, pp. 68:1870–1877
- 63 Asif M., Siddiqui A., The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence, *Curr Opin Rheumatol*. 2007, pp. 19:308–313
- 64 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Abatacept) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/emea-combined-h701pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 65 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 pp. 54(9):2807–2816.
- 66 Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20, pp.144(12):865–876.
- 67 Dorner T., Burmester GR., New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab, *Curr Opin Rheumatol*. 2008, pp. 20:263–268
- 68 Genovese MC., Breedveld FC., Emery P., Cohen S., Keystone E., Matteson EL., et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis*. Jan 2009, pp. 68:1894–1897
- 69 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Rituximab) disponível em

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-combined-h165pt.pdf> [Accessed on January 2010]

- 70 Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009, pp. 68(2):216–221
- 71 Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007 pp. 56(5):1417–1423.
- 72 Genovese MC., McKay JD., Nasonov EL., Mysler EF., Silva NA., Alecock E., et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis Rheum.* Oct 2008, pp. 2968–2980
- 73 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Resumo das características do medicamento (Tocilizumab) disponível em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955pt.pdf> [Accessed on January 2010]
- 74 Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study, *Ann Rheum Dis.* 2009.
- 75 Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, 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, pp. 54(9):2817–2829.
- 76 Rosandich PA., Kelley JT., Conn DL., Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers, *Curr Opin Rheumatol.* 2004, pp. 16:192–198
- 77 Strangfeld A., Hierse F., Kekow J., Hinueber U., Tony HP., Dockhorn R., et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in

- combination with either methotrexate or leflunomide, *Ann rheum dis.* Dez 2008, pp. 68:1856–1862
- 78 Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis.* 2008, pp. 67:iii2-iii25
- 79 Askling J., Bongartz T., Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis., *Curr Opin Rheumatol.* 2008, 20:334–339
- 80 Vassilopoulos D., Calabrese LH., Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections, *Curr Opin Rheumatol.* 2007, pp. 19:619–625.
- 81 Thompson A., Practical Aspects of Therapeutic Intervention in Rheumatoid Arthritis, *J Rheumatol.* 2009, pp. 82:39-41
- 82 Askling J., Dixon W., The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol.* 2008, pp- 20:138–144
- 83 Salliot C. Dougados M. Gossec, Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials, *Ann Rheum Dis.* 2009, pp. (68)25-32
- 84 Rheumatoid Arthritis Study Group (GEAR), Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – december 2007 update of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR). 2007, pp. 32:363-366.
- 85 Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., Lunt M., Galloway J., Ustianowski A et al., Drug-Specific Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Anti-TNF Therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), *Ann Rheum.* 2009; doi:10.1136
- 86 Ledingham J. and Deighton C. on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG), Update on the British Society for rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001), *Rheumatology.* 2005, pp. 44(2):157-163

- 87 Ferrajoli A, Keating MJ., Manshouri T., Giles FJ, Dey A., Estrov Z., et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia, *Blood vol.* 100. 2002, pp. 1215-1219
- 88 Simon TA., Smitten AL., Franklin J., Askling J., Laccaille D., Wolfe F., Malignancies in the rheumatoid arthritis Abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment, *Ann Rheum Dis* . 2009, pp. 68:1819–1826
- 89 Mariette X., Tubach F., Bagheri H., Bardet M., Berthelot JM., Gaudin P., et al., Lymphoma in patients treated with anti-TNF α . Results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2009, pp- (69)400-408
- 90 Brown SL., Greene MH., Gershon SK., Edwards ET., Braun MM., Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration, *Arthritis Rheum.* Dez 2002, pp.46(12):3151-8
- 91 Geborek P., Bladström A., Turesson C., Gulfe A., Petersson IF., Saxne T., et al., Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* Jan 2005, pp. 64: 699–703
- 92 Wolfe F., Michaud K., Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* Jun 2004, pp 50:1740–51
- 93 Dixon W.G, Symmons D.P., Lunt M., Watson K.D, Hyrich K.L, Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis *Arthritis Rheum.* September 2007, pp 2896–2904
- 94 Dimitrios PA., Jon GT.,) Infectious arthritis and immune dysfunction: Edited by Dimitrios Vassilopoulos “Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections?”, *Curr Opin Rheumatol.* Jul 2008, pp. 450-456
- 95 K. Kawakami¹, K. Ikari¹, K. Kawamura¹, S. Tsukahara¹, T. Iwamoto¹, K. Yano, et al., Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor- blockers: perioperative

- interruption of tumour necrosis factor- blockers decreases complications?,
Rheumatology. Feb 2010 pp. 49(2):341-7
- 96 Creemers AA., Fransen J., Jong E., Rooij D.R., Wymenga, A. et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study, J Rheumatol. April 2007, pp. 34(4):689-695
- 97 Wendling D., Balblanc JC., Brousse A., Lohse A., Lehuède G., Garbuio P., et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor a treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. Ann Rheum Dis. Março 2005, pp.1378–1379.
- 98 Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al.: Perioperative infliximab and/or immunomodulator therapy is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease. Digestive Diseases Week, May, 2003.
- 99 Vinet E., Pineau C., Gordon C., Clarke A.E., Bernatsky S., Biologic Therapy and Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatic Diseases, Arthritis Rheum. May 2009, pp 587–592.
- 100 Hyrich K.L., Watson K.D., Dixon W.G., Silman A.J., Symmons D.P., Pregnancy experience in women with rheumatic diseases exposed to biologic agents: results from the BSR biologic register, Ann Rheum Dis. 2006, pp. 65:S321
- 101 Joven B.E., Gonzales A.J., Ruiz T., Moreno E., Cebrian L., Valero M., et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF α therapy: experience in Spain, Arthritis Rheum. 2005; pp52 Suppl:S349.
- 102 Joven BE, Garcia-Gonzalez AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrian L, Valero M, et al. Pregnancy in women receiving anti TNF α therapy: experience in Spain, Ann Rheum Dis. 2006, doi: 65:S317.
- 103 Cush J.J., Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring, Ann Rheum Dis. 2005, pp. 64:iv18–iv23

- 104 Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; British Society, for Rheumatology Biologics Register, Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register, *Arthritis Rheum.* Aug 2006, pp. 54(8):2353-5.
- 105 Haupl T., Ostensen M., Grutzkau A., Radbruch A., Burmester G., Villiger PM., Reactivation of Rheumatoid Arthritis After Pregnancy, *Arthritis Rheum.* Oct 2008, pp 2981–2992
- 106 Yael A. M., Dolhain R. J., Geijn F. E., Willemsen, S. P., Hazes J. M., Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study, *Arthritis Rheum.* Set 2008, pp 1241–1248