

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Investigação Clínica de Medicamentos Biológicos no Tratamento da Artrite Reumatóide

**Tese apresentada para a obtenção do grau de Mestre
Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica**

Autor: Tânia Margarida da Silva Gonçalves

Orientador: Prof. Doutor João Nuno Moreira

Coimbra, Setembro de 2013

Índice

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Abreviaturas.....	xvii
CAPÍTULO I - Artrite Reumatóide: A Doença.....	1
1.1. Apresentação Clínica.....	1
1.2. Epidemiologia.....	1
1.3. Etiologia.....	2
1.4. Fisiopatologia.....	2
1.5. Manifestações Clínicas.....	3
1.6. Diagnóstico / Prognóstico.....	4
1.7. Ferramentas de Avaliação da Actividade da Doença.....	7
1.7.1. Critérios de Resposta do Colégio Americano de Reumatologia.....	7
1.7.2. Índice de Actividade de Doença.....	8
1.7.3. Índices Simplificado e Clínico de Actividade de Doença.....	9
1.7.4. Questionário de Avaliação de Saúde.....	9
1.7.5. Progressão Radiográfica.....	9
CAPÍTULO II - Artrite Reumatóide: O Tratamento Farmacológico em Geral.....	11
CAPÍTULO III - Artrite Reumatóide: O Tratamento com Fármacos Biológicos.....	15
3.1. Inibidores do TNF.....	15
3.1.1. Infliximab (Remicade).....	15
3.1.1.1. Caracterização.....	15
3.1.1.2. Mecanismo de Acção.....	16
3.1.1.3. Investigação Clínica.....	16
3.1.2. Etanercept (Enbrel).....	18
3.1.2.1. Caracterização.....	18
3.1.2.2. Mecanismo de Acção.....	19
3.1.2.3. Investigação Clínica.....	20

3.1.3. Adalimumab (Humira).....	23
3.1.3.1. Caracterização	23
3.1.3.2. Mecanismo de Acção	24
3.1.3.3. Investigação Clínica	24
3.1.4. Golimumab (Simponi)	28
3.1.4.1. Caracterização	28
3.1.4.2. Mecanismo de Acção	28
3.1.4.3. Investigação Clínica	29
3.1.5. Certolizumab pegol (Cimzia)	31
3.1.5.1. Caracterização	31
3.1.5.2. Mecanismo de Acção	31
3.1.5.3. Investigação Clínica	32
3.2. Rituximab (MabThera)	34
3.2.1. Caracterização	34
3.2.2. Mecanismo de Acção	35
3.2.3. Investigação Clínica	36
3.3. Anacinra (Kineret)	40
3.3.1. Caracterização	40
3.3.2. Mecanismo de Acção	41
3.3.3. Investigação Clínica	42
3.4. Abatacept (Orencia)	44
3.4.1. Caracterização	44
3.4.2. Mecanismo de Acção	44
3.4.3. Investigação Clínica	45
3.5. Tocilizumab (RoActemra).....	49
3.5.1. Caracterização	49
3.5.2. Mecanismo de Acção	50
3.5.3. Investigação Clínica	50
CAPITULO IV - Artrite Reumatóide: <i>Guidelines</i> Portuguesas para o uso de Agentes Biológicos	55
CAPITULO V - Artrite Reumatóide: Os Ensaio Clínicos <i>Head-to-Head</i>	59
5.1. Ensaio Clínico AMPLE - <i>Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate</i>	59
5.2. Ensaio Clínico ADOCTA - <i>Tocilizumab Monotherapy Versus Adalimumab Monotherapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis</i>	62
5.3. Ensaio Clínico - <i>Comparison of Long-Term Clinical Outcome with Etanercept Treatment and Adalimumab Treatment of Rheumatoid Arthritis with Respect to Immunogenicity</i>	63

CAPITULO VI - Artrite Reumatóide: O Desenvolvimento de Biossimilares	65
CAPITULO VII - Artrite Reumatóide: O Reuma.pt.....	69
7.1. Apresentação	69
7.2. Evolução.....	70
7.3. Caracterização dos Doentes	71
7.4. Terapêuticas	71
7.5. Segurança	72
7.6. Tuberculose	74
7.7. Resultados Específicos para a AR	75
Conclusão	79
Bibliografia	81

Agradecimentos

O trabalho que aqui se apresenta só foi possível graças à colaboração e apoio de algumas pessoas, às quais não posso deixar de prestar o meu reconhecimento.

As minhas primeiras palavras de agradecimento são dirigidas ao meu orientador, Professor Doutor João Nuno Moreira, por me ter prestado todo o apoio necessário e por me ter inculcido uma visão científica bastante diversificada e crítica.

Agradeço a toda a minha família, em especial aos meus pais, irmã e avó, pela força e capacidade de luta que me transmitiram durante toda a vida.

Ao André Pereira, por todo o companheirismo e dedicação nos momentos mais difíceis ao longo destes últimos anos.

A todos os meus amigos que me acompanharam ao longo do meu percurso académico, um agradecimento especial por toda a amizade e dedicação.

A todos os meus colegas que trabalham na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por todo o apoio e companheirismo demonstrado.

Resumo

A Artrite Reumatóide é uma doença auto-imune sistémica desencadeada por múltiplos factores que, em conjunto, desencadeiam e perpetuam uma resposta inflamatória crónica.

É uma patologia com um grave impacto na redução da qualidade de vida dos doentes e, por isso, nas últimas décadas, tem sido alvo de muita investigação nomeadamente em termos de tratamento. O metotrexato é considerado o *gold standard* no tratamento desta patologia. No entanto, uma melhor compreensão da fisiopatologia da inflamação articular permitiu o desenvolvimento de medicamentos dirigidos contra alvos específicos da cascata da inflamação, cujas substâncias activas são obtidas ou derivadas de um organismo vivo, os medicamentos biológicos. Estes medicamentos têm demonstrado, em múltiplos ensaios clínicos randomizados e controlados, uma grande eficácia no tratamento da Artrite Reumatóide, prevenindo as lesões articulares e da cartilagem, quando administrados em combinação com o metotrexato. A terapêutica para a Artrite Reumatóide deve ser continuamente otimizada tendo em conta a actividade da doença e, para isso, existem várias ferramentas que medem essa actividade. Essas ferramentas são utilizadas tanto nos ensaios clínicos como na prática clínica no sentido de perceber qual a resposta à terapia instaurada, sendo a remissão da doença um objectivo realístico em doentes sob tratamento com biológicos. Já existem ensaios clínicos que comparam medicamentos biológicos no sentido de perceber quais os mais eficazes e seguros em doentes que demonstraram uma resposta inadequada ao tratamento com o metotrexato. Em termos de segurança, estes novos medicamentos podem conduzir a eventos adversos importantes sendo que, o conhecimento da segurança a longo prazo apenas é possível com o aumento da experiência na utilização destes medicamentos na prática clínica. A investigação clínica tem como grande objectivo estudar as opções terapêuticas que demonstram um maior benefício e um menor risco no tratamento da Artrite Reumatóide, proporcionando um aumento na qualidade de vida dos doentes.

Nesta Dissertação pretende-se comparar os medicamentos convencionais e biológicos, disponíveis no mercado, indicados para o tratamento da Artrite Reumatóide, no que diz respeito à actividade da doença, tendo como base resultados da investigação clínica.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide, Sistema Imunitário, Inflamação, Medicamentos Biológicos, Investigação Clínica.

Abstract

Rheumatoid Arthritis is a systemic autoimmune disease initiated by multiple factors, which together, trigger and perpetuate a chronic inflammatory response.

It is a disease with a severe impact on the reduction of the patient's quality of life and, therefore, in recent decades, it has been the subject of much research, particularly in terms of treatment.

Methotrexate is considered the gold standard for the treatment of this pathology. However, a better understanding of the pathophysiology of joint inflammation has allowed the development of drugs directed against specific targets of the inflammation cascade, whose active substances are generated in a living organism, the biological drugs. These medicines have shown, in multiple randomized controlled trials, to be highly effective in the treatment of Rheumatoid Arthritis, preventing joint and cartilage damage, when administered in combination with methotrexate.

The therapy for Rheumatoid Arthritis should be continuously optimized with regard to disease activity and, therefore, there are several tools that measure the activity. These tools are used both in clinical trials and in clinical practice in order to understand what the response to therapy is, with disease remission a realistic goal in patients under treatment with biologics. There are already clinical trials that compare biological medicines in order to understand what are the most effective and safe, in patients who have shown inadequate response to treatment with methotrexate. In terms of safety, these new drugs can lead to significant adverse events and the knowledge of the long-term safety is possible only by increasing the experience in the use of these drugs in clinical practice. The clinical research has as the main objective to study which therapeutic options have a higher benefit and lower risk for the treatment of Rheumatoid Arthritis, resulting in an increase in the patient's quality of life.

This dissertation aims to carry out a comparative analysis between biological and conventional medicines, available in the market and indicated for the treatment of Rheumatoid Arthritis, based on clinical research results.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Immune System, Inflammation, Biological Medicines, Clinical Investigation.

Lista de Figuras

Figura 1 - Articulação normal (a) e articulação com AR (b) (6).....	3
Figura 2 - Estrutura do infliximab (16).....	15
Figura 3 - Estrutura do etanercept (16).	19
Figura 4 - Percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que não tiveram progressão radiográfica, tendo em conta o índice de Sharp total e os seus componentes, índice de erosão e índice de estreitamento do espaço articular (21).	21
Figura 5 - Percentagem de doentes que tiveram uma melhoria no questionário HAQ $\geq 0,5$ unidades após 24 meses no estudo ERA (21).	22
Figura 6 - Estrutura do adalimumab (16).....	23
Figura 7 - Respostas ACR20, ACR50, ACR70 e ACR90 nos 3 grupos de tratamento após um e dois anos do início do estudo PREMIER (25).....	26
Figura 8 - Alteração desde o início do estudo PREMIER na escala total de Sharp modificada em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).....	26
Figura 9 - Remissão clínica e resposta clínica <i>major</i> após um e dois anos do início do estudo PREMIER em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).....	27
Figura 10 - Estrutura do golimumab (16).	28
Figura 11 - Estrutura do certolizumab pegol (16).	31
Figura 12 - Mecanismo de acção do rituximab (33).	35
Figura 13 - Desenho do estudo DANCER (35).	37
Figura 14 - Percentagem de doentes que atingiram respostas ACR20, 50 e 70 nos diferentes grupos de tratamento após 24 semanas no estudo DANCER (35).....	38
Figura 15 - Efeito dos glucocorticóides na frequência das reacções de infusão agudas após a primeira infusão. IV = Intravenoso; PO = oral (35).	39
Figura 16 - Efeito dos glucocorticóides na frequência das reacções de infusão agudas após a segunda infusão. IV = Intravenoso; PO = oral (35).	39
Figura 17 - Mecanismo de acção da anacina (33).....	41
Figura 18 - Mecanismo de acção do abatacept (33).	45
Figura 19 - Respostas ACR obtidas no estudo AIM, após 6 e 12 meses (42).....	46
Figura 20 - Mecanismo de acção do tocilizumab (33).	50
Figura 21 - Proporção de doentes com respostas ACR20, ACR50 e ACR70 nos dois grupos de tratamento ao longo do estudo AMPLE (49).	60
Figura 22 - Actividade da doença durante um ano em cada grupo de tratamento no estudo AMPLE medida através do DAS28-PCR (49).....	61
Figura 23 - Resposta ACR na 30 ^a semana nos dois grupos de tratamento no estudo PLANETRA de acordo com a análise <i>intention-to-treat</i> (ITT) e a análise <i>per-protocol</i> (PP) (53).	66
Figura 24 - Evolução anual do n° de doentes com AR por tipo de tratamento (54).....	70
Figura 25 - Evolução anual do n° de consultas da AR por tipo de tratamento (54).	71
Figura 26 - Evolução do n° de biológicos (54).....	72
Figura 27 - Percentagem de doentes com AR por tipo de tratamento.	75

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros usados na classificação da AR segundo os novos critérios ACR/EULAR definidos em 2010 (10).....	6
Tabela 2 - Comparação entre os índices de progressão radiográfica mais comuns na AR (13).....	10
Tabela 3 - Medicamentos biológicos aprovados pela EMA para o tratamento da AR.....	12
Tabela 4 - Efeitos sobre a resposta ACR20, lesões estruturais das articulações e capacidade física do doente, avaliados na semana 54 do estudo ATTRACT (15).....	17
Tabela 5 - Efeitos sobre a resposta ACRN, lesões estruturais das articulações e capacidade física do doente, avaliados na semana 54 do estudo ASPIRE (15).....	18
Tabela 6 - Proporção de doentes que atingiram, após 24 meses, uma resposta ACR20, ACR50 e ACR70 no ensaio ERA (21).....	21
Tabela 7 - Ocorrência de eventos adversos no estudo PREMIER em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).	27
Tabela 8 - Resultados chave de eficácia dos estudos GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE (26).	30
Tabela 9 - Descrição dos ensaios clínicos RA-I e RA-II (28).....	32
Tabela 10 - Respostas ACR dos estudos RA-I e RA-II (28).....	33
Tabela 11 - Alterações durante 12 meses no estudo RA-I em termos de progressão radiológica (28).	34
Tabela 12 - RCTs com o anacinra no tratamento da AR (37).....	42
Tabela 13 - Pontuação total de Sharp modificada por Genant: alteração na média desde a baseline até aos 12 meses no ensaio AIM (42).	46
Tabela 14 - Avaliação da capacidade física e da qualidade de vida dos doentes após 6 e 12 meses no estudo AIM (42).....	47
Tabela 15 - Melhorias observadas nos instrumentos de medição da actividade da AR após 6 meses no ensaio ATTAIN (42).....	48
Tabela 16 - Sumário dos dados de segurança obtidos no estudo ASSURE após 1 ano (42).	49
Tabela 17 - Principais ensaios clínicos com o Tocilizumab (45).....	51
Tabela 18 - Respostas ACR20, ACR50 e ACR70 após as 24 semanas de tratamento nos 5 ensaios clínicos com o tocilizumab. TCZ = Tocilizumab (46).	52
Tabela 19 - Alterações radiográficas médias durante as 52 semanas no estudo LITHE (44).....	53
Tabela 20 - Terapias biológicas aprovadas para a AR e respectivas indicações (47).	55
Tabela 21 - Sumário da segurança com os eventos ocorridos nos dois grupos de tratamento no estudo AMPLE (49).....	62
Tabela 22 - Caracterização da utilização dos medicamentos biológicos.....	76
Tabela 23 - Número total de doentes com DAS <2,6.....	77
Tabela 24 - Número total de doentes com SDAI ≤ 3,3.....	77
Tabela 25 - Número total de doentes com CDAI ≤ 2,8.....	77
Tabela 26 - Razões de suspensão das terapêuticas biológicas.	78

Lista de Abreviaturas

ACR: *American College of Rheumatology*

ADACTA: *ADalimumab ACTemrA*

AIM: *Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate*

AINE: *Anti-Inflamatório Não-Esteróide*

AMBITION: *Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy*

AMPLE: *Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate*

Anti-CCP: *Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico*

AR: *Artrite Reumatóide*

ASPIRE: *Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of RA of Early Onset*

ASSURE: *Abatacept Study of Safety in Use with other RA therapies*

ATTAIN: *Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate responders*

ATTRACT: *Anti-TNF Trial in RA with Concomitant Therapy*

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*

DANCER: *Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA*

DAS: *Disease Activity Score*

DMARDs: *Fármaco Anti-Reumático Modificador da Doença*

EMA: *Agência Europeia do Medicamento*

ERA: *Early Rheumatoid Arthritis*

EULAR: *European League Against Rheumatism*

Fc: *Fragmento cristalizável*

FR: *Factor Reumatóide*

HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*

Ig: *Imunoglobulina*

IL: *Interleucina*

LITHE: *tocilizumab safety and THE prevention of structural joint damage*

MTX: *Metotrexato*

NYHA: *New York Heart Association*

OPTION: *tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate respONDers*

PCR: *Proteína C-Reactiva*

PLANETRA: *Program evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p13 in RA patients*

PREMIER: *Efficacy and Safety of Adalimumab and Methotrexate (MTX) Versus MTX Monotherapy in Subjects With Early Rheumatoid Arthritis*

RADIATE: *Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF failures*

RAPID: *Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage*

RCT: Ensaio Clínico Randomizado e Controlado

REFLEX: *Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA*

SDAI: *Simplified Disease Activity Index*

SPP: Sociedade Portuguesa de Pneumologia

SPR: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

TNF- α : Factor de Necrose Tumoral-Alfa

TOWARD: *Tocilizumab in combination With traditional DMARD therapy*

VS: Velocidade de Sedimentação

CAPÍTULO I - Artrite Reumatóide: A Doença

I.1. Apresentação Clínica

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, caracterizada por inflamação simétrica persistente de múltiplas articulações periféricas (1).

Nesta doença, o sistema imune reage contra o próprio indivíduo, afectando um tecido que se encontra nas articulações, denominado membrana sinovial. A AR faz com que a membrana sinovial se inflame, aumente de espessura e, com o tempo, destrua outros tecidos da articulação (2), levando à destruição agressiva das cartilagens e a erosões ósseas progressivas (1). A dimensão anormal da membrana sinovial e a destruição articular que a acompanha podem provocar dor e deformidades. À medida que a doença vai progredindo, a dor, a destruição articular e a perda de movimentos podem diminuir a capacidade funcional e comprometer a qualidade de vida do indivíduo (2).

Esta doença é uma das principais causas de incapacidade para o trabalho, estando associada a uma significativa co-morbilidade que contribui para um maior consumo de cuidados de saúde e para uma maior taxa de mortalidade. Os doentes com AR têm uma redução da esperança média de vida de cerca de 10 anos (3).

Devido aos níveis de morbilidade e mortalidade alcançados com esta doença e à crescente investigação em torno de estratégias terapêuticas válidas, pretende-se apresentar e comparar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da AR, salientando os medicamentos biológicos como uma alternativa válida para o tratamento da doença, tendo como base os resultados da investigação clínica.

I.2. Epidemiologia

A AR constitui uma das doenças reumáticas inflamatórias mais comuns, afectando cerca de 1% da população mundial. A doença é 2 a 3 vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens e tem um pico de início entre a quinta e a sexta décadas de vida (1).

I.3. Etiologia

A AR é uma doença auto-imune sistémica na qual ocorre a activação anormal dos linfócitos B, dos linfócitos T e dos efectores imunes inatos (1). A causa exacta da AR é desconhecida, sendo considerada uma doença na qual participam múltiplos factores que, actuando em conjunto, iniciam e perpetuam a resposta inflamatória, tornando-a crónica (4). Por este motivo, actualmente não existe um medicamento que cure a AR, existindo sim, opções terapêuticas que controlam os sinais e sintomas da doença e que diminuem a actividade da mesma.

A AR não é directamente hereditária. No entanto, a genética tem influência na tendência para sofrer de AR, e a doença só se desenvolve se for activada por algum acontecimento ou anomalia. Existem inúmeras investigações cujo objectivo consiste em identificar os acontecimentos/anomalias (infecções, traumatismos, alterações hormonais, factores ambientais, etc) responsáveis pelo surgimento da doença (4).

I.4. Fisiopatologia

A AR é uma doença que resulta de uma resposta auto-imune sistémica. Ainda que a origem específica desta resposta auto-imune seja desconhecida, acredita-se que a formação de auto-anticorpos através de interacções do sistema imune inato (células apresentadoras de antígenos) com o sistema imune adaptativo (linfócitos T CD4+ e linfócitos B) seja central na patogénese da AR. A resposta auto-imune sistémica subsequentemente tem como alvo a membrana sinovial (5).

A membrana sinovial normal (Figura 1) é uma fina camada de tecido conjuntivo que reveste as articulações sinoviais. É constituída por fibroblastos sinoviais e macrófagos que repousam sobre uma subcamada de revestimento relativamente hipocelular, contendo vasos sanguíneos, tecido conectivo e um pequeno número de células imunitárias tais como mastócitos e neutrófilos (5).

A membrana sinovial inflamada na AR (Figura 1) revela hiperplasia celular e activação de células na camada de revestimento e infiltração pronunciada de células inflamatórias, incluindo linfócitos T CD4+, linfócitos B, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos na subcamada de revestimento. Os infiltrados inflamatórios segregam grandes quantidades de citocinas inflamatórias, tais como, o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-1

(IL-1), a interleucina-6 (IL-6), quimiocinas (citocinas que recrutam células adicionais) e proteases. Estes factores, por sua vez, também activam os macrófagos e os fibroblastos que se encontram no revestimento sinovial a segregar citocinas inflamatórias e proteases adicionais. O resultado final é uma membrana sinovial inflamada e invasiva denominada *pannus*. O *pannus* invasivo fomenta a destruição articular através da degradação da cartilagem e a activação de osteoclastos no osso que causam erosões ósseas (5).

Os avanços alcançados no entendimento do mecanismo de acção da doença e na identificação das células-chave (linfócitos B, linfócitos T) e das citocinas inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6) envolvidas na propagação da resposta inflamatória, permitiu o desenvolvimento de novos fármacos direccionados para esses alvos, de forma a inibir o processo inflamatório e, conseqüentemente evitar a progressão da destruição articular (5).

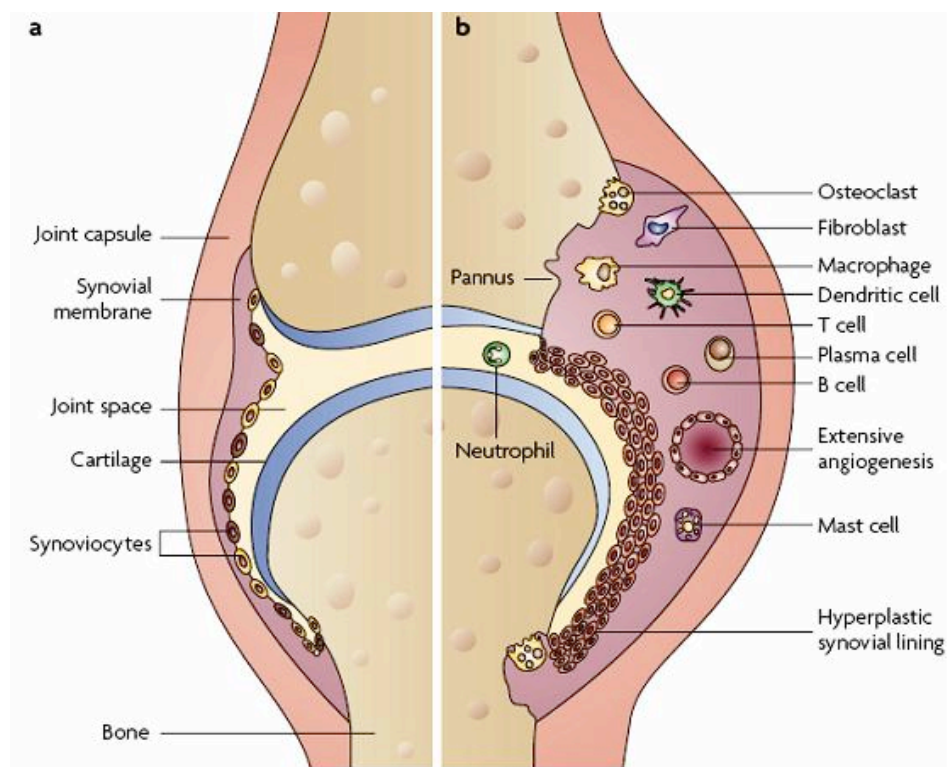


Figura 1 - Articulação normal (a) e articulação com AR (b) (6).

1.5. Manifestações Clínicas

A doença manifesta sinais e sintomas sobretudo ao nível da articulação, tais como, dor, inflamação, rubor, tumefacção, rigidez matinal e dificuldade na mobilização (7). No

entanto, trata-se de uma doença sistémica, podendo, por isso, apresentar um envolvimento extra-articular que, por vezes, precede os sintomas articulares (3).

As manifestações extra-articulares mais frequentes (7-20%) são os nódulos reumatóides, formações nodulares subcutâneas, localizadas em áreas de pressão, como os cotovelos, articulações dos dedos, proeminências isquiáticas e sagradas, occipitais e tendões de Aquiles. São firmes e frequentemente aderentes ao perióstio subjacente. Os nódulos reumatóides são mais frequentes nos doentes com factores reumatóides e têm alguma correlação com a gravidade da doença (3).

Outros envoltimentos sistémicos que podem surgir são a fibrose pulmonar, derrame pleural, pericardite, vasculite, miosite e vários tipos de envolvimento do sistema nervoso (na maioria por processos compressivos) (3).

I.6. Diagnóstico / Prognóstico

O diagnóstico precoce da AR constitui um desafio e revela-se fundamental de forma a preservar a capacidade funcional e a qualidade de vida do doente. Não existe um exame único capaz de confirmar o diagnóstico desta doença. É necessário que um médico, com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, conjugue os sinais e sintomas encontrados no exame físico com o resultado dos exames laboratoriais e das radiografias. É também necessária a realização de outros exames de forma a comprovar a inflamação da membrana sinovial (sinovite) (8).

A velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reactiva (PCR) são dois exames laboratoriais solicitados habitualmente pelos médicos especialistas (8).

A VS é um reagente de fase aguda que aumenta durante uma variedade de estados fisiológicos incluindo perante estados inflamatórios. Os reagentes de fase aguda resultam de um aumento da síntese de proteínas pelas células do fígado, aumento esse induzido pelas citocinas inflamatórias como resultado de alguma lesão tecidual. A VS é uma forma indirecta de medir a elevação na concentração de proteínas plasmáticas de fase aguda, particularmente fibrinogénio. Estas proteínas conduzem à agregação dos eritrócitos, o que faz com que estes desçam mais rapidamente num tubo de vidro com sangue durante uma hora. A VS encontra-se elevada durante o processo inflamatório presente na AR, mas também durante processos inflamatórios presentes em infecções ou em neoplasias. Um aumento da VS também pode estar associado a situações não-inflamatórias, tais como anemia, ou ocorrer com o próprio envelhecimento (8).

A PCR é uma proteína produzida pelo fígado, sendo outro reagente de fase aguda que se encontra aumentado durante o processo inflamatório. Os níveis desta proteína encontram-se persistentemente elevados em situações inflamatórias crónicas tais como a AR mas, de forma similar à VS, a inflamação que ocorre em infecções ou em neoplasias também pode aumentar a PCR. Contudo, a anemia e o envelhecimento não alteram de forma significativa a concentração da PCR, sendo um reagente de fase aguda mais específico que a VS (8).

A VS e a PCR têm, no entanto, uma pequena utilidade como testes específicos no diagnóstico da AR, assumindo importância como biomarcadores usados para monitorizar a actividade da doença e a resposta à terapia. O tratamento da inflamação articular na AR é normalmente acompanhado por um decréscimo na VS e na PCR. Contudo, estes parâmetros não são suficientes para determinar a resposta ao tratamento. Apesar da melhoria nestes dois reagentes de fase aguda, alguns doentes terão progressão do dano articular. Assim, a VS e a PCR devem ser sempre avaliadas em conjunto com outros parâmetros para que o reumatologista possa determinar a actividade da doença (8).

A presença de auto-anticorpos é outro factor avaliado analiticamente e que pode contribuir para o diagnóstico final. Vários auto-anticorpos têm sido identificados no sangue de doentes com AR mas, apenas o factor reumatóide (FR) e o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) têm sido incorporados como ferramentas de diagnóstico na prática clínica (8).

O FR é um auto-anticorpo (IgM, IgA ou IgG) dirigido contra a porção Fc da IgG e está presente em 75-80% dos doentes com AR (AR seropositiva). Apesar da especificidade do FR aumentar à medida que os níveis de titulação sérica aumentam, o FR não é um marcador de diagnóstico para a AR. O FR não é específico para esta patologia, podendo estar presente em idosos saudáveis, em doenças infecciosas ou noutras doenças auto-imunes. De acordo com as últimas orientações, a presença de FR fornece informação ao médico em termos de prognóstico. Doentes com AR seropositiva e doentes com altas titulações de FR têm maior probabilidade de desenvolver erosões articulares do que os doentes seronegativos. A presença de FR é considerada um marcador de mau prognóstico que pode ajudar a orientar o médico para um tratamento mais agressivo (8).

Os anti-CCPs são auto-anticorpos dirigidos contra proteínas que contêm o aminoácido citrulina. Enquanto a sensibilidade do anti-CCP para o diagnóstico da AR é similar à do FR (50-70%, dependendo do teste usado), a especificidade do anti-CCP é maior, pois este auto-anticorpo não é frequentemente encontrado em doenças infecciosas e nem ocorre com o envelhecimento. De forma similar ao FR, a presença de anti-CCP num

diagnóstico precoce prevê uma maior progressão radiográfica, existindo uma forte associação entre a positividade anti-CCP e o desenvolvimento de erosões ósseas. Assim, tal como o FR, o anti-CCP pode ajudar a identificar doentes propensos a uma doença mais severa, que podem beneficiar de um tratamento mais agressivo (8).

Cada vez mais, de forma a identificar doentes com doença precoce, novos critérios de classificação têm sido desenvolvidos por um grupo de peritos quer do grupo *European League Against Rheumatism* (EULAR) quer do *American College of Rheumatology* (ACR), com o principal propósito de aumentar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico precoce (9). Ainda que o diagnóstico clínico deva sempre ser estabelecido pelo reumatologista tendo em conta os parâmetros anteriormente descritos, os novos critérios de classificação da AR definidos pelas entidades ACR/EULAR em 2010 podem sempre ser um guia para estabelecer o diagnóstico clínico e, têm em consideração, o número e a distribuição das articulações envolvidas, a serologia (presença de FR e de anticorpos anti-peptídeos citrulinados), a duração dos sintomas e os reagentes de fase aguda (VS e PCR). Um doente tem AR definida quando, de acordo com a Tabela 1, apresenta uma pontuação total igual ou superior a 6 (10).

Tabela 1 - Parâmetros usados na classificação da AR segundo os novos critérios ACR/EULAR definidos em 2010 (10).

JOINT DISTRIBUTION (0-5)	
1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (large joints not counted)	2
4-10 small joints (large joints not counted)	3
>10 joints (at least one small joint)	5
SEROLOGY (0-3)	
Negative RF <u>AND</u> negative ACPA	0
Low positive RF <u>OR</u> low positive ACPA	2
High positive RF <u>OR</u> high positive ACPA	3
SYMPTOM DURATION (0-1)	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1
ACUTE PHASE REACTANTS (0-1)	
Normal CRP <u>AND</u> normal ESR	0
Abnormal CRP <u>OR</u> abnormal ESR	1

RF: *rheumatoid factor*; ACPA: *anti-citrullinated peptide antibodies*; CRP: *C-reactive protein*; ESR: *erythrocyte sedimentation rate*.

I.7. Ferramentas de Avaliação da Actividade da Doença

A terapêutica para a AR deve ser continuamente otimizada tendo em conta a actividade da doença. Deve ser realizada uma avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao esquema terapêutico instituído, tendo em conta que, em virtude da natureza multifacetada da AR, nenhum parâmetro clínico ou laboratorial, isoladamente, é capaz de traduzir, de forma satisfatória, o nível de actividade da doença em determinado momento (11).

Para uma correcta monitorização dos doentes, recorre-se a vários instrumentos específicos de avaliação da actividade da AR: os critérios de resposta do ACR, o índice de actividade de doença – *disease activity score* (DAS), o índice simplificado de actividade de doença – *simplified disease activity index* (SDAI), o índice clínico de actividade de doença – *clinical disease activity index* (CDAI) e o questionário de avaliação de saúde *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) que avalia a incapacidade funcional do doente. Para além disso, existem vários índices que avaliam a progressão radiográfica da doença e, portanto, a progressão do dano articular.

