
Novas armas para o tratamento da artrite reumatóide**Larissa Garcia Pinto *****Jhimmy Talbot ****

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune crônica que apresenta manifestações locais e sistêmicas e atinge em torno de 1% da população mundial. A doença ocorre mais frequentemente em pessoas com idade entre 40 e 70 anos e acomete aproximadamente 2,5 vezes mais mulheres do que homens. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabelece como princípios no manejo da artrite reumatóide a prevenção ou controle do dano articular, a prevenção da perda de função e a diminuição da dor.

A dor é um dos principais sintomas dessa patologia, levando o paciente a procurar o médico, uma vez que ela dificulta a realização de atividades diárias, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo. O infiltrado celular encontrado nas articulações doentes contém várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias associadas com os danos teciduais e também com a dor observada na AR. Deste modo, a procura por fármacos que atuam inibindo o efeito desses mediadores inflamatórios é extremamente importante, podendo contribuir para uma melhor qualidade de vida desses pacientes.

Historicamente, as opções de tratamento para a AR incluíam os antiinflamatórios não-esteroidais, analgésicos, corticosteróides e as drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARD's), medicamentos de primeira escolha para o controle da AR. As DMARD's incluem drogas como a sulfasalasina, antimaláricos, penicilinaminas, ouro, metotrexato, azatioprina, leflunomida e a ciclofosfamida. A atividade da doença é avaliada periodicamente e o tratamento é ajustado tendo como base a resposta clínica do paciente. A maioria dos pacientes com artrite reumatóide responde aos tratamentos com DMARD's, porém quase 30% dos pacientes mantêm o quadro inflamatório e precisam de mudança no regime terapêutico. Para estes, uma nova categoria de drogas conhecidas como biofármacos, modificadores de resposta biológicos, imunobiológicos ou TIMs (*Targeted Immune Modulators*) vêm sendo desenvolvida e utilizada. As drogas desta classe bloqueiam seletivamente alguns mediadores envolvidos na resposta imune inata (inflamatória), ou seja, atuam nos processos relacionados na sinalização celular de citocinas, que são mediadores intermediários na conversação entre células, ou na diferenciação das células reativas à resposta inflamatória.

Nosso grupo de pesquisa foi o primeiro a demonstrar a participação das citocinas na gênese da dor inflamatória. Em 1988, Ferreira e cols. demonstraram que a IL-1 β (uma citocina com importante papel na AR) induzia a produção de prostaglandina E2, um dos mediadores envolvidos na sensibilização dos nociceptores. Mais tarde, Cunha e cols. (1991) demonstraram o envolvimento das quimiocinas na dor inflamatória. Desde então, trabalhos da literatura científica demonstraram que há uma liberação em cascata das citocinas, uma estimulando a liberação de outra e não uma sopa de mediadores, como se acreditava antes destes trabalhos. Essa cascata é um pouco diferente para ratos e camundongos, sendo o TNF- α uma citocina chave, induzindo a liberação de IL-6, IL-1 β e IL-8 e posterior liberação de prostaglandinas e aminas simpáticas, mediadores finais da dor inflamatória, que atuam sensibilizando nociceptores. Deste modo, a inibição de uma destas citocinas pode inibir a dor presente nos pacientes com esta doença.

O primeiro gatilho da resposta imune é a citocina TNF- α , a qual pode ser bloqueada por imunobiológicos como o infliximab – o primeiro biofármaco aprovado pelo FDA em 1998 para o tratamento de doenças reumáticas e psoríase. Desde então, outros bloqueadores de TNF surgiram: *etanercept* (1998), *anankira* (2001), *adalimumab* (2002). Apesar dos bons resultados com o uso de bloqueadores de TNF na artrite reumatóide, ainda existe uma parcela significativa dos pacientes resistentes aos DMARD's (quase um terço),

que não respondem nem a este tratamento. Logo, encontrar novos alvos imunológicos de terapia na artrite reumatóide ainda é um desafio.

Abaixo estão algumas das opções terapêuticas para os casos resistentes ao tratamento convencional ou ao uso de bloqueadores de TNF- α .

