

1 - TERAPIA BIOLÓGICA EM DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS

Definição de agentes biológicos

Os agentes biológicos fazem parte de uma nova classe de medicações utilizadas na prática clínica desde 1998, e ministrados para mais de 1.000.000 de pessoas em todo o mundo. Essa nova classe de agentes terapêuticos, obtidos por engenharia genética, reproduz os efeitos de substâncias já existentes em nosso organismo fabricadas pelo sistema imune, que atuam diretamente no processo inflamatório. Nesse processo, uma sucessão de eventos que atuam em cadeia, estando envolvido várias moléculas, entre elas as citocinas (pequenas e potentes proteínas que possuem receptores que permitem substâncias se ligar aos mesmos, neutralizando seus efeitos. Foram identificadas quatro grandes famílias de citocinas, sendo as principais a interleucina – 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF) alfa e beta. Elas são produzidas por diferentes células. O TNF-alfa não é detectável no plasma sanguíneo de indivíduos normais, porém em níveis elevados em várias doenças auto-imunes e inflamatórias, apresentando amplo espectro de ação.

Como funcionam estes agentes

Os agentes biológicos atualmente disponíveis agem como inibidores dos receptores das citocinas IL-1 e TNF, produzidas por muitas das células do organismo que estimulam outras células do sistema imunológico. A interleucina –1 e o fator de necrose tumoral são produzidos em grande quantidade na artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e outras doenças inflamatórias, como na doença de Crohn. Nestas patologias o TNF ou IL-1 atuam amplificando a inflamação a semelhança do efeito obtido com a colocação “de gasolina” em um incêndio. Na artrite reumatóide, por exemplo, o TNF ou IL-1 são a “gasolina” na articulação, aumentando o “incêndio”, ou seja, amplificam a resposta inflamatória. Logo, a terapia biológica visa romper um elo da cadeia inflamatória, rompendo a mesma.

O processo de destruição articular: papel do TNF-alfa e IL-1

A artrite, inflamação da articulação, pode em muitos casos apresentar um curso crônico e afetar de maneira adversa a qualidade de vida e auto-estima dos pacientes, por promover lesões ou destruição das mesmas. No grupo das artrites crônicas temos a artrite reumatóide, artrite psoriática e outras doenças como a espondilite anquilosante. A figura 1 procura explicar de maneira didática a inflamação articular. O processo que leva à destruição articular é complexo. Os mecanismos pró-inflamatórios entre eles produção de citocinas, são essenciais para a progressão da doença. Elas atuam amplificando o processo inflamatório e induzindo a produção de outras citocinas e enzimas a participarem da cadeia inflamatória.

Na artrite reumatóide ativa, por exemplo, os níveis de TNF-alfa se encontram elevados tanto no plasma como no líquido sinovial, em consequência de sua produção pelos fibroblastos e monócitos presentes no tecido sinovial inflamado. O TNF-alfa estimula as células sinoviais a produzirem substâncias envolvidas no processo de degradação tecidual (colagenases, superóxidos, prostaglandinas). Portanto, a administração de medicamentos que neutralizam essas proteínas, que denominamos antagonistas do TNF e da IL-1, abriu novas perspectivas no tratamento das doenças inflamatórias. Entre os anti TNF mais comercializados para tratamento das moléstias reumáticas temos: infliximabe, etanercepte e o adalimumabe.

Apesar do importante papel na inflamação de doenças reumáticas o TNF também desempenha um papel importante no mecanismo de combate às infecções e no controle do crescimento dos tumores. Este é um risco que deve ser levado em consideração pelo médico ao prescrevê-lo, pois, em alguns poucos casos podem surgir efeitos colaterais como o aparecimento de infecções e / ou neoplasias a longo prazo.

Utilização na prática médica

A medicação biológica somente deve ser indicada para aqueles pacientes em que a terapia convencional não apresentou resultados. Sua administração é aprovada por órgãos regulatórios, como FDA e ANSIVA, sob determinadas condições. Os pacientes devem ser submetidos e avaliados através de protocolos rigorosos e indicações precisas validadas pela ACR e EULAR para o tratamento da artrite reumatóide moderada /grave que não responderam a um curso de tratamento de uma ou mais medicações de base, da artrite reumatóide inicial com erosões dentro de seis meses e outros marcadores bioquímicos, da artrite psoriática e da espondilite

anquilosante refratárias. Os biológicos são drogas geralmente administrados em associação com outros DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfassalazina) e em um menor número de casos como monoterapia.