I.7.1. Critérios de Resposta do Colégio Americano de Reumatologia

Os critérios de resposta do ACR avaliam a melhoria na contagem de articulações dolorosas e na contagem de articulações tumefactas e a melhoria em pelo menos três dos seguintes cinco parâmetros: avaliação global da doença pelo doente; avaliação global da doença pelo médico; avaliação da dor por meio de escala; avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional (HAQ-DI); melhoria numa das duas provas inflamatórias de fase aguda (VS ou PCR) (5).

Os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 indicam uma melhoria em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e tumefactas e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos três dos cinco parâmetros citados (5).

1.7.2. Índice de Actividade de Doença

O DAS é calculado a partir do índice articular de Ritchie – IAR (53 articulações avaliadas quanto à dor e ponderadas em: 0 – sem dor, 1 – dor leve, 2 – dor moderada e 3 – dor intensa), do número de articulações tumefactas (NAT) – 44 articulações, da VS e da avaliação global de saúde (AGS) – escala visual analógica de 0 a 100. A fórmula empregada para o cálculo do DAS, no qual $\sqrt{}$ é a raiz quadrada e \ln é o logaritmo neperiano, é (11):

$$0,53938 \times \sqrt{IAR} + 0,06465 \times NAT + 0,330 \times \ln VS + 0,00722 \times AGS$$

O DAS28 utiliza, apenas, 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e, em vez de empregar o IAR, utiliza o número de articulações dolorosas (NAD) sem ponderar a intensidade da dor. Assim como no DAS, a AGS é obtida por uma escala visual analógica de 0 a 100. Para o cálculo do DAS28, emprega-se a seguinte fórmula (11):

$$0,56 \times \sqrt{NAD28} + 0,28 \times \sqrt{NAT} + 0,70 \times \ln VS + 0,014 \times AGS$$

Embora sejam avaliadas apenas as articulações dos membros superiores e os joelhos, o DAS28 demonstrou óptima correlação (0,97) quando comparado com o DAS original e, naturalmente, é muito mais prático (11).

Apesar da fórmula do cálculo do DAS28, acima exposta, englobar a VS (DAS28-VS), a PCR (DAS28-PCR) é cada vez mais utilizada como marcador da inflamação, visto ser mais específica para a AR do que a VS.

Uma limitação do DAS28 consiste na dificuldade em ter os resultados disponíveis da VS ou da PCR no dia da consulta com o reumatologista (8). Já a complexidade da fórmula do DAS28 poderá não ser um entrave, pois existem várias ferramentas *online* capazes de efectuar o cálculo, sendo apenas necessário inserir cada um dos parâmetros da fórmula.

Para avaliar se houve resposta clínica boa ou moderada ao tratamento instituído, tem-se em conta a melhoria observada em relação ao DAS ou DAS28 inicial e o valor alcançado (11).

Segundo os critérios de remissão ACR/EULAR definidos em 2011, um DAS28 <2,6 significa remissão da doença, isto é, estado de ausência de actividade da doença (12).

1.7.3. Índices Simplificado e Clínico de Actividade de Doença

O SDAI emprega cinco parâmetros: o número de articulações dolorosas, o número de articulações tumefactas, a avaliação da actividade da doença pelo doente (escala visual analógica de 0 a 10), a avaliação da actividade da doença pelo médico (escala visual analógica de 0 a 10) e o valor da PCR. Tem como grande vantagem o cálculo mais simplificado, uma vez que o seu resultado é obtido pela soma simples de cada um dos componentes. Além disso, em vez de empregar a VS, mais sujeita a alterações não relacionadas, necessariamente, com a inflamação, a PCR é o parâmetro laboratorial de avaliação da inflamação (11).

O resultado do CDAI também é obtido pela soma simples dos seus componentes. Tem como grande diferencial, em relação ao SDAI, a ausência de parâmetro laboratorial, permitindo ser calculado em tempo real, no momento da consulta médica (11).

Segundo os critérios de remissão ACR/EULAR definidos em 2011, um SDAI $\leq 3,3$ e um CDAI $\leq 2,8$ significam remissão da doença (12).

1.7.4. Questionário de Avaliação de Saúde

O questionário de avaliação de saúde HAQ-DI é um questionário centrado no doente que se encontra validado em doentes com AR. Neste questionário, o doente pontua o seu grau de dificuldade na execução de algumas actividades do dia-a-dia. Em cada uma das actividades a pontuação vai de 0 (nenhuma dificuldade) até 3 (incapacidade em executar a actividade). A pontuação final do HAQ é a média das pontuações indicadas, sendo que pontuações mais elevadas correspondem a graus de incapacidades superiores. Embora não seja propriamente um marcador da actividade da doença, o HAQ-DI pode fornecer informação importante para o médico acerca do estado funcional do doente (8).

1.7.5. Progressão Radiográfica

A deterioração estrutural da articulação pode ser avaliada através de radiografias. A progressão radiográfica pode ser avaliada através de diversos índices (Tabela 2), cujas pontuações, de forma generalizada, têm em conta a presença de erosão e o grau de estreitamento do espaço articular. Índices elevados correspondem a um elevado grau de destruição articular e, portanto, a uma incapacidade funcional elevada do doente (5).

Normalmente, calcula-se a variação média do índice relativamente ao valor basal. Uma variação menor significa menor progressão radiográfica, ou seja, uma inibição da progressão estrutural.

Tabela 2 - Comparação entre os índices de progressão radiográfica mais comuns na AR (13).

Year	Author	Description of scoring system	Advantages/disadvantages
1949	Steinbrocker <i>et al</i>	Global, ordinal scale (range 1–4)	Simple, initial standard limited by a short scale and partiality for severely damaged joints
1963	Kellgren and Lawrence	Global, ordinal score for joint groups including hands, wrists, and feet (range 0–4), standard reference films	Simple, semiquantitative. Lacks sensitivity in detecting progressive damage
1971	Sharp <i>et al</i>	Detailed, assigns 2 individual ordinal scores, one for erosions (range 0–5) and one for joint space narrowing (range 0–4), for various joints of the hands and wrists	Sensitive, but requires training and is time consuming to apply. Later modified
1977	Larsen <i>et al</i>	Global, ordinal score (range 0–5) for limb joints, standard reference films	Semiquantitative, easier to learn, less sensitive to changes than the Sharp method
1983	Genant	Detailed, scores erosions and joint space narrowing in the hands, wrists, and feet, ordinal scale (range 0–4)	Semiquantitative, presents difficulties in assessing progression of structural damage
1987	Kaye <i>et al</i>	Erosions and joint space narrowing scored together for multiple joints of the hands and wrists, ordinal scale (range 0, 2–5)	Simple, quantitative, requires training to apply efficiently
1989	van der Heijde <i>et al</i>	Modified Sharp scoring system for hands, wrists, and feet, uses a wider range (0–10) of ordinal scores for the feet	Sensitive for detection of structural changes, requires training to be used efficiently, time consuming
1995	Scott <i>et al</i>	Modified Larsen scoring system, redefines grades of score, adds new reference films	Modifications enhance sensitivity and increase reliability, still less sensitive to changes in structural damage than the Sharp method
1995	Rau and Herborn	Modified Larsen scoring system which adds a semiquantitative description of the loss of joint surface area and provides standardised reference films for all stages at different anatomical sites	Modifications improve ease of use and reliability, but non-structural (eg, swelling) and early erosive changes disproportionately affect the score
1998	Genant	Modified Sharp scoring system in which typically only hands are scored, with a range of 0 to 3 for the erosion score of each site and 0 to 4 for joint space narrowing	Good intra- and interreader agreement. Omission of feet may compromise ability to detect signs of early RA

CAPÍTULO II - Artrite Reumatóide: O Tratamento Farmacológico em Geral

Devido à natureza multifacetada da doença, não existe um tratamento que possa curar, definitivamente, a AR. No entanto, existem tratamentos que melhoram a qualidade de vida dos doentes, reduzindo os sinais e sintomas da doença e reduzindo os danos articulares.

A evidência disponível sugere que uma terapêutica agressiva e precoce poderá reduzir a incapacidade, morbidade e mortalidade dos doentes com AR. Com os tratamentos disponíveis, a remissão da doença deve ser o objectivo do tratamento da AR (3).

Inicialmente, a terapêutica centrava-se sobretudo no alívio dos sintomas da doença, com medicamentos que diminuía a dor e/ou a inflamação, tais como, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), inibidores da COX-2, corticosteróides ou glicocorticóides. No entanto, a terapêutica actual compreende fármacos que, para além de controlarem os sintomas da doença, interferem nos mecanismos de acção da doença. Estes fármacos denominam-se fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) (14). Actualmente, existem dois tipos de DMARDs: os convencionais e os biológicos. Os medicamentos convencionais possuem uma estrutura química bem caracterizada e estão associados a um processo simples de fabrico. Os medicamentos biológicos estão associados a elevados custos de produção pois apresentam um processo de fabrico bastante complexo devido ao facto de serem produzidos por ou derivados de organismos vivos. A diferença nos custos de produção entre os dois tipos de medicamentos também contribuiu para a crescente investigação em torno do tratamento da AR, pois é necessário perceber se os custos associados aos medicamentos biológicos são suportados pelo benefício que demonstram no tratamento da doença.

Os DMARDs convencionais contribuem para o controlo da inflamação e prevenção das lesões articulares e da cartilagem, diminuindo a velocidade das alterações radiológicas. O fármaco principal deste grupo é o metotrexato (MTX) efectuado em toma semanal. É considerado o fármaco de eleição no tratamento da AR, sendo a terapia de primeira linha, em monoterapia ou em combinação com outros fármacos (14). Para doentes com resposta inadequada ou intolerantes ao MTX, podem ser utilizados outros DMARDs convencionais, tais como, a hidroxicloroquina, a sulfassalazina e a leflunomida.

Os DMARDs biológicos são os fármacos mais recentes e dirigem-se contra alvos específicos da cascata da inflamação (terapêuticas inibidoras do TNF, da IL-1, da IL-6, depletoras dos linfócitos B ou bloqueadoras da co-estimulação dos linfócitos T) (3). Apesar de serem uma terapêutica de segunda linha, pois são utilizados quando a resposta aos DMARDs convencionais é insuficiente, os DMARDs biológicos têm demonstrado uma grande eficácia, prevenindo as lesões articulares e da cartilagem (14).

Nos últimos anos, os DMARDs biológicos têm sido alvo de muita investigação no sentido de comprovar a eficácia e a segurança a médio e a longo prazo.

Na

Tabela 3, podemos encontrar todos os DMARDs biológicos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) no tratamento da AR.

Tabela 3 - Medicamentos biológicos aprovados pela EMA para o tratamento da AR.

Medicamento	Substância activa	Data de autorização	Titular da AIM	Indicações terapêuticas
Mabthera	Rituximab	2 Junho 1998	Roche Registration, Ltd.	Linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artrite reumatóide
Remicade	Infliximab	13 Agosto 1999	Janssen Biologics B.V.	Artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante grave, artrite psoriática, psoríase
Enbrel	Etanercept	3 Fevereiro 2000	Pfizer, Ltd.	Artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante grave, psoríase em placas
Kineret	Anacinra	8 Março 2002	Biovitrum, AB	Artrite reumatóide
Humira	Adalimumab	8 Setembro 2003	AbbVie Ltd	Artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondiloartrite axial, doença de Crohn, psoríase, colite ulcerosa
Orencia	Abatacept	21 Maio 2007	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil
RoActemra	Tocilizumab	16 Janeiro 2009	Roche Registration, Ltd.	Artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil
Simponi	Golimumab	1 Outubro 2009	Janssen Biologics B.V.	Artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante
Cimzia	Certolizumab pegol	1 Outubro 2009	UCB Pharma, S.A.	Artrite reumatóide

Existem nove medicamentos biológicos aprovados pela EMA para o tratamento da AR que vieram revolucionar o tratamento da AR em doentes que tiveram uma resposta insuficiente ao tratamento com DMARDs convencionais.

Dos nove medicamentos aprovados, cinco (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol) são inibidores do TNF, citocina importante no processo de inflamação crónica observada em doentes com AR. Os inibidores do TNF são os medicamentos biológicos mais usados no tratamento da AR, sendo, dentro daquela classe, os de primeira linha no tratamento desta doença (5).

Nos ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs), todos os inibidores demonstraram reduzir os sinais de inflamação em doentes com AR que falharam o tratamento com DMARDs convencionais. Múltiplos ensaios demonstraram também que os inibidores do TNF são mais efectivos quando combinados com o MTX (5).

Para além dos fármacos inibidores do TNF, temos o rituximab, inibidor da acção dos linfócitos B, o anacinra, bloqueador da acção da IL-1, o abatacept, inibidor da acção dos linfócitos T e o tocilizumab, bloqueador da acção da IL-6. Estes quatro fármacos estão aprovados no tratamento da AR moderada a grave em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao MTX ou aos inibidores do TNF.

Todos os biológicos aprovados para o tratamento da AR demonstraram uma rápida melhoria nos sintomas clínicos da doença assim como um atraso na progressão radiológica. Contudo, os agentes biológicos devem ser usados criteriosamente e tendo em consideração os potenciais efeitos adversos que podem ocorrer. Todos os agentes biológicos acarretam um risco aumentado de infecções. Doentes com AR tratados com fármacos biológicos e que apresentem febre devem ser rapidamente avaliados por um médico no sentido de perceber o motivo da febre, sendo que, a administração de antibióticos poderá ser necessária. Dado o risco de infecções destes fármacos, não se recomenda o tratamento com combinações simultâneas de agentes biológicos. As reacções no local da injeção são outro evento associado à administração subcutânea de agentes biológicos. Já os agentes administrados intravenosamente podem levar a reacções de infusão que podem variar de severidade, podendo ser ligeiras ou colocar a vida do doente em risco. Todos os doentes considerados legíveis para o tratamento com agentes biológicos devem ser examinados anualmente em relação à tuberculose. Para além disso, todos os doentes tratados com agentes biológicos devem receber a vacina contra pneumococos, a vacina contra a gripe anual e a vacina contra a Hepatite B. Por último, as vacinas baseadas em microorganismos vivos atenuados não devem ser administradas concomitantemente com os agentes biológicos, dado que os

primeiros podem ser reactivados devido à actividade imunossupressora dos agentes biológicos utilizados na AR (5).

Existem outras considerações importantes que variam consoante o tipo de agente biológico. Os inibidores do TNF estão contra-indicados em doentes com Hepatite B, esclerose múltipla ou doenças desmielinizantes ou em casos de insuficiência cardíaca congestiva (classes funcionais III e IV da New York Heart Association (NYHA)). Ainda permanece controverso se os inibidores do TNF estão associados a um risco aumentado de cancro. O TNF é uma citocina fundamental na resposta inflamatória mas, por outro lado, causa a morte apoptótica de células tumorais, o que é benéfico em situações de cancro. Por esta razão, os agentes biológicos estão, de uma forma geral, contra-indicados para doentes com história recente de cancro (inferior a 5 anos) (5).

O rituximab tem sido associado a neutropenias transientes e a hipogamaglobulinémias (alterações da imunidade humoral caracterizadas por baixos níveis séricos de anticorpos). Enquanto as infecções oportunistas têm sido reportadas com todos os agentes biológicos, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, causada pela reactivação do vírus latente JC, tem sido reportada em doentes tratados com rituximab. Finalmente, neutropenia, anormalidades na função hepática, trombocitopenia e hiperlipidemia são alguns dos eventos observados em doentes tratados com tocilizumab em ensaios clínicos (5).

Os eventos adversos a longo-prazo dos agentes biológicos são ainda desconhecidos e os ensaios clínicos não permitem a identificação de eventos adversos raros visto que a população do estudo é bastante limitada. É necessária uma maior experiência com o uso destes medicamentos na prática clínica, sendo que, médicos e outros profissionais prestadores de cuidados de saúde devem estar atentos no sentido de identificar novos eventos adversos não identificados anteriormente em ensaios clínicos (5).

Os medicamentos biológicos aprovados no tratamento da AR só podem ser obtidos mediante receita médica. Estes medicamentos devem ser administrados sob a supervisão e monitorização de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da AR. Os doentes que tomam medicamentos biológicos para o tratamento desta patologia deverão receber um cartão de alerta especial que contém um resumo das informações de segurança sobre o medicamento biológico em questão.

CAPITULO III - Artrite Reumatóide: O Tratamento com Fármacos Biológicos

3.1. Inibidores do TNF

3.1.1. Infiximab (Remicade)

3.1.1.1. Caracterização

O Remicade é um medicamento que contém a substância activa infiximab. O infiximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico (25% murino; 75% humano) produzido em células de hibridoma de murino por tecnologia de ADN recombinante (15) e encontra-se representado na Figura 2.

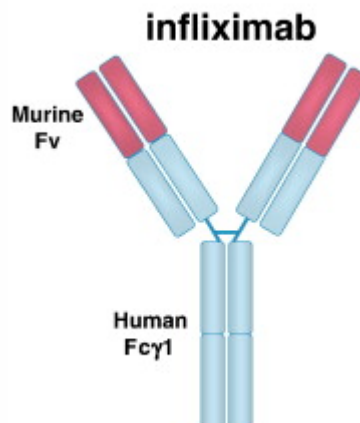


Figura 2 - Estrutura do infiximab (16).

O Remicade é um medicamento com acção anti-inflamatória utilizado em adultos para o tratamento da AR que tem de ser administrado concomitantemente com o MTX.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento ou após ajuste posológico (15).

Este medicamento encontra-se disponível sob a forma de pó para preparação de uma solução para perfusão (17). Para reduzir o risco de reacções associadas à perfusão, os doentes podem receber outros medicamentos antes ou durante o tratamento com o Remicade (17), por exemplo, um anti-histamínico, hidrocortisona e/ou paracetamol (15), ou a perfusão pode ser administrada de forma mais lenta (17).

3.1.1.2. Mecanismo de Acção

O infliximab é um anticorpo monoclonal que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF- α (15), um mensageiro químico com um papel central no surgimento da inflamação, estando presente em níveis elevados nos indivíduos com AR (17). *In vivo*, o infliximab forma rapidamente complexos estáveis com o TNF- α humano, um processo que evolui paralelamente com a perda de bioactividade do TNF- α (15).

Ao bloquear o TNF- α , o infliximab reduz a infiltração de células inflamatórias para áreas inflamadas da articulação bem como a expressão de moléculas mediadoras de adesão celular, quimiotaxia e degradação tecidual. Após o tratamento com infliximab, os doentes registaram descidas dos níveis séricos de IL-6 e PCR e subidas dos níveis de hemoglobina nos doentes com AR com níveis baixos de hemoglobina, em comparação com os valores basais (15).

3.1.1.3. Investigação Clínica

Na AR, o Remicade foi estudado num total de 1432 doentes em dois estudos clínicos principais, multicêntricos, aleatorizados em dupla ocultação: ATTRACT e ASPIRE. Em ambos os estudos foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de ácido fólico, corticosteróides orais (≤ 10 mg/dia) e/ou de AINEs (15).

O estudo ATTRACT avaliou as respostas nas semanas 30, 54 e 102 num estudo controlado com placebo, realizado em 428 doentes com AR activa com duração inferior a 3 anos, apesar da terapia com o MTX. Os doentes receberam placebo, 3 mg/kg ou 10 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6, e seguidamente cada 4 ou 8 semanas. Todos os doentes tinham sido submetidos a doses estáveis de MTX (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes da sua inclusão no estudo e permaneceram em doses estáveis no decurso do mesmo (15).

Os resultados do estudo após 54 semanas de tratamento são apresentados na Tabela 4 e evidenciaram uma eficácia superior do infliximab em relação ao placebo. A proporção de doentes a atingir a resposta ACR20 foi significativamente superior em todos os grupos que receberam infliximab comparativamente ao grupo que recebeu MTX isoladamente (52% vs 17%). A taxa de progressão das lesões estruturais das articulações (erosão e estreitamento do espaço da articulação) foi avaliada pela escala de Sharp modificada por van der Heijde. Em todos os grupos que receberam infliximab, as alterações na escala foram menores comparativamente ao grupo controlo o que revela uma redução da taxa de progressão do dano articular. Em relação ao questionário HAQ, os resultados mantiveram-se coerentes e registou-se também uma melhoria superior nos grupos que receberam infliximab no que diz respeito à capacidade física dos doentes (15).

Tabela 4 - Efeitos sobre a resposta ACR20, lesões estruturais das articulações e capacidade física do doente, avaliados na semana 54 do estudo ATTRACT (15).

Parâmetros de eficácia	Controlo (Placebo + MTX)	Infliximab + MTX				Infliximab Total
		3 mg/kg		10 mg/kg		
		8 em 8 semanas	4 em 4 semanas	8 em 8 semanas	4 em 4 semanas	
Proporção de doentes com resposta ACR20 (%)	17	42	48	59	59	52
Alterações na escala de Sharp modificada por van der Heijde (média ± desvio padrão)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Melhoria no HAQ (média ± desvio padrão)	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

Este estudo sugeriu que, em doentes com AR precoce e com uma rápida progressão da doença, o tratamento biológico precoce pode traduzir-se em resultados bastante interessantes para o doente (18).

O estudo ASPIRE avaliou as respostas à semana 54 em 1004 doentes não previamente submetidos a tratamento com MTX, com AR precoce (duração da doença ≤ 3 anos, com uma mediana de 0,6 anos) activa. Todos os doentes receberam tratamento com MTX (dose optimizada de 20 mg/kg na semana 8) juntamente com placebo ou com infliximab (3 mg/kg ou 6 mg/kg) nas semanas 0, 2, e 6 e seguidamente em cada 8 semanas (15).

Os resultados expostos na Tabela 5 indicam que, após 54 semanas de tratamento, a eficácia das doses de infliximab + MTX foi significativamente superior à eficácia do MTX utilizado em monoterapia (15).

Tabela 5 - Efeitos sobre a resposta ACRN, lesões estruturais das articulações e capacidade física do doente, avaliados na semana 54 do estudo ASPIRE (15).

Parâmetros de eficácia	Placebo + MTX	Infliximab + MTX	
		3 mg/kg	6 mg/kg
Percentagem de melhoria de resposta ACR-N (média ± desvio padrão)	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3
Alterações na escala de Sharp modificada por van der Heijde (média ± desvio padrão)	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55
Melhoria no HAQ (média ± desvio padrão)	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65

ACR-N: utiliza os mesmos critérios do ACR20, calculados tomando em consideração a percentagem mais baixa de melhorias observada nas contagens de articulações tumefactas e de articulações dolorosas e a média dos 5 componentes restantes da resposta ACR (15).

De facto, os resultados alcançados no estudo ASPIRE vieram confirmar as conclusões retiradas do estudo ATTRACT, permitindo a aprovação do infliximab para o tratamento da AR.

3.1.2. Etanercept (Enbrel)

3.1.2.1. Caracterização

O Enbrel é um medicamento que contém a substância activa etanercept. O etanercept é uma proteína de fusão produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, células de ovário de hamster chinês. Como representado na Figura 3, esta proteína resulta da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do receptor-2 do TNF humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana (19).

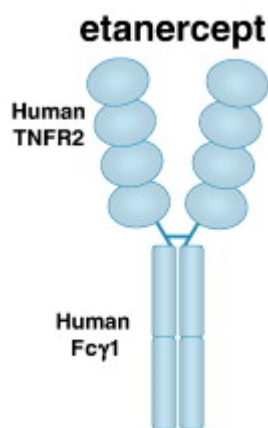


Figura 3 - Estrutura do etanercept (16).

O Enbrel é um medicamento anti-inflamatório utilizado no tratamento da artrite AR moderada a grave em adultos. Nesta indicação, o Enbrel é utilizado em associação com o MTX em doentes que não tenham respondido adequadamente a outros tratamentos, ou em monoterapia, se o MTX não for adequado para o doente. O Enbrel pode, igualmente, ser usado em doentes com AR grave que não tenham tomado MTX anteriormente (20).

Este medicamento encontra-se disponível sob a forma de pó para preparação de uma solução injectável, em frascos para injectáveis, e de solução injectável, em seringas e canetas pré-cheias (20).

3.1.2.2. Mecanismo de Acção

A substância activa do Enbrel, o etanercept, é uma proteína que foi concebida para bloquear a actividade do TNF (20).

O TNF- α e a linfotoxina (TNF- β) são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de factores de necrose tumoral de 55-kilodalton (TNFR-p55) e 75-kilodalton (TNFR-p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana (19).

Pensa-se que o mecanismo de acção do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR-p75 da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inactivo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação, como por exemplo, citocinas, moléculas de adesão ou proteases, que são induzidas ou reguladas pelo TNF (19).

3.1.2.3. Investigação Clínica

O Enbrel foi estudado em cinco estudos principais da AR, que incluíram aproximadamente 2200 doentes e duraram entre três meses e dois anos. Três estudos compararam o Enbrel com um placebo em doentes que já tinham tomado medicamentos anti-artríticos previamente. Um destes estudos examinou os efeitos do Enbrel como adjuvante do MTX em 89 doentes. No quarto estudo, o Enbrel foi comparado com o MTX em 632 doentes que nunca tinham sido tratados com MTX. O quinto estudo comparou a eficácia do Enbrel, do MTX e de uma combinação de ambos em 686 doentes (20).

Globalmente, cerca de dois terços dos doentes que receberam o Enbrel apresentaram uma redução de 20% ou mais nos sintomas após três meses, comparativamente a cerca de um quarto dos doentes que receberam placebo. No estudo realizado em doentes que não tinham tomado MTX anteriormente, após 12 e 24 meses, os doentes que receberam 25 mg de Enbrel duas vezes por semana apresentaram menos danos nas articulações do que os doentes que tomaram o MTX isoladamente. O quinto estudo demonstrou que o Enbrel, isoladamente ou em associação com o MTX, foi mais eficaz do que o MTX administrado isoladamente (20).

Nos restantes estudos, o Enbrel produziu uma melhoria dos sintomas superior à do placebo após três a quatro meses (20).

Vale a pena salientar os resultados do estudo ERA, o primeiro estudo a comparar a segurança e a eficácia do MTX com um DMARD biológico, num sistema de monoterapia (21).

O estudo ERA é um ensaio clínico em dupla ocultação que incluiu 632 doentes com AR precoce, que nunca tinham sido tratados com MTX, no sentido de comparar o etanercept (subcutâneo, 10 mg ou 25 mg, duas vezes por semana) e o MTX (oral, média de 19 mg semanalmente) no tratamento da AR durante 12 meses. Após este período, foi feito um estudo aberto, onde 512 doentes continuaram a receber a mesma terapia para a qual tinham sido randomizados, sendo seguidos durante mais 12 meses (21).

Os objectivos principais do estudo consistiam em determinar a proporção de doentes a atingir respostas ACR20, ACR50 e ACR70 e numa avaliação das radiografias das mãos, pulsos e pés (*baseline*, M6, M12 e M24) (21).

Durante o segundo ano de seguimento, os doentes foram avaliados de 3 em 3 meses em termos de segurança e eficácia, nomeadamente, através do uso do questionário HAQ (21).

Também foram colhidas amostras (*baseline*, M6, M12, M18, M24) no sentido de testar os anticorpos anti-etanercept pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (21).

Os resultados obtidos, em termos de melhoria da AR, no segundo ano de seguimento, foram consistentes com os resultados obtidos durante os primeiros 12 meses (21).

Tanto o MTX como o etanercept continuam a ser efectivos na redução da actividade da doença, sendo que, no M24, significativamente mais doentes no grupo etanercept 25 mg alcançaram uma resposta ACR20, em comparação com o grupo MTX. O mesmo se verifica para a ACR50 e ACR70. Como demonstrado no primeiro ano, a dose de 25 mg de Etanercept foi mais efectiva que a dose de 10 mg (Tabela 6) (21).

Tabela 6 - Proporção de doentes que atingiram, após 24 meses, uma resposta ACR20, ACR50 e ACR70 no ensaio ERA (21).

Mês 24	ACR 20	ACR 50	ACR 70
MTX	59	42	24
Etanercept 10 mg	61	35	19
Etanercept 25 mg	72	49	29

O etanercept 25 mg também demonstrou ser significativamente melhor que o MTX na prevenção da progressão radiográfica. A dose de 25 mg de etanercept voltou a ser, também neste parâmetro, superior à dose de 10 mg (Figura 4) (21).

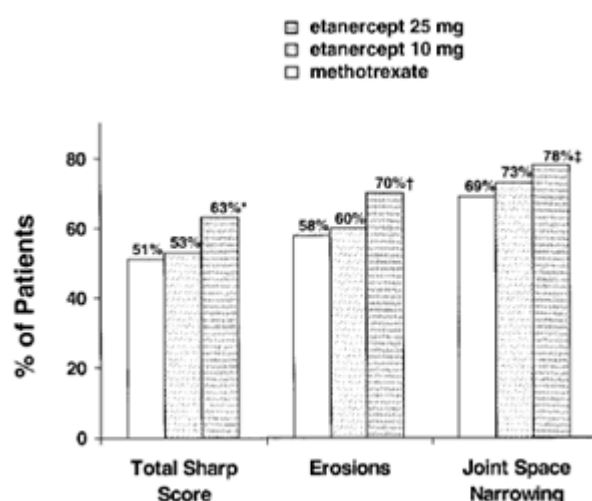


Figura 4 - Percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que não tiveram progressão radiográfica, tendo em conta o índice de Sharp total e os seus componentes, índice de erosão e índice de estreitamento do espaço articular (21).

O questionário HAQ, sendo um instrumento muito usado na medição da qualidade de vida dos doentes com AR, foi utilizado no sentido de avaliar a capacidade funcional do indivíduo. O HAQ compreende uma escala de 0 a 3, sendo que uma alteração de 0.25 unidades na pontuação é geralmente considerada uma alteração clinicamente significativa no nível de incapacidade (21).

Na *baseline*, os doentes neste estudo tinham um grau de incapacidade moderado (pontuações de 1,4-1,5 no questionário HAQ). Aos 12 meses, aproximadamente 55% dos doentes tanto no grupo etanercept 25mg como no grupo MTX, obtiveram uma melhoria de, pelo menos, 0,5 unidades no questionário. No entanto, aos 24 meses, enquanto que a percentagem de doentes com essa mesma melhoria se manteve no grupo etanercept 25mg, para o grupo MTX a percentagem diminuiu para 37% (Figura 5). Assim, a dose de 25 mg de etanercept foi significativamente mais efectiva que o MTX na melhoria da qualidade de vida dos doentes ao longo dos 24 meses (21).

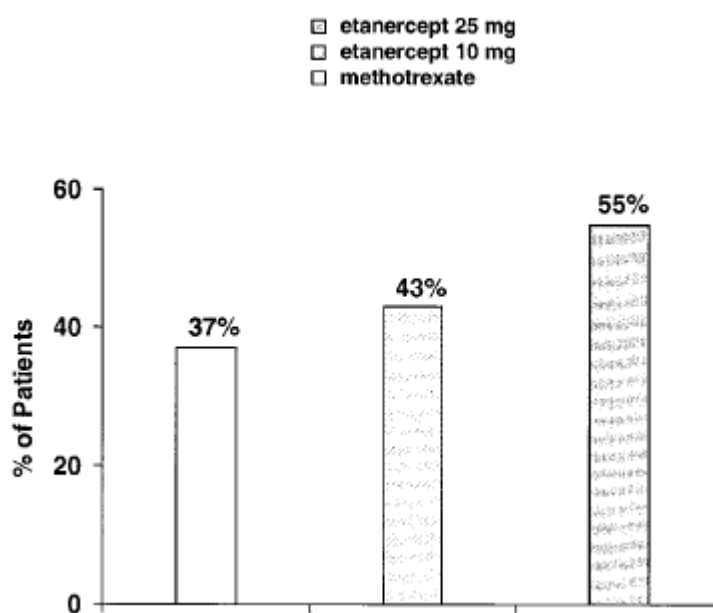


Figura 5 - Percentagem de doentes que tiveram uma melhoria no questionário HAQ \geq 0,5 unidades após 24 meses no estudo ERA (21).