- *Tocilizumab*: É um anticorpo monoclonal humanizado, o qual bloqueia a ativação do receptor da interleucina-6 (IL-6). Este biofármaco recente atua interferindo nas ações da IL-6, uma citocina pró-inflamatória encontrada em altos níveis no fluido sinovial e soro de pacientes com AR. A IL-6 é responsável pela ativação de células T auto-reativas e pelo aparecimento de auto-anticorpos, incluindo fatores reumatóides. Além disso, esta citocina induz a diferenciação e a ativação de osteoclastos – células que estão envolvidas na destruição óssea característica desta enfermidade. Dessa forma, o bloqueio da IL-6 pode ser uma alternativa de tratamento da AR para aqueles pacientes que não respondem aos anti-TNF- α e a outros fármacos clássicos. Resultados de vários estudos clínicos tem apontado o *tocilizumab* como um agente biológico promissor no tratamento da AR. O avanço nas pesquisas e, conseqüentemente, uma melhor compreensão da AR, levará ao desenvolvimento de novos fármacos que podem atuar em processos específicos do sistema imune e, talvez, diminuir a freqüência das remissões características desta patologia;
- *Abatacept*: Os linfócitos T são um grupo importante de células efetoras do sistema imunológico, exercendo um papel crucial na manutenção do processo inflamatório. O fracasso nas terapias de depleção direta das células T estimulou a procura de alternativas que interferissem na ativação destas. Os imunossuppressores *abatacept*, *alefacept* e *efalizumab* vieram com a promessa de interferir neste processo, porém, até agora, em ensaios clínicos, somente o *abatacept* demonstrou-se efetivo na AR. O *abatacept* (CTLA4-Ig) é uma proteína composta pela fusão de uma porção extracelular do ligante de CD80 (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada de uma Imunoglobulina G1. Este fármaco se liga ao CD80 ou ao CD86, duas proteínas de diferenciação (*Cluster of Differentiation* ou CD) que identificam células T. Esta ligação interfere na ativação das células T no processo de apresentação de antígeno, por bloquear a via co-estimulatória do CD80/86-CD28, resultando em uma hiporresponsividade das células T. Vários ensaios clínicos confirmaram a segurança e efetividade desta droga no tratamento da artrite reumatóide em combinação com o *metotrexato*, incluindo pacientes que são refratários ao bloqueio do TNF;
- *Rituximab*: É um anticorpo monoclonal quimérico (humano-camundongo), que se liga à proteína de diferenciação CD20 expressa na membrana de linfócitos B maduros e pré-B. Isso leva à depleção específica de células B, as quais possuem um papel importante na patogênese da AR, pois agem como células portadoras de antígeno (APC), ativadoras de células T e produtoras de citocinas (incluindo TNF- α) e auto-anticorpos. Assim como o *abatacept*, o *rituximab* demonstrou ser efetivo em pacientes tratados com *metotrexato* que não responderam de forma adequada ao tratamento com bloqueadores de TNF- α . Recentemente, o *rituximab* foi aprovado nos EUA e na Europa para uso nestes pacientes e, também, foi lançado o anticorpo completamente humanizado.

Apesar dos efeitos promissores do *abatacept* e do *rituximab* demonstrados nos ensaios clínicos, é necessária uma maior quantidade de dados de ensaios a longo prazo sobre os efeitos destes imunobiológicos e da combinação destes com outros grupos de DMARD's. Outro aspecto que deve ser lembrado é que estas drogas têm como efeito colateral importante o bloqueio das respostas imunológicas de defesa. Demonstrou-se que o *rituximab*, bem como a combinação de *abatacept* com *etanercept*, pode aumentar a freqüência de infecções severas quando comparado ao placebo. Porém, como o uso clínico

destes agentes biológicos em pacientes com AR é recente, existem poucos dados a respeito deste efeito do tratamento.

Sugestões de leitura

- Emery, P., et al., *Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis*. Arthritis Research & Therapy (2008);
 - Plushner, SL. *Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis*. Ann Pharmacother 11: 1660-8 (2008);
 - Smolen, JS., et al. *New therapies for treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet. 370: 1861-74 (2007).
-

* Farmacêutica, Mestranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

** Bacharel em Ciências Biomédicas, Mestrando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP