

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Imunoterapia e artrite reumatoide

Andreia Bairrão Lino Guiomar Lopes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Imunoterapia e artrite reumatoide

Andreia Bairrão Lino Guiomar Lopes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

**Orientador: Doutora Maria Henriques Lourenço Ribeiro, Professora
Associada**

2019

Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica, que se caracteriza pela inflamação crônica do tecido sinovial, o que resulta na perda da integridade e função da articulação. Não existe ainda cura para a doença principalmente em consequência da sua fisiopatologia demasiado complexa e não totalmente compreendida. De uma forma geral, a inflamação a nível sinovial envolve células apresentadoras de antigénio, macrófagos, fibroblastos, e células B e T, que, em conjunto com mediadores inflamatórios e complexos imunes, provocam a destruição das articulações através da erosão das cartilagens e dos ossos. Tal mecanismo resulta com consequente dor, inchaço e perda de função física das articulações. A AR caracteriza-se ainda pela presença de auto-anticorpos, fator reumatoide (FR) e anticorpo anti-péptido cirtrulinado (ACPA), tanto dentro como fora das articulações, sendo estes importantes marcadores do diagnóstico. Esta doença é fortemente influenciada por fatores ambientais e genéticos, existindo uma sequência de aminoácidos comum partilhada pelos alelos do *locus* do *DRB1* do complexo leucocitário humano (*HLA-DRB1*), que confere suscetibilidade à doença.

O ideal seria iniciar o tratamento quando ainda é possível evitar a destruição da articulação, no entanto é difícil realizar ensaios clínicos para tratamento para da AR, quando faltam critérios uniformes e válidos para identificar indivíduos com doença precoce. O diagnóstico feito nos dias de hoje tem por base a avaliação articular, testes serológicos, pesquisa de agentes de fase aguda e duração dos sintomas que são avaliados, por meio de *scores*, permitindo posteriormente que os médicos encontrem o tratamento mais adequado para o doente.

A presente monografia foca-se nos tratamentos disponíveis para a AR, cujo principal objetivo é atingir a remissão da doença, evento que ainda não é possível atingir pela maior parte dos doentes, especialmente a longo prazo. A era dos fármacos biológicos veio revolucionar o tratamento da AR, surgindo fármacos direcionados para diferentes alvos moleculares envolvidos no processo inflamatório, que vieram mudar notavelmente o prognóstico dos doentes. Entre eles, os inibidores do *TNF*, a classe com mais fármacos atualmente disponíveis, um inibidor da IL-1, inibidores do recetor IL-6, e agentes direcionados contra linfócitos B e T. Para além de mostrarem diferenças ao nível do mecanismo de ação, os vários biológicos apresentam esquemas e doses terapêuticas muito distintas, sendo possível adaptar a terapêutica ao doente em específico. Em geral, as principais reações adversas a estes medicamentos prendem-se com infeções graves e reações no local da administração. As primeiras podem ser amenizadas com a vacinação *influenza*, *pneumococos* e *herpes zoster*, sempre que seja possível.

Finalmente, foi feita uma abordagem sobre os fármacos biossimilares, terapêuticas alternativas e novos potenciais alvos terapêuticos que se encontram em fases de estudo.

Palavras chave: Artrite Reumatoide; Sinovite; Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores da Doença; Agentes Biológicos

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the synovial tissue, resulting in loss of joint integrity and function. There is still no cure for the disease, mainly as a result of its complexity and unclear pathophysiology. Inflammation at the synovial level generally involves antigen presenting cells, macrophages, fibroblasts, and B and T cells, which, together with inflammatory mediators and immune complexes, cause joint destruction through the erosion of the cartilage and bone. Such mechanism results in joint swelling, pain and loss of its physical function. RA is also characterized by the presence of rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) autoantibodies, both inside and outside the joints, which are important diagnostic markers. This disease is strongly influenced by environmental and genetic factors, existing a common amino acid sequence shared by alleles of the DRB1 *locus* of the human leucocyte complex (HLA-DRB1) that confers susceptibility to the disease.

Ideally, the treatment should be initiated when joint destruction can still be avoided, however it is difficult to conduct clinical trials for the treatment of RA since uniform and valid criteria for identifying individuals with early disease are lacking. Nowadays, the diagnosis is based on joint evaluation, serological tests, research of acute phase agents and duration of the symptoms, which are evaluated by means of scores, allowing doctors to find the most appropriate treatment for the patient.

The present monograph focuses on the available treatments for RA, which main goal is to achieve disease remission, an event that is not yet possible for most patients, especially in the long term. The era of biologic drugs has revolutionized the treatment of RA and being that the emerging drugs are directed to different molecular targets involved in the inflammation process, they have markedly changed the prognosis of patients. These drugs include TNF inhibitors, the class that includes the most drugs currently available, an IL-1 inhibitor, IL-6 receptor inhibitors, and agents targeting B and T lymphocytes. Besides the differences in the mechanism of action, the multiple biologicals have very different therapeutic strategies and doses, being, therefore, possible to adapt the therapy to a specific patient. In general, the main adverse reactions to these medicines are severe infections and reactions at the administration site. The former can be mitigated with influenza, pneumococcal and herpes zoster vaccination, whenever possible.

Finally, an approach was taken on biosimilar drugs, alternative therapies and new potential therapeutic targets that are still under study.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Synovitis; Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; Biologic Agents

Índice

1. Introdução	7
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos	9
4. Artrite Reumatoide.....	10
4.1. Epidemiologia	10
4.2. Fisiopatologia	10
4.2.1. Alterações histológicas, células sinoviais e cartilagem e inflamação	10
4.2.2. Auto-anticorpos	12
4.3. Fatores que influenciam a doença.....	13
4.3.1. Fatores genéticos.....	13
4.3.2. Fatores ambientais.....	13
4.4. Sinais e sintomas.....	14
4.5. Diagnóstico	15
4.6. Tratamento	17
4.6.1. AINEs e Analgésicos.....	18
4.6.2. Glucocorticoides.....	19
4.6.3. <i>DMARDs</i>	19
5. <i>DMARDs</i> biológicos (<i>bDMARDs</i>)– imunoterapia	21
5.1. Inibidores do fator de necrose tumoral – anti-TNF	22
5.1.1. Infliximab - IFX	23
5.1.2. Etanercept – ETN.....	23
5.1.3. Adalimumab - ADA.....	24
5.1.4. Golimumab – GLM	25
5.1.5. Certolizumab Pegol.....	25
5.2. Inibidores de outras citocinas inflamatórias.....	26
5.2.1. Anacinra (inibidor da IL-1)	26
5.3. Inibidores da IL-6 e do IL-6R	27

5.3.1.	Tocilizumab (Inibidor do recetor da IL-6) - TCZ	27
5.3.2.	Sarilumab (Bloqueio da IL-6R) - SAR.....	28
5.4.	Agentes direcionados contra linfócitos B e T	28
5.4.1.	Rituximab (anti-CD20).....	28
5.4.2.	Abatacept (Bloqueador da co-estimulação e ativação de células T).....	29
5.5.	Biossimilares	31
6.	Terapêutica física e ocupacional.....	33
7.	Novos tratamentos	33
7.1.	Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF).....	34
7.2.	Tirosina cinase de Bruton (BTK)	34
7.3.	Via da cinase do 3- fosfatidilinositol (PI3Ks)	34
7.4.	Vias neuronais.....	35
7.5.	Células dendríticas.....	35
8.	Conclusão	36

1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica, que se caracteriza pela inflamação crônica do tecido sinovial, o que resulta na perda da integridade e função da articulação. Nesta condição, a membrana sinovial das articulações pode apresentar-se anormalmente espessa e com um interstício altamente inflamatório, rico em macrófagos, células B e T, citocinas e com algumas alterações vasculares. (1) Para além da incapacidade prolongada e complicações apresentadas pelos doentes, a dor articular é um sintoma constante apresentado por estes indivíduos e, portanto, a qualidade de vida encontra-se limitada. (2)

Ainda não existe cura para a doença principalmente em consequência da sua fisiopatologia demasiado complexa e não totalmente compreendida. (1) Sendo uma doença com uma prevalência mundial bastante considerável, é oportuno reunir esforços a fim de encontrar tratamentos eficazes que permitam obter resultados notáveis. A toma de AINEs alivia parcialmente a dor e, para além disso, estes fármacos não influenciam a componente autoimune da doença, sendo urgente a utilização de medicamentos de outras classes terapêuticas. (2) Nos últimos anos houve grandes avanços terapêuticos com o desenvolvimento de terapêuticas biológicas direcionadas para citocinas pró-inflamatórias e modulação da função linfocítica. A questão que se colca é qual o ponto de situação em relação a estas terapias, quais os benefícios que trouxeram para o prognóstico da doença e quais as lacunas que ainda precisam de ser colmatadas. (3)

Mesmo com o aparecimento destas novas estratégias clínicas, o principal objetivo do tratamento, atingir a remissão da total da doença, ainda não é possível para uma grande parte dos doentes. (4) Por conseguinte, a constante investigação sobre a patogénese da doença, tem permitido encontrar potenciais alvos terapêuticos, e vários ensaios clínicos estão a decorrer. (5)

2. Objetivos

A artrite reumatoide, sendo uma doença para a qual ainda não existe cura e que apresenta uma fisiopatologia complexa, desperta especial preocupação por parte da sociedade e em particular dos profissionais de saúde. Para além disso, os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença são uma classe que está em constante crescimento e que veio revolucionar o tratamento desta doença. Assim, a presente monografia tem como objetivo geral inicial fazer uma revisão abrangente da doença, incluindo à cerca da sua fisiopatologia, estratégias de diagnóstico, tratamento e terapêuticas alternativas. Como objetivos específicos enumero: uma revisão das terapêuticas biológicas aprovadas atualmente para o tratamento da AR; uma abordagem aprofundada dos diferentes alvos terapêuticos, tanto os atuais como os futuros.

3. Materiais e Métodos

Para a execução da atual monografia foi feita uma pesquisa baseada em diferentes fontes como livros e bases de dados, entre elas o *PubMed*, o *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* e o *Infomed* a fim de recolher informação fidedigna e abrangente. Foram ainda consultados websites, particularmente o da *World Health Organization* e o da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, com o objetivo de recolher dados estatísticos e informações particulares sobre a posição dos diferentes países em relação à artrite reumatoide. Os dados bibliográficos foram selecionados consoante o seu ano de publicação, prestígio e importância do seu conteúdo.

A pesquisa inicial centrou-se na compreensão da doença em si, incluindo a sua fisiopatologia, sinais e sintomas e fatores relevantes no curso da doença e posteriormente foi direcionada para os tratamentos existentes, incluindo a terapêutica biológica, e potenciais alvos terapêuticos para o futuro. Para a pesquisa realizada os termos regularmente utilizados foram “*rheumatoid arthritis*” “DMARDs” “*immunotherapy*”.

4. Artrite Reumatoide

4.1. Epidemiologia

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica que está relacionada com fatores genéticos e não genéticos, embora ainda não se conheça a sua principal causa. (1) É frequentemente classificada como autoimune devido à sua componente sistêmica e também graças à presença de autoanticorpos. (6) Caracteriza-se por uma inflamação crônica que afeta várias articulações periféricas e que é, muitas vezes, deformante. (1,6)

Segundo o Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal (EpiReumaPt) realizado pelo ReumaCensus 2011-2013, a prevalência da artrite reumatoide na população portuguesa em geral é de 0,7%, sendo em mulheres e homens, 1,1% e 0,3% respetivamente. (7) A nível mundial, a prevalência varia entre 0,3% e 1% e é igualmente mais comum em mulheres do que homens, sendo que predomina em países desenvolvidos. É ainda importante salientar que a doença tende a atacar a população entre os 20 e os 40 anos de idade. (8)

4.2. Fisiopatologia

A artrite reumatoide caracteriza-se pela inflamação concentrada no revestimento sinovial. (1) As articulações sinoviais contêm uma cápsula que é composta por 2 camadas, a cápsula fibrosa e membrana sinovial. Esta última, é constituída por mais ou menos 3 camadas de células de tecido conjuntivo modificado, interpostas em partes da cápsula fibrosa, e por um interstício com vasos sanguíneos. (1,9) A membrana produz um líquido sinovial (sinóvia) que lubrifica e nutre a cartilagem articular, sendo rico em células, polissacáridos, lípidos e proteínas. A consistência viscosa e as propriedades lubrificantes da sinóvia devem-se ao ácido hialurónico, o seu principal constituinte. (9) Na artrite reumatoide, a membrana sinovial apresenta-se anormalmente espessa, composta por mais camadas de células, ativas, e por um interstício altamente inflamatório, rico em macrófagos, células B e T e com algumas alterações vasculares. Existem ainda zonas específicas, onde a cartilagem articular se encontra com a sinóvia, que são invadidas pelo *pannus*, o tecido sinovial característico da artrite reumatoide que pode destruir a cartilagem articular e o osso adjacente. (1)

4.2.1. Alterações histológicas, células sinoviais e cartilagem e inflamação

Para esclarecer a fisiopatologia da AR é importante centralizar a abordagem sobre a sinóvia inflamada. É essencial clarificar que as alterações a nível sinovial não são estáticas ao longo da progressão da doença. Num período inicial, quando surgem manifestações como o inchaço e a dor nas articulações são proeminentes o edema tecidular e a deposição de fibrina. Posteriormente, o revestimento sinovial torna-se hiperplásico e rico em sinoviócitos do tipo A (semelhantes a macrófagos) e do tipo B (semelhantes a fibroblastos), com infiltração de células mononucleares, células B e T, macrófagos e plasmócitos. Outra característica proeminente na AR é a angiogênese, criando um meio favorável ao recrutamento de células inflamatórias para o compartimento articular. (10)

O fator de necrose tumoral α (*TNF- α*) e a interleucina 1 (IL-1) estão presentes em altas concentrações, tanto no líquido sinovial afetado como no tecido sinovial. Estas citocinas são potentes estimuladores *in vitro* das funções efetoras do tecido sinovial e parecem atuar sinergicamente, promovendo a proliferação, a expressão de metaloproteinases e moléculas de adesão, secreção de outras citocinas e produção de prostaglandinas. Acredita-se que, para estabelecer uma homeostase e uma regulação negativa das respostas inflamatórias, exista uma atividade anti-inflamatória por parte de citocinas e recetores de citocinas na sinóvia. São então recetores para o *TNF- α* e IL-1 que ocorrem naturalmente no líquido sinovial na forma solúvel e que competem com os recetores da superfície celular. (10)

Existem outras moléculas importantes no processo inflamatório da AR, entre elas as quimiocinas, embora o seu papel em relação ao recrutamento e ativação de leucócitos ainda não seja claro, e as metaloproteinases da matriz, produzidas em altos níveis pelos sinoviócitos do tipo B e capazes de degradar praticamente todas as proteínas estruturais presentes na articulação, acreditando-se que a sua atividade afete a degradação da cartilagem e do osso. Pensa-se que as moléculas de adesão tenham um papel importante no recrutamento e retenção das células inflamatórias para as articulações. (10)

A figura 1 esquematiza o processo inflamatório, de uma maneira simplificada, que é característico da AR. Da esquerda para a direita pode ver-se uma célula apresentadora de antigénio a apresentar, por meio de uma molécula de *MHC II*, um auto-antigénio ou um péptido estranho a uma célula T *naive*, com intervenção de co-estimuladores. A célula T torna-se então ativa e pode diferenciar-se em células T *helper 1* (*TH1*), 17 (*TH17*) ou foliculares (TFH), e liberta citocinas (como por exemplo IL-17 e IFN- γ) que vão ativar macrófagos e ainda estimular células B. Estas últimas, diferenciam-se em células plasmáticas, as quais podem ser induzidas a produzir auto-anticorpos (como por exemplo *ACPA*). Os auto-anticorpos ligam-se agora a auto-antigénios presentes na sinóvia, formando complexos imunes que podem estimular outras células B a produzir anticorpos anti-IgG (como por exemplo FR), aumentando assim a concentração de complexos imunes e conseqüentemente a ativação do complemento. Os complexos podem ligar-se a macrófagos e outras células, ativando-os e tornando-os aptos para secretar citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores da inflamação (como por exemplo IL-1, IL-6 e *TNF*). Existe ainda a possibilidade de os macrófagos serem ativados pelo ligando do ativador do recetor do fator nuclear κ B (*RANKL*), expresso pelos fibroblastos. Este mecanismo leva a que os pré-osteoclastos se diferenciem em osteoclastos, os quais irão provocar a degradação do osso. As citocinas libertadas pelos macrófagos ativados, podem ainda ativar condrócitos fazendo com que estes secretem enzimas que degradam a cartilagem. (11)

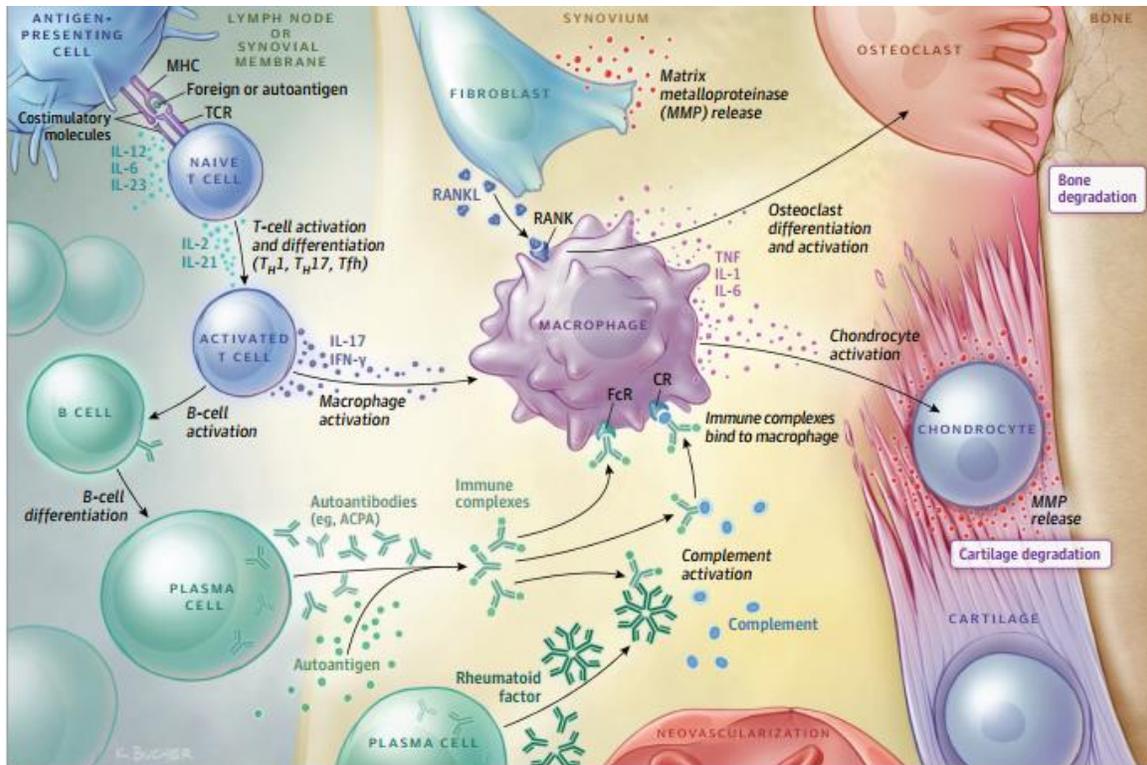


Figura 1 – Aspectos patogénicos da artrite reumatoide. [Retirada de (11)]

4.2.2. Auto-anticorpos

É consensual, nos dias de hoje, que a artrite reumatoide se caracteriza pela presença de dois anticorpos, o Fator Reumatoide (FR) e o anticorpo anti-péptido citrulinado (*ACPA - anti-citrullinated peptide antibody*), contra auto-antígenos presentes tanto dentro como fora das articulações. Mais recentemente foram identificados outros anticorpos, contra proteínas pós-traducionais modificadas, também eles relevantes na avaliação da doença, mas ainda em fases iniciais de estudo. (12) Assim, é importante referir que tanto o FR como o ACPA, sendo os auto-anticorpos mais proeminentes no soro destes doentes, são considerados fatores relevantes na identificação da AR. (13) O fator reumatoide é um anticorpo reativo para a porção Fc da IgG e foi o primeiro marcador serológico considerado no diagnóstico da AR, no entanto ele também está presente noutras doenças auto-imunes, infeções e em 5% da população saudável, podendo ser apenas consequência da ativação policlonal das células B. (14) Os ACPA são considerados marcadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico e prognóstico da doença. (13)

Os péptidos citrulinados, formam-se através da modificação pós-traslacional que transforma os resíduos de arginina em citrulina. Esta reação de citrulinização é mediada pela enzima peptidil arginina deaminase (PAD) e ocorre em situações fisiológicas e patológicas. (12) Os doentes com artrite reumatoide apresentam, no líquido sinovial das suas articulações

inflamadas, péptidos citrulinados, sugerindo uma possível ligação dos *ACPA* a estes antigénios e consequentemente um hipotético aumento da inflamação local. (12)

Estudos iniciais incidentes sobre a caracterização do *ACPA*, permitiram concluir que existe uma forte associação entre os alelos *SE* e a artrite reumatoide positiva para *ACPA*. Sendo que é posta a hipótese dos alelos *SE* predispor para o desenvolvimento de *ACPA*. (15) Ao invés, existe a possibilidade de outros fatores genéticos estarem associados à AR negativa para *ACPA*, contudo, como não existem marcadores específicos da doença para este subgrupo, não se consegue provar que predisponham para alterações imunológicas específicas nestes doentes. (15)

Anos antes da doença se manifestar realmente nos indivíduos, é possível detetar a presença de diferentes auto-anticorpos no seu soro. Sensivelmente 4 anos antes do início da doença, neste caso AR positiva para *ACPA*, é possível identificar em cerca de 50% dos futuros doentes este auto-anticorpo, começando os seus níveis a aumentar daí em diante. (12) Após a doença se tornar clinicamente aparente, observa-se uma estabilização ao longo do tempo, tanto do perfil como do fenótipo do *ACPA*. (12) Indivíduos que desenvolvam *ACPAs* e FR e também apresentem níveis elevados de proteína C reativa, normalmente, exibem sintomas da doença um mês após a deteção do último fator. (11)

4.3. Fatores que influenciam a doença

4.3.1. Fatores genéticos

Estima-se que cerca de 50 a 60% da predisposição para AR esteja associada a fatores genéticos. (10,13) São vários os estudos realizados até à data que evidenciam uma relação entre a artrite reumatoide e variações no complexo *major* de histocompatibilidade classe II (*MHC* classe II), que no ser humano toma a designação de *HLA* classe II (complexo leucocitário humano classe II) e está situado no braço curto do cromossoma 6. (13,16)

Os genes *MHC-II* (*DP*, *DQ* e *DR*) codificam glicoproteínas que são expressas à superfície de células apresentadoras de antigénios, sendo moléculas constituídas por 2 cadeias diferentes, uma α e outra β , cada uma com 2 domínios externos. A função destas moléculas de *MHC* é então fazer com que a informação chegue até às células T *helper* através dos antigénios. (16) Os alelos do *locus* do *DRB1* do *HLA* que parecem predispor para a artrite reumatoide partilham uma sequência de aminoácidos comum denominada “*shared epitope*” (*SE*) que determina a apresentação de determinados péptidos auto-antigénicos aos linfócitos T, conferindo deste modo suscetibilidade à doença. No entanto, os alelos do *locus DRB1* que não contém esta sequência, são considerados protetores. (17)

4.3.2. Fatores ambientais

Há muito se tem investigado a hipótese dos fatores ambientais interferirem no desenvolvimento de AR, entre eles o tabagismo, a dieta, infeções e o microbioma. (14) O efeito do tabagismo, sendo o fator de risco ambiental mais estudado, é fortemente influenciado pelo contexto genético. (18) Constitui um risco mais específico para AR positiva para FR bem como

para AR ACPA positiva e parece depender da presença dos alelos SE. (14) O fumo do tabaco contém potenciais componentes tóxicos para o desenvolvimento de danos nos tecidos e, em conjunto com os alelos *HLA-DRB1*, aumentam sinergicamente a possibilidade de aparecimento de ACPA podendo promover modificações pós-traducionais, que resultam em variações na quantidade e qualidade da citrulinação de proteínas da mucosa. (5,14)