Em termos de segurança, o evento adverso mais comum tanto no grupo etanercept 10mg como no grupo etanercept 25 mg são as reacções no local da injeção. As infecções graves foram raras e não aumentaram a sua frequência no segundo ano de seguimento. Durante os 2 anos, 21 doentes tiveram infecções que levaram a hospitalização ou ao uso de antibióticos intravenosos (9 doentes no grupo MTX; 5 doentes no grupo etanercept 10 mg;

7 doentes no grupo etanercept 25 mg). Não foram reportados casos de tuberculose ou de infecções oportunistas (21).

Houve duas mortes no primeiro ano, sendo que o segundo ano não registou nenhuma morte, sendo que nenhuma foi devida a infecção. Dez doentes desenvolveram cancro durante os 24 meses (3 doentes no grupo MTX; 3 doentes no grupo etanercept 10 mg; 4 doentes no grupo etanercept 25 mg) (21).

O etanercept não demonstrou ser imunogénico. Entre os três grupos de tratamento, não houve diferença significativa no número de doentes com teste positivo para os auto-anticorpos (21).

O estudo ERA demonstrou que tanto o MTX como uma dose maior de etanercept são eficazes e seguros enquanto monoterapia para o tratamento da AR precoce. No entanto, ao nível da eficácia, o etanercept 25 mg apresenta melhores resultantes, sendo mais eficaz que o MTX no tratamento da AR (21).

3.1.3. Adalimumab (Humira)

3.1.3.1. Caracterização

O Humira é um medicamento que contém a substância activa adalimumab. O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante, expresso em células de Ovário do Hamster Chinês (22). O adalimumab é o primeiro anticorpo monoclonal anti-TNF totalmente humano (23) (Figura 6).

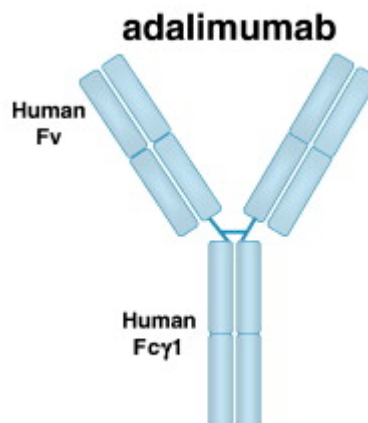


Figura 6 - Estrutura do adalimumab (16).

O Humira é utilizado para o tratamento em adultos com AR activa moderada a grave que não tenham respondido adequadamente a outros DMARDs, e em adultos com AR grave, activa e progressiva que não tenham sido tratados previamente com MTX. O Humira é utilizado em associação com o MTX ou isoladamente, nos doentes em que o MTX está contra-indicado (24).

O medicamento está disponível sob a forma de solução injectável em seringas pré-cheias ou em canetas pré-cheias e em frascos para injectáveis destinados ao uso apenas em crianças noutras indicações. Todas as apresentações contêm 40 mg de adalimumab. Os doentes podem tomar outros medicamentos durante o tratamento com o adalimumab, tais como corticosteróides ou outros medicamentos anti-inflamatórios (24).

3.1.3.2. Mecanismo de Acção

O adalimumab é um anticorpo monoclonal concebido de forma a reconhecer e a ligar-se ao TNF (24). Este anticorpo exerce o seu efeito terapêutico bloqueando a interacção do TNF com os seus receptores da superfície celular (p55 e p75). Ao bloquear a acção do TNF, o adalimumab atenua a destruição da cartilagem e do osso (23).

Em doentes com AR activa, o adalimumab demonstrou reduzir os reagentes de fase aguda presentes em situações de inflamação (PCR, fibrinogénio e VS), as concentrações séricas de várias citocinas pro-inflamatórias (IL1, IL6, etc), as concentrações de enzimas destruidoras da matriz (metaloproteinases) e as concentrações de moléculas de adesão responsáveis pela migração de leucócitos para a área inflamada. É importante salientar que, ficou demonstrado que a função imune normal é preservada durante a terapia com o adalimumab (23).

3.1.3.3. Investigação Clínica

O Humira foi estudado em cinco estudos principais em doentes com AR moderada a grave. Em quatro destes estudos, o Humira foi comparado com um placebo, em monoterapia ou como adjuvante de outros medicamentos anti-inflamatórios e do MTX, em mais de 2000 doentes. O quinto estudo comparou a associação de Humira e MTX com o MTX ou o Humira utilizados em monoterapia em 799 doentes que nunca tinham recebido tratamento com MTX (24).

Na AR, as reduções mais significativas dos sintomas foram observadas nos estudos que analisaram o Humira como tratamento adjuvante do MTX: cerca de dois terços dos doentes que incorporaram o Humira na terapêutica, obtiveram uma redução de, pelo

menos, 20 % nos sintomas após seis meses, comparativamente a um quarto dos doentes que incorporaram o placebo. Os doentes que adicionaram o Humira apresentaram igualmente menos lesões articulares e uma menor diminuição da capacidade física ao fim de um ano. Nos doentes que não tinham anteriormente tomado o MTX, a associação do Humira com MTX foi também mais eficaz do que o MTX em monoterapia (24).

O quinto estudo, designado por estudo PREMIER, foi fundamental para a autorização do adalimumab no tratamento da AR. Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por comparador activo, que avaliou, durante dois anos, a eficácia da associação terapêutica Humira/MTX, Humira em monoterapia e MTX em monoterapia na redução de sinais e sintomas e na redução da taxa de progressão da lesão das articulações em doentes com AR (22).

O ensaio PREMIER englobou 799 doentes com doença activa com duração inferior a 3 anos que nunca tinham sido tratados com MTX. O estudo incluiu 3 grupos de tratamento (25):

- Adalimumab (subcutâneo; 40 mg/semanas alternadas) + MTX (oral; 20 mg/semana);
- Adalimumab (subcutâneo; 40 mg/semanas alternadas) + placebo;
- MTX (oral; 20 mg/semana) + placebo.

Os objectivos primários do estudo no primeiro ano foram a resposta ACR50 e a alteração desde o início do estudo na escala total de Sharp modificada (25).

Como observado na

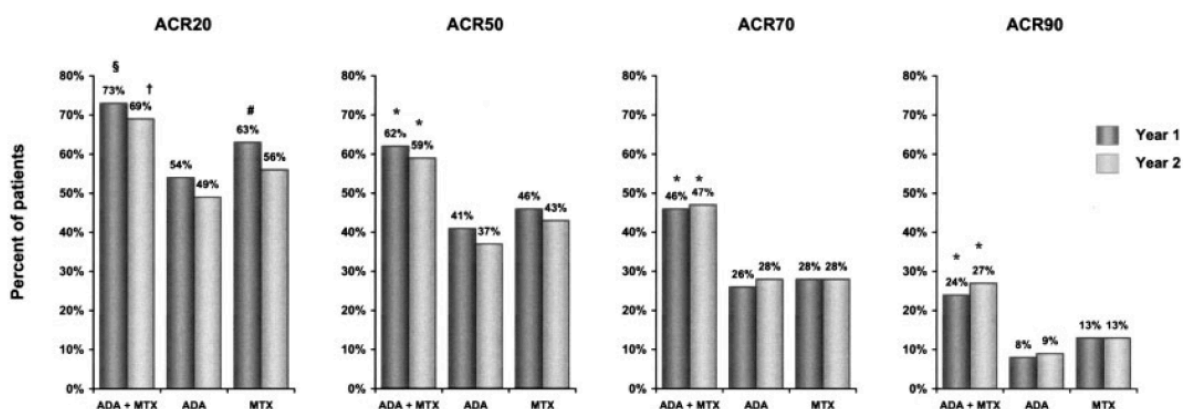


Figura 7, a associação adalimumab/MTX foi superior a ambas as monoterapias no que diz respeito às respostas ACR20, ACR50, ACR70 e ACR90. No primeiro ano, 62% dos doentes que receberam a terapia combinada alcançaram uma ACR50, comparando com 46% no grupo do MTX em monoterapia e com 41% dos doentes no grupo do adalimumab em monoterapia (25).

As respostas ACR após o segundo ano foram similares às do primeiro ano, sendo demonstrada uma superioridade similar da terapia combinada (25).

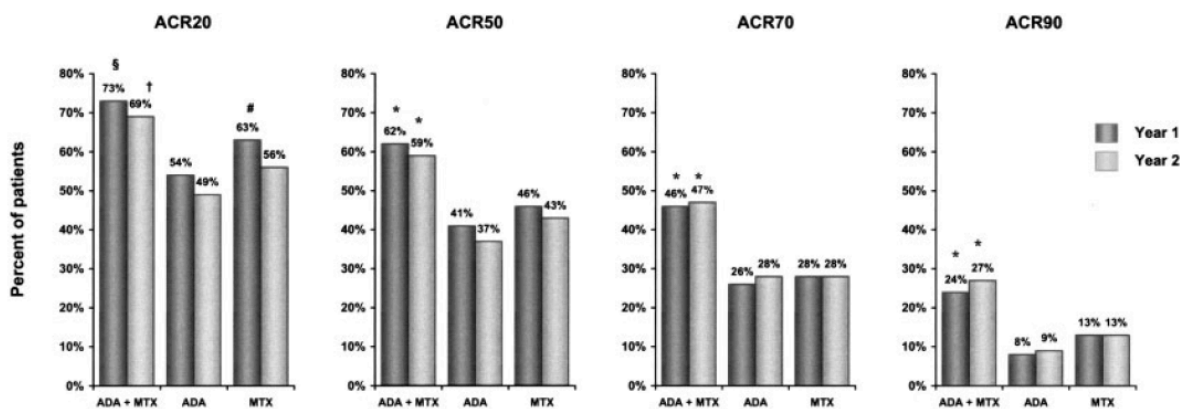


Figura 7 - Respostas ACR20, ACR50, ACR70 e ACR90 nos 3 grupos de tratamento após um e dois anos do início do estudo PREMIER (25).

Também houve uma progressão radiográfica significativamente menor nos doentes que receberam a terapia combinada no primeiro e segundo ano (1,3 e 1,9 unidades, respectivamente) do que nos doentes que receberam apenas MTX (5,7 e 10,4 unidades) e do que nos doentes que receberam apenas adalimumab (3,0 e 5,5 unidades) (Figura 8) (25).