A medicação é administrada por via intravenosa ou subcutânea conforme indicação médica, por um período mínimo de dois anos. O monitoramento clínico é realizado segundo protocolos adotados internacionalmente pelas sociedades médicas. Nos trabalhos publicados, dependendo da doença, ocorreu uma melhora significativa em aproximadamente 60-70 % dos pacientes na artrite reumatoide, 60% na artrite Psoriásica e 55% na espondilite anquilozante com tendência a recidiva a sua suspensão, incluindo em muitos casos a reparação da cartilagem, retardo da progressão da doença e melhora da capacidade funcional da articulação. Após a suspensão da terapia, muitos pacientes permanecem assintomáticos enquanto outros apresentam um recrudescimento de sua doença em período variável. Por ser uma medicação utilizada há poucos anos os protocolos de administração, para os casos em que não houve resposta ou que ocorreu recidiva da doença, tem sido ajustados para cada caso individual ou grupos de doenças. Em adição aos bem estabelecidos e conhecidos antagonistas do TNF dois novos agentes biológicos com distintos mecanismos de ação foram aprovados para o tratamento da artrite reumatoide. Trata-se do rituximabe e abatacepte.

O rituximabe, anticorpo monoclonal contra os linfócitos B que expressam CD 20, tem sido utilizado no tratamento de linfomas não Hodgkin. Devido ao aumento da relevância dos linfócitos B na regulação dos mecanismos na patogênese das doenças autoimunes o rituximabe tem sido utilizado no tratamento de pacientes com estas condições, refratários a terapia convencional. Foi aprovado pelo FDA no tratamento da artrite reumatoide em que não houve resposta a anti-TNF-alfa. Também utilizado no tratamento do lupus eritematoso sistêmico em determinados comprometimentos de órgãos ou sistemas, plaquetopenias autoimunes e outras doenças.

O abatacepte é uma proteína de fusão, ou seja, um anticorpo monoclonal constituído pela união de uma imunoglobulina com uma porção extracelular do CTLA-4. Na superfície dos linfócitos T se expressa uma proteína chamada CTLA4 que está envolvida em sua completa ativação. Quando a proteína de fusão (CTLA4-Ig) se liga a outra proteína (CD80/86) promove a inativação do linfócito T. O abatacepte é aprovado pelo FDA para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes sem resposta a terapia convencional.

Efeitos colaterais

Quanto aos anti-TNF mais comuns são as reações cutâneas no local da infusão (chamadas de reação no sítio de infusão). Estas ocorrem em menos de 30 % dos pacientes e se caracterizam por vermelhidão localizada, queimação, ou prurido no local da injeção com duração variada. Os efeitos colaterais mais significativos se referem a um aumento no risco de infecção, particularmente a tuberculose (TB). Antes de iniciar uma medicação anti-TNF alfa um teste tuberculínico é realizado como triagem. Quando ocorre infecção ativa, onde o paciente está em uso de antibióticos ou apresenta febre alta, estes agentes devem ser suspensos. Eventualmente pode haver indução de doença neurológica auto-imune como a esclerose múltipla e, pacientes com esta enfermidade não devem receber anti-TNF. Pacientes com insuficiência cardíaca importante também não devem receber estas medicações. Embora extremamente raro, existe na literatura médica dados apontando um aumento da incidência de linfoma, fato este já sinalizado pelo FDA.

Em relação ao rituximabe reações infusionais, arritmias cardíacas, infecções por germes oportunistas e reativação de hepatite B entre outras. O abatacepte reações infusionais e por hipersensibilidade e infecções oportunistas.

Existem vários fatores que aumentam os riscos de efeitos colaterais entre eles demográficos (idosos e baixo nível educacional), comorbidades (diabetes, tabagismo atual, etilismo, insuficiência renal crônica e cardíaca congestiva e ainda doença pulmonar crônica),exposição prévia a medicamentos (corticóides, DMARDs, ciclofosfamida ou biológicos) e variáveis das doenças (manifestações extra-articulares, provas de atividade inflamatória elevadas, presença do fator reumatóide e anti-CCP, baixa capacidade funcional e doença de longa duração).

Apesar dos poucos efeitos colaterais essas drogas constituem um avanço no tratamento das doenças inflamatórias crônicas com previsibilidade de remissão duradoura e mesmo a cura das mesmas. Muitos dos portadores de doenças reumáticas inflamatórias no século 21 têm oportunidades para o tratamento e controle de sua doença que outras gerações passadas infelizmente não tiveram a mesma sorte.

2 - TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica e progressiva que acomete particularmente as articulações, apresentando dor, inchaço, e destruição. Estas podem promover deformidades articulares devastadoras e incapacidade funcional, causando grande impacto na vida dos pacientes, tanto em suas atividades diárias como no trabalho (perda de emprego, redução dos dias de trabalho e produtividade, bem como redução do ganho financeiro) e no relacionamento com familiares e amigos. É a doença inflamatória mais comum, chegando a comprometer 1% da população mundial. Estatísticas demonstraram que destes 32 à 50% se tornaram incapacitados após 10 anos de doença e 50 à 90% em 30 anos. Estas observações implicam na necessidade de um diagnóstico precoce nos primeiros meses de doença, com tratamento eficaz e rápido, visto que a destruição articular antes irreversível, nos dias atuais passou a apresentar uma nova realidade, ou seja, a possibilidade de um controle eficiente e potencialmente curável.

Até alguns anos atrás eram apenas utilizadas para o tratamento da artrite reumatóide um grupo de medicações denominadas “drogas modificadoras da doença”, incluindo entre outros, o corticoesteróide, o metotrexate, a leflunomida, a cloroquina, e os antiinflamatórios não hormonais. Estes agentes aliviavam a dor e a inflamação em muitos casos. Entretanto, não são efetivos em conter a progressão da destruição articular e conseqüentemente as deformidades, evolução natural desta doença.

Pode-se observar uma janela de oportunidade terapêutica crítica, visto que trabalhos demonstram que um retardo de apenas 9 meses para o início do tratamento resulta em um pior resultado deste à médio e longo prazo. Portanto, este é o racional para o tratamento precoce com “drogas modificadoras da doença” e na ausência de resultados em doenças com atividade crônica moderada ou grave, a terapia com agentes biológicos passa a ser essencial.

Nos dias atuais, em razão do melhor entendimento dos mecanismos de inflamação da artrite reumatóide, existe um desafio em reconhecer precocemente a doença e encaminhar rapidamente para o tratamento de sua atividade inflamatória. A escolha da primeira droga modificadora nas doses necessárias é crítica e seu retardo torna-se desastroso, pois a erosão e o dano articular podem surgir precocemente em 3 à 4 meses. Os critérios diagnósticos até hoje utilizados passam a ser questionados e passa a ser essencial a identificação dos pacientes com alto risco de pior evolução, melhorando assim o seu prognóstico (por meio da clínica, exames laboratoriais e ressonância magnética entre outros).

Nos últimos anos tivemos a expansão das opções terapêuticas na artrite reumatóide com o desenvolvimento de terapias direcionadas especificamente para fatores determinantes da inflamação, os agentes biológicos.

Os biológicos, nova classe de medicações, têm sido utilizados desde 1998 para mais de 1.000.000 de pessoas em todo o mundo. Esses novos agentes terapêuticos, obtidos por engenharia genética, reproduzem os efeitos de substâncias já existentes em nosso organismo, fabricadas pelo sistema imune, atuando diretamente no processo inflamatório. Nesse processo ocorre uma sucessão de eventos que atuam em cadeia, nos quais estão envolvidos várias moléculas, entre elas as citocinas, pequenas e potentes proteínas responsáveis pelo desencadeamento do processo inflamatório. As citocinas possuem receptores nos quais se ligam substâncias, no caso os agentes biológicos, que as neutralizam, assim combatendo a inflamação. Foram identificadas quatro grandes famílias de citocinas, entre elas a IL-1 (interleucina -1) e o TNF (fator de necrose tumoral) alfa e beta. Elas são produzidas por diferentes células. O TNF-alfa não é detectado no sangue de indivíduos normais, mas está elevado em várias doenças auto-imunes e inflamatórias.

Os biológicos atualmente disponíveis agem como inibidores dos receptores das citocinas IL-1 e TNF, sendo produzidas por muitas das células do organismo que estimulam outras células do sistema imunológico. Na artrite reumatóide, por exemplo, o TNF ou IL-1 agem como “gasolina” na articulação, aumentando o “incêndio”, ou seja, amplificando a resposta inflamatória. Logo, a terapia biológica visa romper a cadeia inflamatória, atuando especificamente em algum elo que participa desta corrente, rompendo o mesmo, permitindo controlar os sintomas inflamatórios articulares, diminuindo rapidamente os seus sintomas e inibindo a destruição articular (observadas no Raios-X e ressonância magnética com reversão e melhora dos danos em muitos casos).

Atualmente, três agentes biológicos, com ação inibitória do fator de necrose tumoral (TNF), foram aprovados pelo FDA e ANVISA para o tratamento da artrite reumatóide. São eles o infliximabe, etanercept e adalimumabe.

A eficácia dos três agentes biológicos tem sido bem estabelecida em pacientes com artrite reumatóide e desde sua introdução, o padrão ouro de tratamento para artrite reumatóide é a combinação do uso de metotrexate com um dos agentes biológicos.

A medicação é administrada, após minuciosa avaliação do paciente segundo protocolos internacionais, por um período mínimo de dois anos. O monitoramento da mesma segue os mesmos protocolos. Nos trabalhos publicados, bem como em nossa experiência pessoal, ocorreu uma melhora significativa em mais de 60 % dos pacientes, que incluem em muitos casos a reparação da cartilagem, retardo da progressão da doença, melhora da capacidade funcional e ganho de qualidade de vida. Quando de sua suspensão, muitos pacientes permanecem assintomáticos enquanto outros apresentam um recrudescimento de sua doença. Naqueles casos em que não houve resposta ao anti-TNF-alfa foram aprovados pelo FDA e ANVISA, o uso de rituximabe, anticorpo monoclonal contra os linfócitos B que expressam CD 20 e o abatacepte, que age no mecanismo auto-imune, bloqueando a ativação das células T (CTLA-4Ig).

Esses agentes foram exaustivamente estudados durante a última década, demonstrando perfis aceitáveis de tolerabilidade e segurança. Porém, não são destituídos de efeitos colaterais, muitas vezes de natureza inesperada. Os efeitos colaterais mais comuns dos anti-TNF são reações cutâneas, chamadas de reação no sítio de infusão. Estas ocorrem em menos de 30 % dos pacientes que reclamam de vermelhidão localizada, queimação, ou prurido no local da injeção com duração variada. No entanto, podem ocorrer outros de maior gravidade, que abrangem infecções graves, infecções oportunistas, como a tuberculose, bem como outros de baixa incidência, como doenças desmielinizantes e linfoproliferativas, entre outros. Ainda não está claro se alguns desses eventos adversos não estão mais diretamente relacionados com a duração e gravidade da própria doença. A despeito desses possíveis efeitos colaterais são inquestionáveis os benefícios dos mesmos incluindo a mudança de paradigma no tratamento da artrite reumatoide, onde a cura da mesma pode ser vislumbrada em muitos de seus portadores.

3 - TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE PSORIÁSICA

A psoríase é uma doença da pele que acomete 3% da população, Ela pode desencadear problemas importantes na qualidade de vida de seu portador, pois, compromete a sua capacidade funcional e auto-estima associada em alguns casos a manifestações depressivas em um grau comparável até ao câncer.

Até o final do século 19, era considerada erroneamente como uma forma de lepra. Cerca de 30% dos seus portadores (dependendo da região geográfica e métodos de avaliação) podem apresentar uma artrite inflamatória crônica comprometendo articulações periféricas em 96% e axiais (coluna vertebral e articulações sacroilíacas) em 50% com diversas evoluções, cinco diferentes padrões clínicos de apresentação o que demandará tratamentos diferenciados para os problemas dermatológicos e articulares.

Nem sempre as manifestações dermatológicas e articulares se manifestam ao mesmo tempo. Em 75% dos casos a artrite é precedida pela psoríase, em 11%-15% concomitantes em 10%-15% a artrite precede a psoríase, o que obviamente dificulta o seu diagnóstico. Em média a artrite se manifesta cerca de 10 anos após os primeiros sinais cutâneos. Ela acomete igualmente ambos os sexos e habitualmente se inicia na quarta década da vida. No primeiro ano de sua evolução cerca de 40% a 60% dos casos, tem evolução lentamente progressiva e 20% dos pacientes desenvolvem uma doença agressiva e destrutiva, com deformidades que podem incapacitar os seus portadores com a mesma gravidade da artrite reumatóide. Ainda pelo menos 40% dos pacientes desenvolveram deformidades articulares e danos radiologicamente detectáveis. Esta doença também apresenta manifestações extra-articulares sendo as principais: entesite (inflamação da inserção do tendão, ligamento, cápsula articular no perióstio do osso), dactilite (inflamação uniforme das partes moles das articulações dos dedos com aspecto em salsicha), irite (inflamação da íris do olho) e lesões das unhas em 83% dos casos. O portador de artrite Psoriásica costuma apresentar dor articular de intensidade menor do que aqueles com artrite reumatóide, e talvez esse seja o motivo de ser subestimada a gravidade da inflamação articular. Não existe associação entre um dos cinco tipos de artrite e o tipo de apresentação da psoríase. A salientar que seus portadores apresentam um risco 40% maior de doença arterial que a população em geral.

Os mecanismos patogênicos que unem as duas doenças ainda não foram totalmente esclarecidos, embora a associação seja conhecida há bastante tempo. Acredita-se que a imunidade tenha uma participação importante. Nesse processo ocorre uma sucessão de eventos que atuam em cadeia com envolvimento de várias moléculas, entre elas as citocinas que são pequenas e potentes proteínas que possuem receptores que podem receber substâncias que a neutralizam. Foram identificadas quatro grandes famílias, produzidas por diferentes células, particularmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), mediador de vários processos biológicos que podem resultar no dano articular e da pele. Níveis elevados de TNF-a são encontrados nas placas psoriásicas e na membrana sinovial (estrutura que reveste internamente a articulação).O TNF-a atua amplificando a inflamação nesses locais a semelhança do efeito que seria obtido jogando gasolina em um incêndio.

A artrite Psoriásica é considerada parte de um subgrupo das espondiloartropatias, que também inclui a espondilite anquilosante, artrite reativa (associada a fatores desencadeantes infecciosos), artrite associada à doença inflamatória intestinal e espondiloartropatia não diferenciada. Esse grupo apresenta características comuns como, artrite periférica assimétrica, acometimento da coluna vertebral e articulações sacroilíacas, imagens específicas ao raios-X, ausência do fator reumatóide e certos fatores genéticos compartilhados (antígeno de histocompatibilidade HLA-B27).

A normatização desta afecção publicadas por vários grupos nos últimos anos não foram conclusivas .O seu critério diagnóstico , diversidades clínicas e tratamento vêm sendo desenvolvidos e atualizados nos últimos anos pelo GRAPPA – “Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis” (Grupo de pesquisa e avaliação de psoríase e artrite psoriásica), do qual o autor deste artigo faz parte, visto que a maior parte dos tratamentos atuais da artrite Psoriásica foram baseados a partir dos tratamentos da artrite reumatóide e os dados dos estudos clínicos que apóiam esta conduta são relativamente escassos e inconclusivos. Assim sendo novos protocolos vem sendo desenvolvidos e publicados. Esta doença em alguns casos é de difícil diagnóstico, particularmente em suas formas mais leves e estágios iniciais. O diagnóstico precoce é importante para a prevenção do dano articular e tecidual no médio e longo prazo. Se um paciente com psoríase se queixa de dor articular, inchaço, rigidez matinal e fadiga, o médico deve suspeitar de artrite Psoriásica. Cerca da metade dos pacientes já apresenta destruição da cartilagem e dos ossos quando a doença é diagnóstica. Não existe nenhum exame definitivo para o seu diagnóstico. Um reumatologista ou dermatologista deverá ser consultado. Dados publicados nos Estados Unidos em 1996 revelaram que aproximadamente 1,5 milhão de consultas por psoríase foram executadas nesse ano, sendo 80% das mesmas por dermatologistas o que demonstra categoricamente a necessidade de uma estreita colaboração entre as duas especialidades. O profissional na consulta realizará o ato médico (histórico, antecedentes, exame clínico geral e do aparelho locomotor), testes sanguíneos e exames de imagem, com os quais poderá fazer o seu diagnóstico e individualizar o tratamento.

O GRAPPA desenvolveu recomendações para o tratamento baseados nas melhores evidências científicas disponíveis para os vários acometimentos dessa doença, que incluem pele e unhas, artrite periférica, doença da coluna vertebral, dactilite e entesite. O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, considerando-se a extensão e a severidade do comprometimento da pele, articulações e manifestações extra-articulares. Os objetivos terapêuticos incluem alívio dos sintomas, controle da doença especialmente a inibição de sua progressão cutânea e articular, promovendo melhora da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida. É importante salientar que os tratamentos que melhoram as lesões psoriásicas da pele necessariamente não melhoram as das articulações e vice-versa, porém aqueles que promovem a extinção da doença cutânea grave melhoram a sua qualidade de vida. Os remédios deverão ser duplamente eficazes, tanto nas manifestações cutâneas quanto articulares. O tratamento inclui cuidados com a pele e unhas a serem ministrado pelo dermatologista e as manifestações articulares e extras- articulares pelo reumatologista. A doença ocular pelo oftalmologista. Existem fármacos eficientes disponíveis no mercado. A automedicação deverá ser sempre evitada.

Existem pacientes em que a medicação convencional não é eficiente e suficiente para o controle da doença. Nesses casos quando o paciente for elegível são indicados agentes biológicos.

Os agentes biológicos são uma nova classe de medicações que tem sido utilizada na prática clínica desde 1998, e já foram ministrados para mais de 800.000 pessoas em todo o mundo, portadores de doenças que antes do desenvolvimento dessas drogas não tinham outras opções. Essa nova classe de agentes terapêuticos, obtidos por engenharia genética reproduz os efeitos de substâncias já existentes em nosso organismo fabricadas por nosso sistema imune, atuando diretamente no processo inflamatório. O TNF-a não é detectável no plasma de indivíduos normais, mas está elevado em várias doenças auto-imunes e inflamatórias como já foi descrito na psoríase.

Existem atualmente disponíveis no mercado três agentes, etanercept, infliximabe, adalimumabe que agem como inibidores dos receptores das citocinas incluindo o TNF- α . Logo, a terapia biológica visa romper um elo da corrente da cadeia inflamatória, atuando especificamente, rompendo o mesmo, permitindo controlar os sintomas decorrentes da inflamação. Observa-se uma diminuição dos níveis de TNF- α . Trabalhos científicos mostram que esses agentes beneficiam os pacientes com psoríase e artrite psoriática e contribuindo para um tratamento mais eficaz e menos tóxico naqueles casos em houve falha da terapêutica convencional, sendo aprovados pelos órgãos de controle ANVISA e FDA dos EUA, entre outros.

Nos dias atuais não é suficiente avaliar e apenas dizer ao paciente que o mesmo melhorou ou piorou por meio dos sinais e sintomas e testes laboratoriais. É necessária a adoção de questionários e instrumentos com medidas específicas que avaliem a atividade da doença articular homologado por entidades internacionais, como a ACR (Colégio Americano de Reumatologia) e EULAR (Liga Européia Contra o Reumatismo), avaliação da doença dermatológica (PASI – área de psoríase e índice de sua severidade) e a qualidade de vida do paciente (HAQ, AIMS2 e SF-36) que são instrumentos sensíveis para a percepção do seu estado de saúde.

Os portadores de psoríase e artrite psoriáticas no século 21 têm oportunidades para o tratamento e controle de sua doença que outras gerações infelizmente não tiveram a mesma sorte.