Uma metanálise baseada em mais de 350.000 doentes mostra que pessoas com IMC aumentado, em comparação com pessoas com IMC normal, apresentam maior risco de AR. A hipótese é justificada pela ação de adipocinas, mais concretamente a leptina e a adiponectina exercendo efeitos no sistema imunitário e ao nível da erosão óssea. Complementando este pressuposto, é ainda importante referir que a dieta também poderá ter um papel importante ao nível da doença, da qual a mediterrânea é intitulada uma das mais saudáveis. Esta última vai então influenciar positivamente o microbioma intestinal, o qual afeta a força, integridade e a permeabilidade da barreira intestinal. (19) Existe ainda uma possível associação entre a artrite reumatoide e a doença periodontal, com prevalência de *Porphyromonas gingivalis* que expressa PAD, capaz de promover a citrulinação de proteína, tanto bacterianas como humanas. (5)

Diversos agentes infecciosos e os seus produtos, nomeadamente o vírus *Epstein-Barr* (EBV), citomegalovírus (CMV), espécies proteus e *Escherichia coli*, surgem associados à artrite reumatoide, embora os mecanismos permaneçam indefinidos. (5) Foram vários os autores que concluíram que a infeção por EBV pode contribuir para o aparecimento de AR e inflamação crónica no tecido sinovial, no entanto ainda é necessário definir alguns aspetos. (19) Uma das hipóteses propostas sugere que durante a infeção, a formação de complexos imunes possa desencadear a indução do fator reumatoide. (5)

4.4. Sinais e sintomas

A artrite reumatoide, deve ser considerada quando um individuo apresente dor, rigidez e inchaço nas articulações por algumas semanas. (20) Esta afirmação é apoiada pelas consequências da inflamação: edema, dor das articulações e, por vezes, rubor e calor. (21) A dor pode ser monoarticular no início, no entanto caracteristicamente é poliarticular e simétrica. Outro sintoma específico é a rigidez matinal que dura cerca de uma hora e melhora ao longo do dia. (20)

Nesta doença estão envolvidas vulgarmente as articulações das mãos, pulsos e pés, com o avançar da doença, outras articulações podem inflamar, incluindo as dos ombros, cotovelos, ancas e joelhos. (20,21) Para além dos sintomas articulares, outros podem ser associados como o cansaço, sintomas gripais, febre, suores e perda de peso. A sintomatologia pode por vezes ser atípica, não se manifestando precocemente os sintomas articulares. A AR pode afetar diversos órgãos e apresentar manifestações diversas como por exemplo: secura ocular, úlceras na perna e lesões cutâneas, comprometimento do sistema nervoso, alterações nas vias respiratórias, envolvimento do sistema renal, cardiovascular e fígado. (21)

4.5. Diagnóstico

A artrite reumatoide, sendo uma doença autoimune, em estadios iniciais pode apresentar, antes das manifestações clínicas, a presença de auto-anticorpos como o FR e o ACPA, enquanto que o dano articular raramente é aparente. Nos últimos anos tem-se chegado ao consenso de que a intervenção terapêutica precoce trará benefícios no que respeita à progressão e acumulação de danos nas articulações. O ideal seria mesmo intervir quando ainda é possível evitar a destruição da articulação, no entanto é difícil realizar ensaios clínicos de tratamento para a AR, quando faltam critérios uniformes e válidos para definir indivíduos com doença precoce. (22)

Os critérios de classificação permitem estratificar os indivíduos em grupos como tendo ou não AR, para posteriormente possibilitarem a realização de ensaios clínicos e estudos a fim de definir a doença. O conjunto de critérios de classificação para definir a AR, disseminado internacionalmente é o critério do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1987, obtido numa tentativa de distinguir doentes com AR estabelecida de indivíduos com outros diagnósticos reumatológicos. Assim, não são os critérios mais úteis para identificar doentes que possam usufruir de um tratamento precoce. (22)

Recentemente, foi criado um grupo de trabalho integrado pela *ACR* e pela *European League Against Rheumatism (EULAR)* com o objetivo de desenvolver uma nova abordagem para a classificação da AR, colmatando uma lacuna existente e facilitando o estudo de indivíduos em estadios iniciais da doença. Assim surgiram, os critérios de classificação *ACR/EULAR* de 2010 para a AR, que não sendo critérios de diagnóstico, ajudam a estabelecê-lo. (11,22)

Tabela 1 – Critérios de classificação do *American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism* para a artrite reumatoide de 2010 – (22)

	Score
População alvo (quem deve ser testado?): Indivíduos que:	
1) Tenham pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (inchaço)	
2) Com sinovite não melhor explicada por outra doença	
Critérios de classificação para AR (<i>score - based algorithm</i> : adição do <i>score</i> das categorias de A-D; é necessário um <i>score</i> de 6/10 para classificar um indivíduo como tendo AR definida)	
A. Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma articulação pequena)	5
B. Serologia (é necessário pelo menos um resultado de teste para classificação)	
FR negativo e <i>ACPA</i> negativo	0
FR positivo – baixo ou <i>ACPA</i> positivo – baixo	2
FR positivo – alto ou <i>ACPA</i> positivo – alto	3
C. Reagentes de fase aguda (é necessário pelo menos um resultado de teste para classificação)	
PCR normal e <i>VHS</i> normal	0
PCR anormal ou <i>VHS</i> anormal	1
D. Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

B - Negativo refere-se a valores de UI inferiores ou iguais ao limite superior do normal (LSN) para o laboratório; positivo baixo refere-se a valores de UI que são maiores que o LSN, mas 3 vezes o LSN para o laboratório; positivo alto refere-se a valores de UI 3 vezes o LSN para o laboratório e o ensaio. C - Normal / anormal é determinado pelos padrões locais do laboratório.

Conforme apresentado na Tabela 1, os critérios podem ser aplicados a qualquer indivíduo saudável, desde que apresente 2 características obrigatórias: sinovite clínica ativa, em pelo menos uma articulação, identificada por um especialista – podendo estar presente em qualquer articulação, exceto na DIP, MTP ou CMC, articulações normalmente envolvidas na osteoartrite; e a sinovite observada não pode ser melhor explicada por outro diagnóstico, como é exemplo o lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Os critérios envolvem uma história de duração dos sintomas, uma avaliação articular, e pelo menos um teste serológico (FR ou *ACPA*) e uma medida de resposta de fase aguda (taxa de sedimentação dos eritrócitos – *VHS* – ou proteína C reativa - PCR). A sua aplicação resulta num *score* final entre 0 e 10, sendo que para um indivíduo ter artrite definida deve ter um *score* final igual ou superior a 6. Um indivíduo pode atender à definição de AR sem que todos os testes sejam realizados. Caso

um indivíduo obtenha uma classificação inferior a 6 pode posteriormente ser reavaliado e os critérios serem cumpridos cumulativamente ao longo do tempo. (22)

O envolvimento articular apresentado na tabela 1, refere-se a articulações inchadas ou sensíveis ao exame físico, que podem ser confirmadas com sinovite por imagem – ultrassonografia ou ressonância magnética. (11,22) Sendo que as “grandes articulações” referem-se às dos ombros, cotovelos, anca, joelhos e tornozelos e as “pequenas articulações” referem-se às metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, segunda a quinta articulações metatarso-falangeanas, articulações interfalângicas do polegar e pulsos. (22)

A duração dos sintomas é avaliada com base no testemunho do indivíduo em relação, por exemplo, à dor, inchaço e sensibilidade sentidos nas articulações clinicamente envolvidas quando a avaliação. (22)

4.6. Tratamento

A artrite reumatoide é uma doença que atualmente ainda não tem cura. No entanto, as abordagens terapêuticas existentes nos dias de hoje permitem, em muitos casos, o controle da doença. (11) O tratamento dos doentes deve ser implementado com o objetivo de reduzir a dor e inflamação, melhorar a qualidade de vida e manter a função articular e evitar a progressão da doença e a perda de função articular. (23) Existem diversas *guidelines* e recomendações para o tratamento da AR, incluindo as da ACR, *EULAR* e do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido, que são direcionadas para padrões de doentes e não para um doente em particular. (13) Assim, a adesão a estas diretrizes por parte dos médicos é voluntária e realizada com base na avaliação individual de cada doente. (24) Ao longo dos anos, foram desenvolvidas várias medidas para serem utilizadas em cuidados clínicos que permitem avaliar a atividade da doença, que reflete a inflamação sistêmica e articular, e auxiliar na decisão do tratamento, entre elas o *Disease Activity Score 28 (DAS28)*, o *Simplified Disease Activity Index*, o *Clinical Disease Activity Index* e o *Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3)*. Todas elas culminam numa pontuação que permite caracterizar a atividade da doença em remissão ou atividade baixa, moderada ou alta. (4,20) A classificação pode, por vezes, ser incorreta, uma vez que determinadas medidas têm por base o relato subjetivo, por parte do doente, de dor ou sensibilidade articular, que pode não estar relacionada com a AR ativa. (20)

A figura 2 mostra um algoritmo baseado nas recomendações da *EULAR* de como tratar a artrite reumatoide. (25)

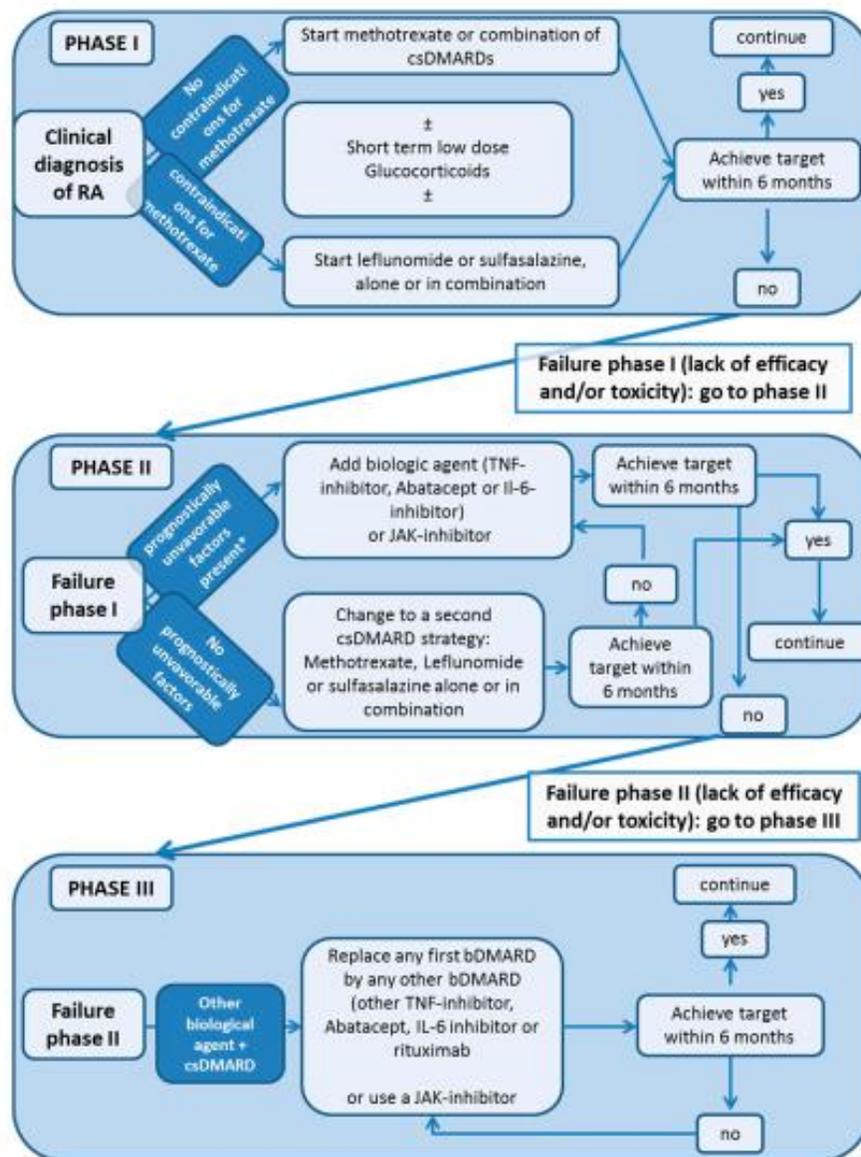


Figura 2 – Algoritmo adaptado da *European League Against Rheumatism* de 2016. [Retirada de (25)]

4.6.1. AINEs e Analgésicos

No que diz respeito aos fármacos para controlo dos sintomas da AR, é importante referir que os analgésicos diminuem a dor e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) diminuem a dor e a rigidez. Numa abordagem terapêutica anterior denominada de pirâmide terapêutica, esta última classe medicamentosa era utilizada como tratamento de primeira linha, em muitos casos, por vários anos. No entanto tem vindo a perder histórico devido à sua eficácia limitada, incapacidade de alterar o curso da doença a longo prazo e aos seus efeitos tóxicos a nível

gastrointestinal e cardíaco, e a dar lugar ao início de tratamento precoce com fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (*DMARDs*) (13,20) Assim, os AINEs e analgésicos devem ser utilizados apenas como terapêutica adjuvante, sintomática ou durante um curto período de tempo até que o diagnóstico seja estabelecido. (11)

4.6.2. Glucocorticoides

Os glucocorticoides, são outra classe farmacológica que levanta alguma controvérsia. Acredita-se que sejam úteis no controlo da dor, rigidez e inchaço, mas não na progressão da doença. (20) A curto prazo reduzem a sinovite e a longo prazo o dano nas articulações, no entanto apresentam muitas reações adversas. (13) As mais frequentes são infeções, hiperglicemia, hipertensão, osteoporose, ganho de peso, instabilidade do humor e distúrbios do sono. A sua utilização é normalmente como terapêutica de “ponte” no diagnóstico ou em episódios de elevada atividade da doença quando os *DMARDs* estão a ser introduzidos, uma vez que estes últimos têm um início de ação mais lento. (11,20) É conveniente que sejam posteriormente retirados ou que a sua utilização seja na dose mais baixa possível. (20) Os glucocorticoides podem ser administrados por via oral ou intra-articular. (13) As injeções intra-articulares são um tratamento local altamente eficaz para as articulações ativas individuais, normalmente são bem toleradas e seguras se não forem administradas anualmente mais de 3 a 4 vezes por articulação. (13,20)

4.6.3. *DMARDs*

Os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (*DMARDs*) são definidos como “medicamentos que interferem nos sinais e sintomas da AR, melhoram a função física e inibem a progressão dos danos nas articulações”. São divididos em duas grandes classes, *DMARDs* sintéticos e *DMARDs* biológicos. Os *DMARDs* sintéticos podem ainda ser divididos em dois grupos, *DMARDs* sintéticos convencionais e *DMARDs* sintéticos direcionados, os primeiros têm alvos não identificados, e os segundos foram desenvolvidos com o objetivo de interferirem com moléculas específicas. (11)

4.6.3.1. *DMARDs* sintéticos convencionais (*csDMARDs*)

A inflamação, sendo um processo dinâmico, é mantida por vias intra e extracelulares. Os *DMARDs* convencionais atuam atravessando a membrana celular, no entanto, apesar dos seus efeitos primários serem a nível intracelular, também estão associados a efeitos extracelulares. (2)

Entre os *DMARDs* convencionais, o metotrexato (MTX) é o mais importante e é considerado o medicamento base para a AR, sendo utilizado como agente de referência em diversos ensaios clínicos devido à sua boa tolerabilidade e eficácia.(10,26) É, em muitos casos, a primeira linha de tratamento e é utilizado tanto em monoterapia como combinado com outros medicamentos, da mesma classe ou outras, como por exemplo glucocorticoides. (11,25) Até ao momento foram várias as sugestões em relação ao mecanismo de ação do MTX, no entanto o mecanismo pelo qual, em baixa dose, modula a inflamação ainda não é totalmente conhecido.

Os estudos realizados, sugerem que, em baixas doses, o MTX exerce efeitos no aumento dos níveis de adenosina e na redução pró-inflamatória, aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias. (27) A adenosina, desregula a produção de *TNF* e *NF-Kb*, e é um dos principais mediadores da regulação negativa da ativação e proliferação dos linfócitos T. (25) As doses típicas de MTX utilizadas no tratamento da AR, variam entre 10 e 25 mg/semana, sendo que recentemente domina a hipótese de que a dose ideal será 25mg/semana.(10,20) Doentes que não tolerem essa dose devido aos efeitos adversos, podem melhorar com doses mais baixas. (11) Este medicamento apresenta efeitos adversos bem conhecidos, entre os quais náuseas, estomatite, diarreia, alopecia, fadiga pós-administração e hepatotoxicidade que podem ser contornados com a profilaxia com ácido fólico (1-5 mg/dia – administrado oralmente na manhã seguinte à administração de MTX (27)), repartição da sua dosagem ao longo do dia ou alteração da via de administração.(11,20) O seu início de ação pode levar entre 4 a 8 semanas e o esquema terapêutico pode ser muito variado, sendo que uma das hipóteses aceite é a iniciação com uma dose mais baixa que pode ser aumentada gradualmente. (10) O MTX é conhecido ainda, por ser um agente teratogénico, sendo totalmente desaconselhado durante a gravidez. (25)

Entre os *DMARDs* convencionais é importante também destacar a Leflunomida (LEF), Sulfassalazina (SSZ), Hidroxicloroquina (HCQ) e Azatioprina. A LEF compartilha muitas das toxicidades potenciais do MTX sendo aconselhado a monitorização laboratorial dos parâmetros sanguíneos e enzimas hepáticas, aquando a sua utilização. (25) É rapidamente convertida no seu metabolito ativo e diversos estudos demonstram que produz resultados semelhantes aos do MTX, e pode ser utilizada como tratamento complementar ao tratamento com MTX, afetando vias metabólicas distintas. (10) A HCQ apresenta como principal inconveniente o dano ao nível da retina e normalmente não é utilizada em monoterapia. (20,28) A SSZ, apesar de apresentar baixo risco de toxicidade grave, as náuseas são um dos seus principais efeitos adversos. (28) A sua eficácia é semelhante à do MTX, no entanto a longo prazo pode ser menos eficaz. Pode ser considerada em doentes que não tolerem o MTX e é uma opção aceitável, caso o tratamento da AR seja necessário durante a gravidez. (20,25)

4.6.3.2. *DMARDs* sintéticos direcionados (*tsDMARDs*) – inibidores da *JAK*

Recentemente foi introduzido um novo grupo medicamentoso no tratamento da artrite reumatoide, os inibidores da *Janus-Kinase* (*JAK*). (25) As *JAK* são proteínas tirosina cinase citoplasmáticas de transdução de sinal, que traduzem os efeitos de algumas citocinas em respostas celulares. (11,25) Até ao momento, apenas dois inibidores da *JAK* foram aceites para o tratamento da AR. O Tofacitinib foi aprovado em 2012 pela *FDA* (*Food and Drug Administration*) nos EUA e em 2017 pela Agência Europeia do Medicamento (*EMA*), para utilização na União Europeia. É um inibidor da *JAK* 1 e 3, com pouca afinidade para a *JAK* 2. Aparentemente eficaz em casos moderados a graves, em monoterapia ou combinado com o MTX. O segundo medicamento é o Baricitinib, um inibidor da *JAK* 1 e 2 que foi aprovado pela *FDA* e pela *EMA* em 2017. Tal como o Tofacitinib, pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o MTX. (25)

De acordo com as *guidelines* da *EULAR*, ambos podem ser utilizados no tratamento da artrite reumatoide quando os *DMARDs* convencionais forem insuficientes ou tiverem de ser descontinuados devido aos efeitos adversos. Os principais efeitos adversos observados no tratamento com esta classe terapêutica, prendem-se principalmente com o aumento da suscetibilidade a infeções e aumento dos níveis de colesterol. O Tofacitinibe, em doses elevadas demonstrou ainda aumentar o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. (25)

Este grupo terapêutico tem despertado muito interesse por parte dos investigadores, e para além dos inibidores já aprovados existem outros em ensaios clínicos de fase III. É o caso do Filgotinib e do ABT-494, inibidores seletivos da *JAK 1* que mostraram resultados promissores em estudos de fase IIb. (3)

5. *DMARDs* biológicos (*bDMARDs*)– imunoterapia

Os *DMARDs* biológicos surgiram em consequência da melhor compreensão do processo inflamatório na AR. O entendimento do papel central da rede de citocinas pró-inflamatórias na sinovite levou à identificação de importantes alvos terapêuticos, como é o exemplo do *TNF-α* e da IL-6. Os primeiros *DMARDs* biológicos aprovados para o tratamento da AR foram os inibidores do *TNF-α*, mas a imunoterapia direcionada foi enriquecida com outros medicamentos ao longo das últimas décadas. Esta classe terapêutica veio revolucionar o tratamento da AR e mudar notavelmente o prognóstico dos doentes. (4)

A imunoterapia biológica, é produzida a partir de células vivas o que implica um aumento no custo do seu desenvolvimento e produção. São medicamentos potentes e com efeitos adversos potencialmente graves, o que implica um estreito acompanhamento e monitorização de diversos parâmetros. (29) Todos os *DMARDs* biológicos afetam a função imunológica e aumentam o risco de infeções, tanto as mais comuns, como é o caso de pneumonia, celulite ou infeções do trato urinário, como as mais incomuns – tuberculose e infeções por fungos. Assim, devem ser usados com cuidado em doentes com fatores de risco para infeções ou que tenham historial de infeções graves. (20) Antes da terapêutica com agentes biológicos ser iniciada é importante fazer exames para identificar infeções ativas ou latentes, despistando a presença de tuberculose ou hepatite. É importante ainda fazer a contagem das células sanguíneas e avaliar a função renal e hepática. (25) Caso seja possível, é conveniente que o doente seja vacinado contra *influenza*, *pneumococos* e *herpes zoster*. (20) Em geral, apesar de atuarem através de mecanismos de ação diferentes, os agentes biológicos apresentam eficácia semelhante. Em média, cerca de um terço dos doentes respondem bem a uma terapêutica específica, mas uma porção semelhante não responde de todo. As razões pelas quais tal fenómeno acontece, permanecem mal compreendidas o que sugere um longo caminho de investigação nesta área. (29)

Segundo as *guidelines* da *EULAR*, um *bDMARD* ou um *tsDMARD* deve ser considerado se a remissão ou uma baixa atividade da doença não forem alcançadas com a primeira estratégia de *DMARD*, se existirem marcadores de mau prognóstico (como por exemplo,

elevados níveis de marcadores de fase aguda, elevado número de articulações inchadas, presença de auto-anticorpos ou dano articular precoce), ou se o doente responder inadequadamente ao MTX e/ou outras estratégias com *csDMARDs*. (25) A preferência por esta classe terapêutica passa pela experiência a longo prazo com perfis de eficácia e segurança, no entanto as evidências para o tratamento de doentes de acordo com marcadores de pronóstico são limitadas. Quando o objetivo terapêutico não for alcançado com um primeiro *bDMARD* (ou *tsDMARD*), qualquer *DMARD* biológico ou sintético direcionado pode ser usado, exceto um anteriormente ineficaz. Existe a possibilidade do *DMARD* escolhido ter o mesmo alvo terapêutico que o anterior, uma vez que existem evidências de que a sua eficácia poderá ser tão grande quanto a opção por outro medicamento com outro alvo terapêutico. (11) Esta decisão de escolha entre agentes biológicos deve ser cuidadosa e deve ter em conta vários aspetos, incluindo a causa da mudança, pois poderá dever-se à falta ou perda de benefício do medicamento, ou à presença de efeitos adversos. (24)

De um modo geral, os *DMARDs* biológicos e os *DMARDs* sintéticos direcionados apresentam maior eficácia quando combinados com MTX ou outros *DMARDs* sintéticos convencionais, em comparação com os mesmos em monoterapia. (11) O período de avaliação de uma terapêutica varia consoante o tempo necessário para a sua eficácia estudado. Normalmente a terapêutica é avaliada durante 3 meses até se chegar a uma conclusão, no entanto um produto biológico não *TNF- α* pode necessitar de um período maior, sendo avaliado durante 6 meses. (24)

5.1. Inibidores do fator de necrose tumoral – anti-*TNF*

Os primeiros estudos pré-clínicos que incidiram sobre anticorpos contra *TNF- α* , foram realizados em 1985 em modelos animais. Anos mais tarde, surgiu a evidência de que o *TNF- α* tinha um papel central a nível inflamatório na artrite reumatoide e foi então que surgiu a primeira terapêutica biológica para esta doença. (25) Sendo a classe pioneira, existe uma maior experiência em ensaios controlados, registos de doentes, estudos clínicos e prática diária com estes medicamentos. (2)

A inibição do *TNF- α* além de reduzir a atividade da doença, diminui também os danos nas articulações e a fadiga, preserva a capacidade funcional, aumentando assim a qualidade de vida do doente e redução da necessidade de cirurgia articular. Diversos ensaios e evidências clínicas indicam que estes agentes são mais eficazes quando combinados com MTX, provavelmente porque este último reduz a sua imunogenicidade. (29) Os efeitos adversos mais frequentemente apresentados pelos doentes que recebem esta terapêutica são as reações locais à injeção (dor, prurido e vermelhidão), que ocorrem caracteristicamente nas primeiras semanas de tratamento, e um risco aumentado a infeções. (2,25) Quando os agentes são administrados intravenosamente, podem ocorrer tanto reações agudas à infusão como reações tardias, algumas delas mediadas pela imunoglobulina E. (25) Outras complicações, raras, associadas a este grupo terapêutico prendem-se com as doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca congestiva e neutropenia, no entanto as opiniões dividem-se e não existem estudos conclusivos. (25,29) Como já referido anteriormente, é importante o despiste de infeções antes do início da terapêutica com agentes biológicos, incluído inibidores do *TNF- α* .

No caso de existência de tuberculose latente, deve ser iniciado um tratamento para a mesma antes da terapêutica com um inibidor do fator de necrose tumoral, ou pode-se optar por escolher outro *bDMARD*. (2,25)

Até ao momento, estão disponíveis cinco inibidores do fator de necrose tumoral. Embora todos eles se liguem ao *TNF- α* , apresentam diferenças em relação à sua estrutura molecular, via e regime de administração e modo de ação. (25)

5.1.1. Infliximab - IFX

O Infliximab foi o primeiro inibidor do *TNF- α* aprovado pela *FDA* (em 1999) e é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino IgG1 que se liga ao *TNF- α* solúvel e transmembranar. (2,25) Assim, impede a ligação do *TNF- α* a recetores na superfície celular, desativando a sinalização celular mediada por este recetor. (30) A sua estrutura molecular quimérica pode induzir anticorpos anti-quiméricos humanos, o que pode levar à redução dos níveis funcionais deste medicamento e conseqüentemente da resposta clínica. Uma proposta aceitável, e que é recomendada, para contornar este inconveniente é a combinação com MTX, que apesar de não impedir a formação destes anticorpos, pode diminuir a sua presença. (2)

Os ensaios clínicos do Infliximab demonstram melhorias significativas e clinicamente relevantes na artrite reumatoide ativa. Estudos iniciais de infusão única permitiram observar uma resposta clínica substancial, estudos posteriores de infusão múltipla e também em combinação com MTX permitiram observar taxas mais altas e maior duração da resposta terapêutica. Atualmente, o Infliximab apenas está disponível para administração parenteral (perfusão intravenosa) e o esquema terapêutico aprovado pela *FDA*, e que é praticado em Portugal, é a administração de doses de carga de 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, seguidas de doses de manutenção a cada 8 semanas. (10) Este esquema pode ser adaptado tendo em conta a resposta do doente após as 12 semanas de tratamento (intervalo em que geralmente é atingida a resposta clínica), sendo que a dose de manutenção pode variar entre 3 e 7,5 mg/kg e os intervalos de administração entre 4 a 8 semanas. (2,25,31) O tempo de semi-vida de eliminação deste anticorpo é em média 8 a 9 dias e meio, e, na maioria dos doentes, pode ser detetado no soro durante pelo menos 8 semanas após a administração de doses de manutenção. (10,31) Está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa, com tuberculose ou infeções graves ou com insuficiência cardíaca moderada ou grave. No resumo das características do Ramicade®, disponível na página do Infomed, pode ler-se que o tratamento com Infliximab reduziu a expressão de moléculas mediadoras de adesão celular, bem como quimiotaxia, infiltração de células inflamatórias para áreas inflamadas da articulação e degradação tecidual. (31)

5.1.2. Etanercept – ETN

O Etanercept, aprovado pela *FDA* dos EUA em 1998 e autorizado no ano 2000, tem uma estrutura particular e com propriedades farmacológicas únicas. (2,25,32) É uma proteína de fusão recombinante solúvel, que consiste em dois recetores de fatores de necrose tumoral (*TNFRs*) humanos, cada um deles ligado a uma porção Fc da IgG1 humana. Tem a valência de

se ligar ao *TNF- α* e ao *TNF- β* (linfotóxina), com maior afinidade do que os *TNFRs* solúveis endógenos. (32) Funciona assim como inibidor competitivo da ligação do *TNF* aos seus recetores de superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo *TNF*. (33)

É administrado via injeção subcutânea e o seu tempo de semi-vida de eliminação varia entre 70 e 100 horas em doentes com AR. (32) A posologia recomendada é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. (25) É recomendada a associação com MTX, apresentando taxas de remissão consideravelmente melhores do que o MTX ou SSZ em monoterapia, no entanto pode também ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX. (32,33) Durante a terapêutica com Etanercept, em comparação com outras também inibidoras do *TNF- α* , não se detetou a presença tão proeminente de anticorpos neutralizantes contra este medicamento e, quando presentes, não existe uma relação estabelecida com a resposta clínica reduzida. Assim apresenta, aparentemente, baixa imunogenicidade, o que pode ser explicado pela reduzida presença de sequências de aminoácidos não endógenos (não presentes na área de ligação ao *TNF*), e pela formação de complexos imunes menores, aquando da sua ligação ao *TNF*, em comparação ao Infliximab e Adalimumab (reduzindo a possibilidade de serem captados pelas células apresentadoras de antígenos). (2,32)

A metanálise dos ensaios clínicos randomizados, mostrou que entre os inibidores de *TNF*, o Etanercept apresenta uma taxa de infeções graves mais baixa. Paralelamente, mostra menor risco de reativação da tuberculose latente assim como taxa de incidência, pois liga-se menos avidamente ao *TNF* transmembranar. (2,32) Como se pode ler no resumo das características do medicamento Enbrel®, disponível para consulta na página do Infomed, as principais reações adversas ao medicamento são reações no local da injeção, infeções, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre. Para além disso, este fármaco é contra-indicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, sépsis ou risco da mesma e presença de infeções ativas. (33)

5.1.3. Adalimumab - ADA

O Adalimumab foi aprovado anos mais tarde e foi o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano recombinante IgG1 que se liga ao *TNF- α* . Pode ser usado em monoterapia ou combinado com MTX e a dose recomendada é de 40 mg administrado em semanas alternadas, em dose única por injeção subcutânea. (2) À semelhança dos outros inibidores do *TNF*, pode ler-se no resumo das características do Humira®, que o Adalimumab está contra-indicado em indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa, tuberculose ativa ou outras infeções graves e com insuficiência cardíaca moderada a grave. Os seus principais efeitos indesejáveis são infeções, reações no local de injeção, cefaleias e dor musculoesquelética. (34)

Os doentes ao receberem a terapêutica combinada de Adalimumab e MTX, no início da doença, apresentam rápidas melhoras clínicas e funcionais. Resultados de alguns estudos demonstram que há uma inibição dos danos estruturais quando é adicionado ADA em comparação com doentes que continuam apenas o MTX em monoterapia, no entanto, o relato

de infecções graves é mais frequente. Este medicamento, em norma é bem tolerado, mas tal como os anteriores também vê a sua resposta terapêutica diminuída devido à presença de anticorpos anti-adalimumab. A resposta terapêutica geral e as taxas de remissão da doença parecem ser mais altas para a terapêutica com Adalimumab que com Infliximab, no entanto comparáveis às do Etanercept, contudo existem estudos que demonstram que não parecem existir diferenças significativas entre os três medicamentos. (35)

5.1.4. Golimumab – GLM

O Golimumab é o mais recente anti-*TNF-α* aprovado pela *FDA* em 2009, sob a marca Simponi®. É um anticorpo monoclonal IgG1κ humano produzido por uma linha celular de hibridoma murínica com a tecnologia do ADN recombinante, que se liga a formas solúveis e transmembranares do *TNF-α* inibindo a sua atividade biológica. Apresenta-se como formulação subcutânea, devendo ser administrado apenas em combinação com MTX. Está aprovado como tratamento para a artrite inflamatória, incluindo a AR em adultos e artrite idiopática juvenil poliarticular (em crianças com mais de 40 kg). (2,36) A dosagem recomendada é de 50 mg uma vez por mês, no entanto a dose pode ser aumentada para 100 mg por mês caso não se obtenha resposta clínica adequada após 3 a 4 doses (12 a 14 semanas), ou em doentes com peso superior a 100 kg. (36)

Demonstrou, em ensaios clínicos de fase III randomizados e controlados por placebo, melhorar os sinais e sintomas da AR. (36) As reações adversas e as contra-indicações são semelhantes às apresentadas para os restantes fármacos desta classe terapêutica. (37)

5.1.5. Certolizumab Pegol

O Certolizumab Pegol, é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado, que consiste numa cadeia leve e pesada, expresso na *Escherichia coli*, covalentemente conjugado com polietilenoglicol (PEG), que prolonga a sua meia-vida plasmática.(38) Não contém a porção Fc, característica de um anticorpo completo e, portanto, não permite a fixação do complemento, nem o desenvolvimento de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos *in vitro*, bem como o transporte mediado pelo recetor Fc neonatal (FcRn). (2,38) Deste modo, existirá uma distribuição preferencial e retenção do Certolizumab nos tecidos inflamados. É um composto univalente, reduzindo as possibilidades de formação de grandes complexos imunos quando comprado com compostos divalentes como é o caso do Infliximab, Adalimumab e Golimumab. (38)

O Certolizumab Pegol foi aprovado pela EMA em 2007 e, atualmente, apresenta-se disponível com o nome comercial de Cimzia®, é recomendada a sua associação ao MTX, exceto quando existe intolerância ao MTX ou o tratamento continuado com este medicamento é inadequado, podendo ser utilizado em monoterapia. (25,39) A posologia recomendada é de doses de carga de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (repartidas em duas administrações sob a forma de injeção subcutânea de 200 mg) e de doses de manutenção de 200 mg a cada duas semanas ou, quando a resposta clínica é confirmada pode ser considerada uma dose de 400 mg a cada 4 semanas. A resposta clínica é normalmente obtida em 12 semanas de tratamento,

segundo os dados disponíveis. (2,39) A sua utilização está contraindicada em casos de hipersensibilidade à substância ativa, tuberculose ativa ou infeções graves e insuficiência cardíaca moderada a grave. (39) As principais reações adversas foram tuberculose e reação local à injeção. (35)

Em análises de segurança baseadas em resultados de estudos clínicos, mostram em geral que o perfil de segurança do Certolizumab é comparável ao dos outros inibidores do *TNF*, quando administrados em doentes com AR. (38) No entanto, os dados em relação à imunogenicidade destes dois mais recentes inibidores do *TNF*, são ainda limitados. (2)

5.2. Inibidores de outras citocinas inflamatórias

5.2.1. Anacinra (inibidor da IL-1)

A Anacinra foi aprovada pela primeira vez em 2001, nos EUA enquanto que na Europa foi em 2002, e foi o primeiro biológico não anti-*TNF*. (2,25) É um antagonista do recetor humano da IL-1, fabricado usando uma tecnologia de DNA recombinante, produzido em células de *Escherichia coli*, e é uma forma não glicosilada do IL-1Ra humano. (40,41) Existem duas isoformas da IL-1, a IL-1 α e IL-1 β , a primeira está presente na maioria das células de indivíduos saudáveis, enquanto a IL-1 β é produzida principalmente por monócitos e macrófagos, sob estimulação. (42,43) A IL-1 foi encontrada no plasma e fluido sinovial dos doentes com artrite reumatoide, e acredita-se que a IL-1 β esteja fortemente correlacionada com a atividade da doença. (2) Deste modo, a Anacinra, neutraliza os efeitos da IL-1 ligando-se competitivamente ao seu recetor do tipo I. (40)

Esta indicada, em combinação com MTX, no tratamento dos sinais e sintomas de AR, quando a resposta ao MTX isolado foi inadequada. Também pode ser utilizada em monoterapiada, ou em associação com anti-inflamatórios ou outros *DMARDs*. No resumo das características do Kineret®, que tem como substância ativa a Anacinra, é sugerido um esquema terapêutico de 100 mg por dia (uma vez que a sua semi-vida de eliminação varia entre quatro e seis horas), sob a forma de injeção subcutânea, preferencialmente à mesma hora e alterando o local de injeção para evitar desconforto. (25,41) Está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou neutropenia e as principais reações adversas relatadas prendem-se com reações no local da injeção, no entanto também foi observado um aumento da incidência de infeções graves e diminuição do número de neutrófilos em comparação com o placebo. (41)

Demonstrou, em ensaios, alguns efeitos benéficos no tratamento a AR, como a melhoria da dor, diminuição dos reagentes de fase aguda e número de articulações dolorosas. (25,41) No entanto, quando comparada aos inibidores do *TNF*, estes últimos dominam. Não só pela maior eficácia, mas também porque os doentes descrevem uma mais rápida sensação de bem-estar após o tratamento com inibidores do *TNF*, talvez porque os anticorpos contra o *TNF* demonstram atividade sobre os recetores da dor no cérebro poucos minutos após a infusão. (40) Atualmente a Anacinra é utilizada noutras doenças inflamatórias, como é o caso da Gota. (25)

5.3. Inibidores da IL-6 e do IL-6R

A via de sinalização da IL-6 inclui duas moléculas, o recetor específico para a IL-6 (IL-6R) e uma glicoproteína de superfície celular, gp130, que funciona como um transdutor de sinal. Existem dois tipos de IL-6R, o transmembranar (mIL-6R) e o solúvel (sIL-6R) e conforme a ligação da IL-6 a cada um deles temos sinalizações diferentes, clássica e *trans* respetivamente. (44) Sendo que o recetor solúvel da IL-6 produz efeitos biológicos mais vastos, uma vez que se distribui mais amplamente. (45) A ligação da citocina ao seu recetor induz a homodimerização da gp130 e consequente formação de um complexo funcional com IL-6, IL-6R e gp130. Subsequentemente é desencadeada uma via de sinalização a jusante via *JAK*, levando à regulação de fatores de transcrição incluindo *STAT3* nas células alvo. (44)

Foram encontrados elevados níveis de IL-6 e sIL-6R no soro de doentes com AR e foi estabelecida uma relação positiva com a gravidade da doença e dano nas articulações. (44) Na AR, a principal fonte de produção de IL-6 são as células sinoviais, daí a sua concentração nos fluidos sinoviais ser muito superior à concentração no soro dos doentes. (46) Esta citocina tem um papel de destaque a nível da indução e manutenção de processos autoimunes através da modulação de células B e diferenciação de células Th17, e intervém ainda a nível da angiogenese. Posto isto, a IL-6 é um alvo com potencial para a terapêutica da AR. (44)

5.3.1. Tocilizumab (Inibidor do recetor da IL-6) - TCZ

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que inibe o recetor da interleucina-6 (anti-IL-6R), produzido através de tecnologia de DNA recombinante, que foi aprovado na União Europeia em 2009. (44,47) Bloqueia a via de sinalização mediada pela IL-6 (citocina pleiotrópica pró-inflamatória), uma vez que se liga ao recetor da IL-6 tanto transmembranar (mIL-6R) como ao solúvel (sIL-6R). (48)

Os seus ensaios clínicos demonstraram eficácia em doentes com AR moderada a grave que responderam inadequadamente a *DMARDs* ou anti-*TNF- α* , reduzindo a progressão radiográfica e melhorando a função física dos doentes. (44) Pode ser utilizado em combinação com MTX ou em monoterapia, caso o individuo seja intolerante ao MTX, mostrando ser dos poucos biológicos que apresenta semelhante eficácia em monoterapia ou combinado com o MTX. (29,47) A dose recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de quatro em quatro semanas, por perfusão, sendo que esta dose pode ser ajustada em consequência da presença de determinadas alterações laboratoriais. (47) A sua administração esta contraindicada em indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa e com infeções ativas graves. As principais reações adversas a este medicamento prendem-se com infeções, neutropenia e função hepática anormal. (29) Foram raros os relatos de perfusões gastrointestinais, mas existiram, deste modo é importante a utilização com cautela deste medicamento em indivíduos com risco aumentado de perfusão gastrointestinal. (25) É muito importante ter a noção de que o Tocilizumab, inibindo a ação da IL-6, inibe consequentemente a produção de proteínas de fase aguda incluindo a PCR, assim, mesmo em casos de infeções graves, os seus níveis poderão ser normais, sendo muito importante o exame clínico. (2)

5.3.2. Sarilumab (Bloqueio da IL-6R) - SAR

O Satilumab, registado com o nome Kevzara®, é um anticorpo monoclonal seletivo contra IL-6R α (solúvel e transmembranar), totalmente humano. (48,49) Difere do TCZ em estrutura e afinidade, demonstrando num estudo pré-clínico cerca de 10 a 40 vezes maior afinidade para o recetor em comparação com TCZ. (48) Está indicado, em combinação com MTX, no tratamento da AR ativa moderada a grave em doentes adultos e que responderam inadequadamente ou são intolerantes a um ou mais *DMARDs*. Também pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX. (49) Em estudos de fase II e fase III foi demonstrada a eficácia do SAR, quando utilizado em doentes com AR ativa e quando a resposta aos inibidores do *TNF* foi inadequada. Foi então aprovado em 2017 para o tratamento desta doença pela *EMA* e pela *FDA*. (44)

O esquema terapêutico recomendado é, a administração por injeção subcutânea de 200 mg uma vez a cada duas semanas e posterior diminuição para uma dose de 150 mg a cada duas semanas, com o objetivo de gerir os elementos sanguíneos e enzimas afetadas pela terapêutica. (49) Apresenta uma semi-vida mais longa e um perfil de segurança idêntico ao TCZ. (44) Assim, as reações adversas mais frequentes, bem como as contraindicações são semelhantes às apresentadas em relação ao TCZ. (24)

5.4. Agentes direcionados contra linfócitos B e T

5.4.1. Rituximab (anti-CD20)

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico rato/humano, que se liga especificamente ao antigénio transmembranar CD20, localizado nos linfócitos B e nos linfócitos pré-B. Um dos domínios do Rituximab liga-se então ao antigénio CD20 e um outro domínio poderá recrutar as funções efetoras imunes e mediar a lise das células B. (50) Primeiramente foi aprovado para o tratamento de linfomas de células B e só em 2006 foi aprovado pela *FDA* para o uso, em associação com o MTX, em doentes com AR moderada a grave, que não responderam adequadamente ao anti-*TNF*. (2) Pode ser consultada a posologia adequada para este tratamento no resumo das características do medicamento Mabthera® (cuja substância ativa é o Rituximab), que deve ser de 100 mg por perfusão intravenosa, seguida de uma outra, duas semanas mais tarde. Estudos indicam que a resposta clínica demorará 16 a 24 semanas, após o ciclo de tratamento, a surgir. É recomendada uma medicação profilática com um antipirético e um anti-histamínico, antes de cada administração de Mabthera®, bem como 100 mg de metilprednisolona por via intravenosa 30 minutos antes com o objetivo de reduzir a incidência e gravidade das reações à perfusão. (50)

O mecanismo pelo qual a depleção das células B leva a uma melhora nos sintomas da AR ainda não está totalmente estabelecida. Há evidências que sugerem que o Rituximab é mais eficaz em doentes positivos para FR e *ACPA*. (29) As contraindicações são semelhantes às apresentadas para os restantes *DMARDs* biológicos. As principais reações adversas prendem-se com reações à perfusão, no entanto tem sido associado um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva à terapêutica com Rituximab. (2,50)

5.4.2. Abatacept (Bloqueador da co-estimulação e ativação de células T)

O Abatacept é uma proteína de fusão recombinante composta por um domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) e por uma porção Fc modificada da IgG1 humana. (2,51,52) Liga-se especificamente à CD80 e à CD86, bloqueando a via de co-estimulação mediada por estas moléculas e consequentemente a ativação das células T. (29) As células T ativadas parecem ter um importante papel na patogénese da artrite reumatoide. A sua completa ativação implica a combinação de dois sinais fornecidos pelas células apresentadoras de antígeno: o primeiro consiste no reconhecimento de um antígeno específico por parte de um recetor de célula T e o segundo é um sinal de co-estimulação. Este sinal pode ser, por exemplo, a ligação das moléculas CD80 e CD86 (presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno) ao recetor CD28 nas células T. O Abatacept liga-se ao CD80 e CD86 com maior afinidade do que o recetor CD28, funcionando como um regulador negativo das respostas imunes mediadas por células T. (52) Deste modo, modula a inflamação dependente dos linfócitos T, diminuindo ainda a produção de *TNF- α* , interferon- γ , IL-2 e IL-6, e a presença de FR e PCR. (51)

É o único agente biológico que pode ser administrado tanto por perfusão intravenosa como por injeção subcutânea. (25) Caso a administração seja por perfusão intravenosa, esta deverá ocorrer durante 30 minutos, numa dose que varia entre 500 e 1000 mg consoante o peso do doente, e após a administração inicial deverá ser repetida a dose 2 e 4 semanas depois e, de seguida, a cada 4 semanas. Por outro lado, quando a administração é via subcutânea, deve ser semanal numa dose de 125 mg por injeção. Existe a hipótese deste último esquema ser iniciado com ou sem uma dose de carga intravenosa, no caso de existir uma perfusão I.V. inicial, a injeção deve ser administrada dentro de um dia após a perfusão e posteriormente semanalmente. (51)

O Abatacept associado ao MTX, está indicado no tratamento da AR ativa moderada a grave em doentes que apresentem uma resposta inadequada a pelo menos um *DMARD* anterior, incluindo MTX ou um inibidor do *TNF- α* , ou no caso de apresentarem doença altamente ativa e progressiva sem tratamento prévio com MTX. (52) Em caso de intolerância ao MTX, ou quando o tratamento com este medicamento se mostrou inadequado, o Abatacept pode ser utilizado em monoterapia. (51) A sua eficácia e segurança é comparável à de outros agentes biológicos como o Adalimumab e o Infliximab, sendo que uma das principais reações adversas apresentada pelos indivíduos são as infeções graves tal como se mostrou comum no restante grupo. (2)

Na tabela 2 estão resumidas as características das terapêuticas biológicas aprovadas para o tratamento da artrite reumatoide. Por outro lado, na figura 3 podem ver-se esquematicamente os vários fármacos biológicos e respetivos alvos terapêuticos, a nível do tratamento da AR.

Tabela 2 – Visão geral dos fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biológicos. Baseada nos artigos (2,11).

		Alvo terapêutico	Estrutura molecular	Via de administração	Monoterapia/ Associação
Inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)	Infliximab	<i>TNF-α</i> solúvel e transmembranar	Anticorpo monoclonal quimérico	Via intravenosa	Administrado apenas em associação com o MTX
	Etanercept	<i>TNF-α</i> e <i>TNF-β</i>	Proteína de fusão humana recombinante solúvel	Via subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
	Adalimumab	<i>TNF-α</i>	Anticorpo monoclonal humano recombinante	Via subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
	Golimumab	<i>TNF-α</i>	Anticorpo monoclonal humano	Via subcutânea	Administrado apenas em associação com o MTX
	Certolizumab Pegol	<i>TNF-α</i>	Fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado	Via subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
Inibidores de outras citocinas inflamatórias	Anacinra	IL-1	Antagonista do recetor humano da IL-1 recombinante	Via subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
	Tocilizumab	IL-6	Anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-6R recombinante	Via intravenosa	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
	Sarilumab	IL-6	Anticorpo monoclonal humano anti-IL-6R α recombinante	Via subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX
Agentes direcionados contra linfócitos B e T	Rituximab	CD20 (linfócitos B)	Anticorpo monoclonal quimérico	Via intravenosa	Administrado apenas em associação com o MTX
	Abatacept	CD80/86 (linfócitos T)	Proteína de fusão humana recombinante	Via intravenosa ou subcutânea	Administrado em monoterapia ou em associação com o MTX

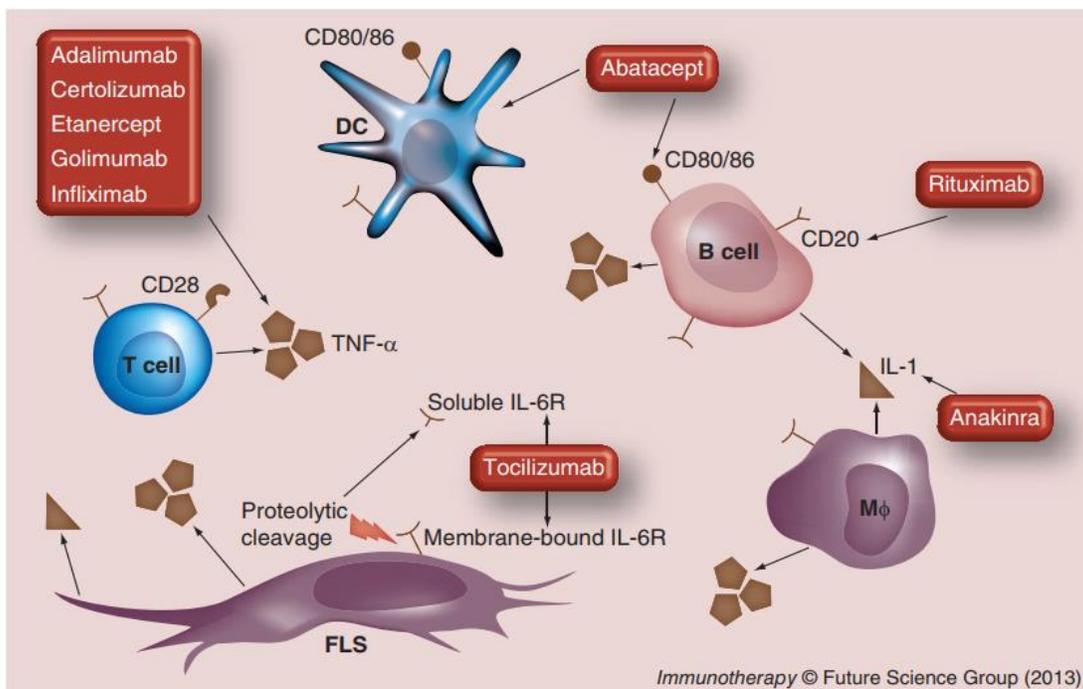


Figura 3 - Mecanismos de ação de terapias biológicas aprovadas para artrite reumatoide. [Retirada de (2)]

5.5. Biossimilares

Os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biológicos vieram trazer uma nova esperança para o tratamento da artrite reumatoide. No entanto o seu elevado custo em determinados países, limita o acesso dos doentes. Muitos destes medicamentos viram ou estão perto de ver as suas patentes expiradas, o que impulsionou o desenvolvimento de “biossimilares”. (53)

Um medicamento é considerado biossimilar em relação ao medicamento de referência, segundo a *FDA*, caso seja um produto biológico “altamente semelhante ao produto de referência, apesar de pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos”, que não apresente “diferença clinicamente significativa do produto de referência em termos de segurança, pureza e potencia”. (53) Acredita-se que venham provocar uma redução de custos, caso ofereçam aos médicos e doentes evidências de segurança e eficácia através dos estudos científicos realizados. (54)

Os medicamentos biológicos, sendo produzidos por células e utilizando técnicas de DNA recombinante, são muito mais complexos que os medicamentos ditos tradicionais. Esta sua estrutura determina a sua ação, mas também gera potenciais reações adversas graves. As empresas que desenvolvem os biossimilares, não tendo acesso aos procedimentos de fabrico do medicamento original, não podem produzir um medicamento totalmente idêntico. Este facto, acarreta trabalho redobrado quando se pretende saber se determinado biológico é idêntico o suficiente ao de referência para poder ser usado com confiança. (54) Para estabelecer regras

no que respeita ao desenvolvimento de biossimilares, a *FDA* e a *EMA* criaram rigorosos padrões de aprovação para estes medicamentos, além de que exigem a realização de rigorosos testes farmacocinéticos, farmacodinâmicos e avaliações de imunogenicidade. (45,54) O *Amerian College of Reumatology* publicou uma declaração de posição sobre biossimilares que esclarece algumas questões em relação a estes fármacos. (54) Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia também publicou em 2014 um documento de posicionamento em relação aos biossimilares nesta área da saúde, o qual já sofreu atualizações. Na atualização de 2017, afirmam que não se deve olhar apenas a questões económicas quando se inicia uma terapêutica com medicamentos biológicos e sempre que for prescrito um medicamento biológico para o qual exista um biossimilar deve optar-se pelo fármaco mais económico. São ainda abordadas outras questões como a extrapolação de indicações clínicas, interpermutabilidade, substituição automática e *switch* não-médico, e segurança, farmacovigilância e rastreabilidade. (55)

Vários são os biossimilares que já foram aprovados e muitos estão ainda em fases de desenvolvimento como é o exemplo dos biossimilares do Golimumab e do Certolizumab Pegol. (53) Na tabela 3, é possível consultar os medicamentos biossimilares de *DMARDs* biológicos autorizados em Portugal.

Tabela 3 – Biossimilares autorizados em Portugal. Baseada em informação retirada do Infomed

Medicamento de referência	Biossimilares autorizados
Infliximab (Remicad®)	Flixabi® Inflectra® Remsima® Zessyl®
Etanercept (Enbrel®)	Benepali® Erelzi®
Adalimumab (Humira®)	Amgavita® Halimatoz® Hefiya® Hulio®
Rituximab (Mabthera®)	Blitzima® Ritemvia® Rixathon® Riximyo® Truxima®

6. Terapêutica física e ocupacional

Embora em anos passados os profissionais de saúde fossem contra a prática de exercício físico por parte dos doentes com AR, nos dias de hoje é, em muitos casos, recomendado o estabelecimento de um plano projetado para cada doente. Tanto as terapias físicas como ocupacionais são ferramentas que podem otimizar a capacidade funcional dos doentes que vêm as suas atividades diárias limitadas. (20)

O trabalho conjunto dos diferentes profissionais de saúde é muito importante na reabilitação do doente, intervindo estes ao nível de técnicas como fisioterapia e terapia ocupacional. (20)

A primeira tem como objetivo prevenir a incapacidade, aliviar a dor e aumentar a capacidade funcional. Antes de ser iniciada qualquer terapia, deve ser feita uma avaliação física do doente e delineada uma estratégia. As modalidades de fisioterapia que normalmente são a aplicação de quente ou frio, a estimulação elétrica e a hidroterapia. A aplicação de frio, normalmente é recomendada em situações agudas, enquanto que o quente é utilizado mais em estadios crónicos e proporciona um efeito analgésico e alívio de espasmos musculares. A electroestimulação, mais especificamente a estimulação elétrica nervosa transcutânea, é utilizada para aliviar a dor nas articulações e normalmente é uma terapêutica de curta ação. Os principais objetivos da hidroterapia são aumentar a amplitude do movimento articular, fortalecer os músculos e melhorar o bem-estar do individuo. Esta é uma terapia controversa e para a qual os efeitos ainda não estão totalmente esclarecidos. (56)

Relativamente às técnicas de tratamento de reabilitação, estão disponíveis, entre outras, o descanso e a utilização de talas, luvas de compressão, dispositivos de assistência e equipamento adaptável, técnicas de massagem e exercícios terapêuticos e educação do doente, que apresentam benefícios na gestão dos sintomas e deformidades da AR. (56)

Como já referido anteriormente, o exercício físico pode ajudar, a longo prazo, na manutenção da força muscular, intervindo a nível da estabilização das articulações e prevenção lesões articulares. (20,56) A componente psicológica também deve ser tida em conta, pois poderá ser um fator condicionante na terapêutica. (56)

7. Novos tratamentos

Nos últimos anos houve um grande avanço na terapêutica para a artrite reumatoide com o aparecimento da terapêutica biológica contra citocinas pró-inflamatórias e linfócitos, bem como pequenas moléculas direcionadas que intervêm a nível da sinalização intracelular. Contudo, a remissão da doença, sobretudo a longo prazo, ainda não é possível ser atingida pela maioria dos doentes, o que justifica a investigação e o estudo mais aprofundado de novos alvos terapêuticos e melhor compreensão da doença. (4)

7.1. Fator estimulador de colónias de macrófagos e granulócitos (*GM-CSF*)

O *GM-CSF* é um fator de crescimento hematopoiético que é responsável pela diferenciação e proliferação de diferentes tipos de células, incluindo macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. A sua produção pode ser estimulada por diversos agentes, como é exemplo o *TNF*, a *IL-1*, *IL-23*, entre outros. A ligação do *GM-CSF* ao seu recetor, ativa o transdutor *JAK* e o ativador de transcrição, desempenhando papéis importantes a nível da resposta imune inata. Em suma, melhora as funções efetoras dos neutrófilos e macrófagos, provocando um aumento da produção de citocinas inflamatórias, expressão de moléculas de adesão e ativação da fagocitose. (3)

Nos doentes com AR, é expresso na membrana sistémica e encontra-se em concentrações elevadas no líquido sinovial. Aparentemente é um alvo terapêutico atraente para a AR. O Mavrilimumab é um anticorpo monoclonal que foi desenvolvido para atuar contra a cadeia α do recetor do *GM-CSF*. Diversos ensaios clínicos que envolveram este anticorpo já foram realizados, e demonstraram resultados favoráveis em relação a taxas de remissão e efeitos adversos. No entanto, são necessários mais estudos para provar o seu potencial terapêutico e posicionamento no algoritmo de tratamento da AR. (3)

7.2. Tirosina cinase de Bruton (*BTK*)

A tirosina cinase de *Bruton* (*BTK*), é uma importante cinase intracelular e é uma das moléculas em estudo para o tratamento da AR. (4) A sua ativação induz a diferenciação e proliferação de células B em células plasmáticas. Consequentemente, a inibição da atividade da *BTK* bloqueia várias vias de sinalização em diferentes células. Vários inibidores desta cinase foram desenvolvidos e mostraram eficácia em modelos animais de AR. O CC-292 foi o primeiro inibidor irreversível da *BTK* e foi avaliado num estudo de fase II, no entanto ainda não foram publicados resultados do estudo apesar de já estar terminado. (3) Em 2017 foi iniciado um estudo de fase IIb que avalia a segurança e eficácia do Evobrutinib. (57) Outros potenciais inibidores da *BTK* ainda estão a ser investigados. (3)

7.3. Via da cinase do 3- fosfatidilinositol (*PI3Ks*)

As *PI3Ks* são cinases de sinalização lipídica que fosforilam fosfoinosítídeos para produzir lípidos de inositol fosforilados. São classificadas em 3 classes, no entanto apenas as funções da classe I estão bem esclarecidas. As *PI3Ks* classe I, incluem *PI3K α* , *PI3K β* , *PI3K δ* e *PI3K γ* e estas duas últimas formas são preferencialmente expressos em glóbulos brancos, desempenhando um papel crucial na resposta imune inata e adaptativa. Deste modo o *PI3K δ* e o *PI3K γ* , tem despertado especial interesse por parte dos investigadores como alvos farmacológicos no tratamento da AR. Inibidores seletivos destas moléculas têm sido estudados em modelos, demonstrando redução significativa da inflamação, no entanto ainda nenhum inibidor entrou em programas de desenvolvimento clínico. (3)

