

Terapêutica biológica nas artrites inflamatórias

Biological therapy in inflammatory arthritis

Morton Aaron Scheinberg*

RESUMO

Recentemente, um grande número de agentes têm sido testado como terapia para doenças auto-imunes, revelando novos avanços na patogênese dessas doenças, o que vem revolucionando as condutas frente a pacientes com doenças mediadas por imunidade. No presente trabalho, relatamos as modalidades de terapia biológica no tratamento desses tipos de afecções. Esses pacientes têm sido tratados com sucesso por esses agentes, de modo que o conhecimento adequado de seu uso, riscos e efeitos colaterais passou a fazer parte de uma boa prática clínica.

Descritores: Terapia biológica; Imunidade; Doenças do sistema imune; Auto-imunidade

ABSTRACT

Recently, a number of biologic agents have been tested as therapies for autoimmune diseases, revealing new insights into the pathogenesis of immune-mediated diseases that revolutionized the management of such patients. In the present article, we report on biological therapy modalities in autoimmune diseases. These patients have been successfully treated by these agents, so that a better knowledge on their management and the risks of harm has become part of good clinical practice.

Keywords: Biological therapy; Immunity; Immune system diseases; Autoimmunity

INTRODUÇÃO

O tratamento das artrites inflamatórias sofreu uma grande transformação no decorrer da última década. A partir de estudos em modelos experimentais, foi possível demonstrar que a produção de biológicos com alvos específicos na regulação da resposta imune pode controlar os sintomas e o progresso das artrites e outras doenças auto-imunes⁽¹⁾. No momento, o grupo de biológicos utilizados é composto de quatro tipos de medicamentos: anticitocinas; anti-células B; inibidores de co-estimulação; anti-moléculas de adesão.

Anticitocinas

A primeira anticitocina introduzida na prática clínica foi contra o fator de necrose tumoral (TNF). Foi possível demonstrar que, em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato na artrite reumatóide, a introdução de medicação com propriedades anti-TNF melhorava acentuadamente os sinais e sintomas. O primeiro produto dessa classe introduzido em 1998 foi o infliximab, anticorpo monoclonal quimérico de uso endovenoso. No mesmo ano foi também introduzido o etanercept, uma proteína de fusão contra o receptor solúvel do TNF com administração por via subcutânea. Em 2003, um anticorpo monoclonal humanizado, também administrado por via subcutânea, tornou-se disponível para uso clínico. São conhecidos respectivamente com os nomes comerciais de Remicade, Enbrel e Humira.

No Quadro 1, apresentamos as doenças em que o uso desses medicamentos está disponível e aprovado para uso no país e no exterior.

Quadro 1. Doenças e medicamentos disponíveis

Infliximab	Etanercept	Adamulimabe
Artrite reumatóide	Artrite reumatóide	Artrite reumatóide
Espondilite anquilosante	Espondilite anquilosante	Espondilite anquilosante
Artrite psoriática	Artrite psoriática	Artrite psoriática
Psoríase	Psoríase	Psoríase
Doença de Crohn		Doença de Crohn
Retocolite ulcerativa		Retocolite ulcerativa

Nenhuma dessas medicações é isenta de efeitos adversos, desde os efeitos infusionais na forma endovenosa e irritações locais na administração subcutânea, à maior incidência de infecções virais e organismos oportunistas⁽²⁾. Em diversos centros foi identificada, maior incidência do aparecimento de tuberculose primária ou reativação da forma latente. No Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), somente dois casos foram identificados após cinco anos de uso⁽³⁾. Pela primeira vez

* Pesquisador em Reumatologia e Imunologia do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE, Diretor Científico e Chefe da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Abreu Sodré – AACD, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Morton Aaron Scheinberg – Avenida Albert Einstein, 627 – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil - Tel.: 3257-9066 – e-mail: morton@osite.com.br

em nível mundial, um efeito paradoxal foi reconhecido no HIAE, ou seja, o aparecimento de placas de psoríase ou lesões palmo pustulosas após o uso prolongado de anti-TNF. O paradoxo decorre do fato que estas medicações são utilizadas para o tratamento da psoríase⁽⁴⁻⁵⁾. Finalmente, não é incomum perda de resposta após uso prolongado de um anti-TNF. Neste caso, recomenda-se migrar para outro anti-TNF ou outro grupo de grupo de medicamentos⁽⁶⁾. No HIAE, aproximadamente um terço dos pacientes muda de medicamentos por perda gradual de eficácia⁽⁷⁾.

- **Interleucina-1:**

Interleucina (IL)-1 é uma citocina com importantes propriedades inflamatórias e de real importância nas defesas orgânicas. Existem duas formas, IL-1 beta e IL-1 alfa, e a presença de um inibidor natural conhecido como antagonista de IL-1ra. Sabe-se que é um importante mediador na etiopatogenia da artrite reumatóide e da osteoartrite. A inibição da atividade da IL-1 deve levar à melhora clínica dos sinais e sintomas da artrite inflamatória. O primeiro deles é um inibidor da IL-1, administrado por via subcutânea, que recebeu o nome de Anakinra. Os resultados clínicos foram modestos e parece se delinear que o seu uso se restringiria às doenças imunoinflamatórias de origem genética⁽⁸⁾. Outro produto em desenvolvimento é o IL-1 *trap*, que age sob as formas extracelulares dessa citocina e está sendo testado na forma sistêmica da artrite reumatóide juvenil.

A próxima anticitocina a ser introduzida no mercado, com previsão para o ano de 2009, é a anti IL-6, uma proteína de fusão desenvolvida pelo laboratório Chugai do Japão e a ser comercializada pelas indústrias Roche em âmbito mundial⁽⁹⁾.

Anti-células B

Diversas doenças auto-imunes estão associadas à presença de auto-anticorpos que foram usados como marcadores diagnósticos nas diversas doenças auto-imunes. Nos últimos anos, ficou evidente que as células B possuem um número de funções imune reguladoras que vão além da produção de anticorpos. A primeira tentativa de inativar células B em pacientes com doenças auto-imunes, foi feita por meio da administração de rituximab que é um anticorpo quimérico monoclonal, contra a proteína CD20, encontrado em células B. Pacientes tratados com rituximab apresentam uma perda quase completa das células CD20 positivas no sangue periférico, por períodos prolongados. Estudos controlados e não-controlados sugerem que eles podem ser úteis na artrite reumatóide,

lúpus eritematoso sistêmico, citopenias imunes, granulomatose de Wegener e dermatopolimiosite⁽¹⁰⁾. Outros compostos com propriedades anti-células B estão sendo avaliados. Epratuzumab é um anticorpo monoclonal que reconhece a proteína CD22, um componente com distribuição semelhante ao do CD20. Esse composto aparentemente não depleta células B, mas interfere de forma negativa na ativação da célula B⁽¹¹⁾. Belimumab é um anticorpo monoclonal que se liga e inativa o fator estimulante de linfócito B (BLyS - *B lymphocyte stimulating factor*), uma proteína solúvel que normalmente interage com células B e colabora para a sua sobrevivência, estabilidade e capacidade proliferativa, em associação com o fator de ligação proliferativo (APRIL). Sabe-se que a remoção de BLyS em modelos experimentais previne auto-imunidade. O fator ativador de células B (BAFF) é molécula semelhante, talvez idêntica ao BLyS, com propriedades semelhantes de sobrevivência e maturação das células B. BlyS se liga a três proteínas da superfamília de TNF: o receptor de BAFF-BLyS, o BCMA antígeno de maturação da célula B e o ativador celular de membrana cálcio-dependente TACI⁽¹²⁾. A proteína de fusão TACI-IG inativa BlyS e, APRIL com resultados promissores na artrite reumatóide e no lúpus eritematoso. A forma humanizada do anti-CD20 (Ocrelizumab) em desenvolvimento é onde ensaios clínicos serão iniciados em futuro próximo⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Inibidores de co-estimulação linfocitária

O processo de apresentação antigênica da célula dendrítica (macrófago) para a célula T envolve classicamente o complexo de histocompatibilidade na célula apresentadora de antígeno e o receptor da célula T na célula T inativa. A amplificação desse sistema envolve moléculas que fazem parte de um processo conhecido como co-estimulação linfocitária, no qual uma proteína na membrana da célula T conhecida como CD28 interage com as proteínas CD80/CD86. O processo de co-estimulação possui um modulador interno conhecido como CTLA4IG. Por meio de engenharia genética é possível produzir em laboratório essa proteína e administrá-la como modulador externo da co-estimulação linfocitária. Foi possível demonstrar que a administração dessa proteína, conhecida como abatacept, reduz os níveis séricos de citocinas inflamatórias, como o caso de IL-1,2,6 e TNF. Indicado para o tratamento da artrite reumatóide, está disponível no Brasil há algumas semanas com o nome de Orencia[®] e se constitui de uma proteína de fusão com o CD28 apresentando uma afinidade maior do que com CD80/86 (Figura 1). A administração é por via endovenosa e está indicada como forma primária, porém também é

indicada em casos, nos quais a terapêutica anticíclicina falha ou perde a resposta⁽¹⁵⁾.

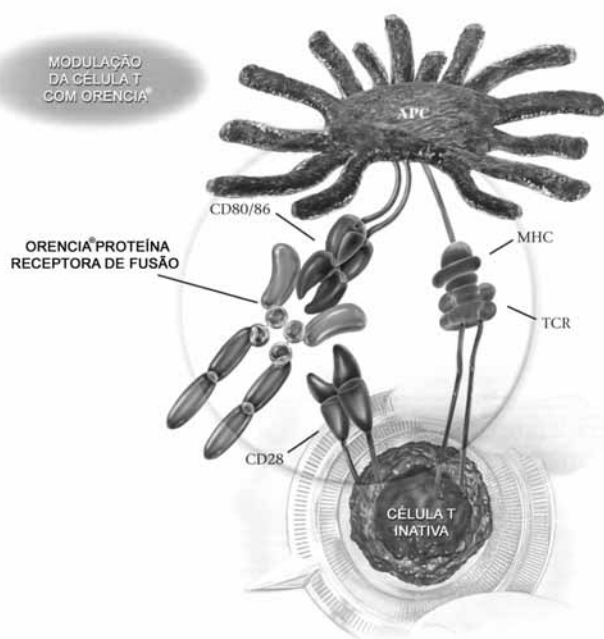


Figura 1. Cooperação celular e co-estimulação linfocitária

Anti-moléculas de adesão

Nas artrites inflamatórias, com o uso das anti-moléculas de adesão não foram observados resultados eficazes, no entanto, em outras doenças auto-imunes como, a psoríase, as doenças inflamatórias intestinais e esclerose múltipla, já existem produtos no mercado com eficácia demonstrada. É o caso do natalizumab (*anti alpha integrin recombinant humanized Ig4*) na doença de Crohn e na esclerose múltipla, e o efalizumab e o amevive na psoríase.

• TERAPÊUTICA BIOLÓGICA EM PACIENTES IDOSOS:

O uso de terapêutica biológica em pacientes idosos com doenças imune inflamatórias em princípio poderia estar associado a um maior número de infecções ou de malignidade, quando comparado com pacientes jovens. Existem poucos dados na literatura, e os dados são de pacientes portadores de artrite reumatóide.

Tanto no caso do etanercept quanto do infliximab os relatos existentes não mostram diferenças entre pacientes jovens e idosos sob o efeito de bloqueadores de TNF⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Conclui-se que no caso da artrite reumatóide a melhora clínica e funcional de pacientes idosos é semelhante à de indivíduos jovens com a mesma enfermidade.

FUTURAS DIREÇÕES E CONCLUSÕES

Nos próximos anos, será observado um crescimento vertiginoso e disponibilidade de biológicos para tratamento das artrites inflamatórias. Futuramente, serão iniciados estudos sobre as ILs-15, 17 e 12/2. No mercado brasileiro, antecipa-se que até o ano de 2010 teremos novas anticíclicinas e terapias anti-células B.

REFERÊNCIAS

- Maini RN, Feldmann M. The pitfalls in the development of biologic therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(1):1.
- Scheinberg M. The use of infliximab on the treatment of rheumatoid arthritis: when and how to use. *Einstein*. 2003;1(2):138-9.
- Scheinberg M, Finger E, Goldenberg J, Feldman DP, Kiss MHB, Nóbrega JL. A retrospective 5 year analysis of the infliximab use pattern in a tertiary hospital in S. Paulo, Brazil. *Einstein*. 2006; 4(4):290-2.
- Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1538-45.
- van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):849-51.
- Grinblat B, Scheinberg M. Unexpected onset of psoriasis during infliximab treatment: comment on the article by Beuthien, et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1333-4.
- Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasisform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):251-5.
- Scheinberg M, Goldenberg J, Feldman DP, Nóbrega JL. Retrospective study evaluating dose standards for infliximab in patients with rheumatoid arthritis at Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):1049-52. Epub 2008 May 8.
- Kavanaugh A. Anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) has positive effects on function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2006;23(2):208-17.
- Nishimoto N. [Humanized anti-human IL-6 receptor antibody, tocilizumab] *Nippon Rinsho*. 2007;65(7):1218-25.
- Scheinberg M, Hamerschlag N, Kutner JM, Ribeiro AA, Ferreira E, Goldenberg J, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):65-9.
- Steinfeld SD, Youinou P. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(9):943-9.
- Ding C, Jones G. Belimumab Human Genome Sciences/Cambridge Antibody Technology/GlaxoSmithKline. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7(5):464-72.
- Mackay F, Sierro F, Grey ST, Gordon TP. The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases. *Curr Dir Autoimmune*. 2005;8:243-65.
- Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl 46):S46-56.
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):679-85.
- Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging*. 2006;23(2):167-78.