7.4. Vias neuronais

O interesse por estas vias como apresentando potenciais alvos terapêuticos é recente. É conhecido que o sistema nervoso regula a inflamação através dos nervos periféricos e uma variedade de neurotransmissores. De uma forma genérica, a ativação do sistema nervoso parassimpático, medeia uma resposta anti-inflamatória através do nervo vago, enquanto que o sistema nervoso simpático pode ter propriedades pró e anti-inflamatórias. Já foram realizados alguns ensaios clínicos em que foi estudada a estimulação do nervo vago como possível tratamento para a AR. Num dos estudos, foi possível observar uma melhoria na atividade da doença, avaliada pelos níveis séricos de IL-6 e pelos níveis de DAS28-PCR. (3)

7.5. Células dendríticas

As células dendríticas (*DCs*) apresentam um papel crucial ao nível da imunidade inata e adaptativa. Sofrem diferenciação quando expostas a citocinas pró-inflamatórias, complexos imunos e patogénicos e têm a funcionalidade de apresentar antígenos às células T *naive*. A abordagem terapêutica para o tratamento de doenças auto-imunes visa então diminuir o potencial imunogénico das células dendríticas e aumentar as suas características tolerogénicas. O objetivo terapêutico passa pelo restabelecimento da tolerância específica a certos antígenos por meio da administração de *DCs* tolerogénicas diferenciadas anteriormente. (3)

No primeiro ensaio clínico que estudou este tipo de células, as *DC* tolerogénicas foram geradas pelo tratamento de *DC* um inibidor da sinalização de *NFkB*. Foram administradas via intradérmica a doentes positivos para *HLA-DR*, os quais toleraram bem a terapêutica e não apresentaram importantes efeitos adversos. (3)

Embora esta seja uma terapêutica promissora em doentes com AR, ainda há muitos aspetos que necessitam de esclarecimento. Entre eles, o momento do tratamento e a seleção de auto-antígeno para a linhagem de *DC* tolerogénicas. (3)

Outras são as moléculas e vias de sinalização investigadas para o tratamento da AR, entre elas, as citocinas associadas às células T *helper-17* (interleucina-17 (IL-17), IL-21, IL-22 e IL-23). Uma outra abordagem promissora é a do desenvolvimento de anticorpos monoclonais biespecíficos, possibilitando o bloqueio combinado. Como já referido anteriormente, uma das classes terapêuticas que já demonstrou resultados satisfatórios foram os inibidores da *Janus-Kinase* que continua a ser alvo de diferentes estudos. Na figura 4 estão representados alguns dos possíveis futuros alvos terapêuticos, bem como fármacos desenvolvidos e que se encontram em fase de estudo. (4)

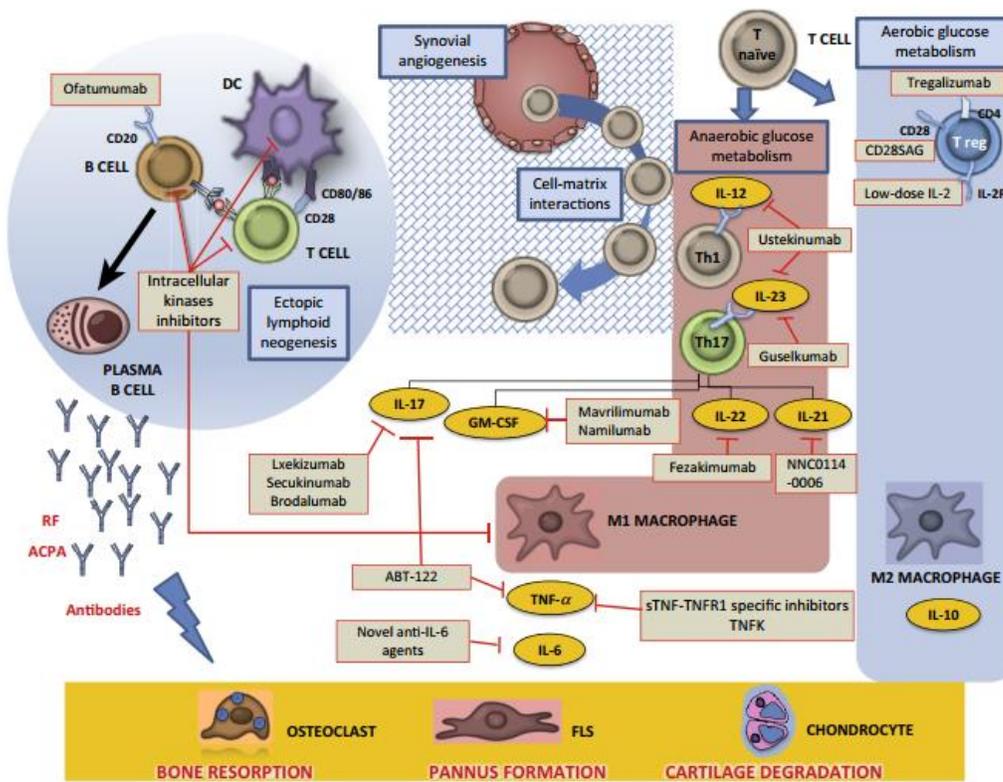


Figura 4 – Agentes celulares e moleculares envolvidos na sinovite reumatoide: Novos tratamentos. [Retirada de (4)]

8. Conclusão

Os *DMARDs* biológicos surgiram em consequência da melhor compreensão do processo inflamatório na AR. O entendimento do papel central da rede de citocinas pró-inflamatórias na sinovite levou à identificação de importantes alvos terapêuticos, como é o exemplo do *TNF-α* e da IL-6. A subclasse pioneira de agentes biológicos foram os inibidores do *TNF*, mas a imunoterapia direcionada foi enriquecida com outros medicamentos ao longo das últimas décadas. Os medicamentos biológicos são muito potentes e com efeitos adversos potencialmente graves, implicando um estreito acompanhamento e monitorização de diversos parâmetros, bem como o despiste, antes do início da terapêutica de infeções ativas ou latentes, excluindo a presença de tuberculose ou hepatite. Caso seja possível, é conveniente que os doentes sejam vacinados contra *influenza*, *pneumococos* e *herpes zoster*. De um modo geral, os agentes biológicos disponíveis apresentam eficácia semelhante e, em média, cerca de um terço dos doentes respondem bem a uma terapêutica específica, mas uma porção semelhante não responde de todo.

Na generalidade, os *DMARDs* biológicos e os *DMARDs* sintéticos direcionados apresentam maior eficácia quando combinados com MTX ou outros *DMARDs* sintéticos convencionais, em comparação com os mesmos em monoterapia. Permitindo, em alguns casos, taxas mais altas e duração da resposta terapêutica. Este facto pode dever-se à associação com o MTX, diminuir a produção de anticorpos humanos contra os medicamentos biológicos administrado.

Numa comparação entre as diferentes opções imunoterapêuticas, as principais variantes prendem-se com as vias e intervalos de administração. Com a administração de Etanercept detetou-se uma concentração menor de anticorpos neutralizantes contra o medicamento, bem como taxas de infeções graves menores, uma valência em relação às restantes opções. Os inibidores do *TNF*, quando comparados com a Anacinra, apresentam maior eficácia bem como uma sensação mais rápida de bem-estar após administração, talvez porque os anticorpos contra o *TNF* demonstram atividade sobre os recetores da dor no cérebro poucos minutos após a infusão.

Sabe-se que a proporção de doentes que responde ao tratamento favoravelmente, é maior no início da artrite reumatoide do que ao longo do curso da doença. Este facto apoia a teoria de que existem diferentes “endotipos” da doença, apresentando heterogeneidade em termos moleculares e histológicos, que correspondem a diferentes fases. Assim, uma investigação direcionada para a caracterização dos endotipos permitirá identificar diferentes agentes moleculares e celulares envolvidos em várias fases da doença, sendo estes alvos terapêuticos relevantes. No seguimento desta estratégia, será mais fácil definir marcadores da doença e estratificar os doentes para posteriormente serem tratados devidamente.

Outra questão importante é a adesão à terapêutica, em consequência dos vários efeitos adversos, os doentes muitas vezes falham ou abandonam a terapêutica. Assim é essencial a promoção da educação do doente através de intervenções de profissionais de saúde que ajudam ao melhor entendimento e adesão à terapêutica. Ainda assim, todos os medicamentos mostram eficácia decrescente com o aumento da duração da doença e exposição ao medicamento.

Referências Bibliográficas

1. Mcphee SJ, Ganong WF. Fisiopatologia da Doença - Uma Introdução à Medicina Clínica. 5th ed. 2007. 586–588 p.
2. Meier FM, Frerix M, Hermann W. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013;5:955–74.
3. Cheung TT, Mcinnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol*. 2017;
4. Semerano L, Minichiello E, Bessis N, Boissier M. Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. *Trends Mol Med*. 2016;1–16.
5. Mcinnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;265:2205–19.
6. Crowley L V. An Introduction to Human Disease - Pathology and Pathophysiology Correlations. 9th ed. 2013. 749–752 p.
7. EpiReumaPt. Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal [Internet]. Available from: <http://www.reumacensus.org/>
8. World Health Organization [Internet]. Chronic rheumatic conditions. 2016. Available from: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
9. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia & Fisiologia. 6th ed. 2003. 252–256 p.
10. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2001;358:903–11.
11. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis A Review. *J Am Med Association*. 2018;320:1360–72.
12. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, Woude D Van Der. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;
13. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376(9746):1094–108.
14. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Imunol Rev*. 2010;233:34–54.
15. Toes REM, Woude D van der. Acpa (anti-citrullinated protein antibodies) and rheumatoid arthritis. 2011;205–7.
16. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby*. 6th ed. 2007. 190–197 p.
17. Klimenta B, Nefic H, Prodanovic N, Jadric R, Hukic F. Association of biomarkers of inflammation and HLA-DRB1 gene locus with risk of developing rheumatoid arthritis in females. *Rheumatol Int*. 2019;

18. Boissier M, Semerano L, Challal S, Saldenberg-kermanac N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun.* 2012;39:222–8.
19. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;347–57.
20. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;
21. SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia [Internet]. Artrite Reumatoide. Available from: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Arthritis & Rheumatism. *An Off J Am Coll Rheumatol.* 2010;62(9):2569–81.
23. Alam J, Jantan I, Nasir S, Bukhari A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2017;92:615–33.
24. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625–39.
25. Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, Lorenz H. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2019;1–15.
26. Jones G, Nash P, Hall S. Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust.* 2017;206(5):221–4.
27. SWierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Reports.* 2006;473–92.
28. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology.* 2012;37–43.
29. Richardson S, Isaacs J. Novel immunotherapies for rheumatoid arthritis. *Clin Med (Northfield Il).* 2013;13(4):391–4.
30. Bellinvia S, Ashraf M, Polosa R, Edwards C. A review article on biosimilar infliximab SB2 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2017;9:1133–42.
31. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Ramicade® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
32. Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;
33. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Enbrel® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
34. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do

medicamento Humira® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>

35. First T, Hospital A. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). *Biomed Reports*. 2013;177–84.
36. Pelechas E, Voulgari P V, Drosos AA. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *Clin Med (Northfield Il)*. 2019;
37. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Simponi® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
38. Markatseli TE, Papagoras C, Nikoli A, Voulgari P V, Drosos AA. Review Certolizumab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;(10).
39. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Cimzia® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
40. Waugh J, Perry CM. Anakinra: A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*. 2005;19(3):189–202.
41. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Kineret® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
42. Dinarello CA, Meer JWM Van Der. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013;1–16.
43. Gabay C. IL-1 inhibitors: novel agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;2:113–27.
44. Woon G, Na K, Lee R, Han R. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*. 2015;
45. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatology*. 2019;30(3):231–7.
46. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;00(00):1–17.
47. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento RoActemra® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
48. Berkant A, Eugen A, Gerd F, Burmester R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs*. 2018;
49. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento Kevzara® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
50. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do medicamento MabThera® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
51. Committee for Medicinal Products for Human Use. Resumo das características do

medicamento Orencia® [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>

52. Blair HA, Deeks ED. Abatacept : A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;
53. Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;1–14.
54. American College of Rheumatology. Biosimilars [Internet]. Available from: <https://www.rheumatology.org/>
55. Araújo F, Sepriano A, Teixeira F, Jesus D, Martins P, Tenazinha C, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update [Internet]. Available from: <https://www.spreumatologia.pt/>
56. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *Medscape Gen Med*. 2004;
57. ClinicalTrials. Rheumatoid Arthritis: BTK [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>