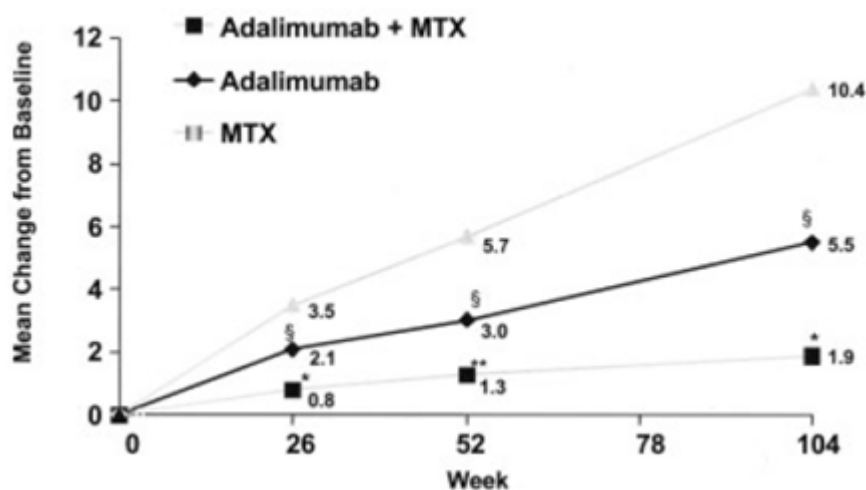


Figura 8 - Alteração desde o início do estudo PREMIER na escala total de Sharp modificada em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).

Após os dois anos de tratamento, 49% dos doentes que receberam a terapia combinada exibiram uma remissão da doença (DAS28 <2,6) e 49% exibiram uma resposta

clínica *major* (resposta ACR70 durante pelo menos 6 meses seguidos), taxas aproximadamente duas vezes superiores das alcançadas entre os doentes que receberam ambas as monoterapias (Figura 9) (25).

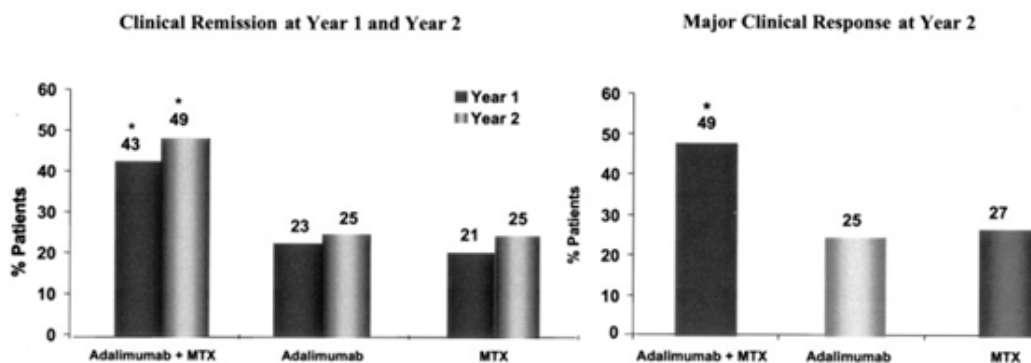


Figura 9 - Remissão clínica e resposta clínica *major* após um e dois anos do início do estudo PREMIER em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).

A dose de MTX poderia ser ajustada em casos de toxicidade ou intolerância. Por outro lado, por protocolo, a dose de medicação injectável do estudo (adalimumab ou placebo) deveria ser aumentada até injeções semanais, para os doentes que não alcançaram uma resposta ACR20 em duas visitas consecutivas após a semana 16. No entanto, os resultados demonstraram que, aumentar a dose de adalimumab de 40 mg em semanas alternadas até 40 mg todas as semanas em doentes que não responderam ao tratamento, não fornece benefício adicional substancial e mensurável ao doente (25).

Em termos de segurança, os perfis de eventos adversos foram comparáveis nos três grupos de tratamento (Tabela 7) (25).

Tabela 7 - Ocorrência de eventos adversos no estudo PREMIER em cada um dos 3 grupos de tratamento (25).

Event	Adalimumab plus MTX (n = 268, patient-years = 482)	Adalimumab monotherapy (n = 274, patient-years = 435)	MTX monotherapy (n = 257, patient-years = 429)
Serious adverse events	18.5	21.1	15.9
Infectious adverse events	123	110	119
Serious infections	2.9†	0.7	1.6
Tuberculosis	0.2	0	0
Malignancies	0.4	0.9	0.9
Lymphoma	0	0	0.2
Demyelination	0	0	0

O estudo PREMIER concluiu que, nesta população de doentes com AR precoce e agressiva, a terapia combinada (adalimumab/MTX) foi significativamente superior a cada um

dos fármacos em monoterapia, no que diz respeito a uma melhoria nos sinais e sintomas da doença, a uma inibição da progressão radiográfica, assim como a uma melhoria nos níveis de remissão da doença (25).

3.1.4. Golimumab (Simponi)

3.1.4.1. Caracterização

O Simponi é um medicamento que contém a substância activa golimumab. O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ humano (Figura 10) produzido por tecnologia do ADN recombinante, em linha celular de hibridoma murínica (26).

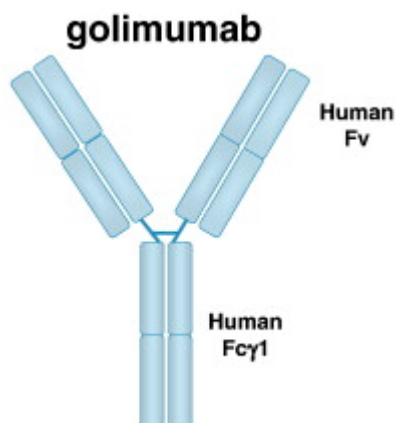


Figura 10 - Estrutura do golimumab (16).

O Simponi é um medicamento anti-inflamatório utilizado em adultos para o tratamento da AR activa em associação com o MTX. Pode ser utilizado em doentes que não tenham respondido de forma adequada a outros tratamentos, incluindo o MTX, cuja doença seja moderada a grave, e em doentes que não tenham sido previamente tratados com o MTX cuja doença seja grave e progressiva (27).

Este medicamento encontra-se disponível em caneta pré-cheia e seringa pré-cheia (50 mg) (27).

3.1.4.2. Mecanismo de Acção

O golimumab é um anticorpo monoclonal humano que forma, com elevada afinidade, complexos estáveis com a forma bioreactiva, quer solúvel, quer transmembranar, do TNF- α , prevenindo a ligação deste aos seus receptores (26).

A ligação do TNF humano com o golimumab demonstrou neutralizar a expressão na superfície celular induzida pelo TNF- α das moléculas de adesão E-selectina, das moléculas de adesão das células vasculares (VCAM)-I e moléculas de adesão intercelular (ICAM)-I pelas células endoteliais humanas. *In vitro*, a secreção induzida pelo TNF de IL-6, IL-8 e factor estimulante de colónias granulócitos-macrófagos (GM-CSF) foi também inibida pelo golimumab. Toda esta neutralização demonstrou controlar o processo inflamatório presente em doentes com AR (26).

3.1.4.3. Investigação Clínica

A eficácia de Simponi foi demonstrada em três ensaios clínicos (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-BEFORE) multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1500 doentes adultos com AR activa moderada a grave diagnosticada, segundo os critérios do ACR, pelo menos nos 3 meses anteriores ao início do estudo. Os doentes tinham pelo menos 4 articulações tumefactas e 4 articulações dolorosas. O Simponi ou o placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas (26).

O GO-FORWARD avaliou 444 doentes que tinham AR activa, apesar do tratamento com uma dose estável de pelo menos 15 mg/semana de MTX, e que não tinham sido previamente tratados com um anti-TNF. Os doentes receberam aleatoriamente placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para Simponi 50 mg + MTX após a semana 24. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão aberta a longo prazo (26).

O GO-AFTER avaliou 445 doentes que tinham sido previamente tratados com um ou mais anti-TNFs (adalimumab, etanercept ou infliximab). Os doentes receberam aleatoriamente placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Os doentes puderam continuar a terapêutica concomitante de DMARDs com MTX, sulfassalazina e/ou hidroxicloroquina durante o estudo. As razões referidas para a suspensão do tratamento prévio com o anti-TNF foram falta de eficácia (58%), intolerância (13%) e/ou outras razões que não a eficácia ou segurança (29%, principalmente razões financeiras) (26).

O GO-BEFORE avaliou 637 doentes com AR activa que não tinham sido submetidos previamente ao MTX e que não tinham sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX,

Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão em regime aberto a longo prazo na qual os doentes a receber placebo + MTX que tinham, pelo menos, 1 articulação tumefacta ou dolorosa foram transferidos para Simponi 50 mg + MTX (26).

Os objectivos combinados primários no GO-FORWARD foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14 e a melhoria relativamente à avaliação inicial no questionário HAQ na semana 24. No GO-AFTER, o objectivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14. No GO-BEFORE, os objectivos primários combinados foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 50 na semana 24 e a alteração em relação à avaliação basal da pontuação de Sharp modificada por van der Heijde na semana 52. Para além do(s) objetivo(s) primário(s), foram realizadas avaliações adicionais do impacto do tratamento com Simponi nos sinais e sintomas de artrite, função física e qualidade de vida relacionada com saúde (26).

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas medidas de eficácia entre os regimes posológicos de Simponi 50 mg e 100 mg, administrados concomitantemente com MTX (26).

Como verificado pela Tabela 8, no que diz respeito à resposta ACR, todos os estudos demonstraram que o Simponi 50 mg foi mais eficaz do que o placebo (26).

Tabela 8 - Resultados chave de eficácia dos estudos GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE (26).

	GO-FORWARD AR ativa apesar do tratamento com MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais antagonistas do TNF		GO-BEFORE AR ativa, não submetido previamente a MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondedores, % de doentes						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p=0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p=0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p=0,008	2%	10% p=0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p=0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

3.1.5. Certolizumab pegol (Cimzia)

3.1.5.1. Caracterização

O Cimzia é um medicamento que contém a substância activa certolizumab pegol. Como representado na Figura 11, o certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo humanizado recombinado contra o TNF- α expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG) (28).

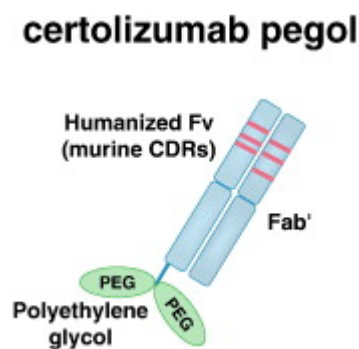


Figura 11 - Estrutura do certolizumab pegol (16).

Este biológico difere dos restantes inibidores do TNF porque não tem região Fc, o que minimiza os potenciais efeitos mediados pela Fc, tais como, a citotoxicidade dependente do complemento e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Para além disso, o certolizumab pegol é o primeiro biológico anti-TNF peguilado, o que aumenta o tempo de semi-vida do fármaco e consequentemente possibilita um menor número de administrações do medicamento (29).

O Cimzia é utilizado em combinação com outro medicamento, o MTX, para tratar adultos com AR activa moderada a grave. É utilizado quando a doença não responde adequadamente a outros tratamentos, tais como o MTX. O Cimzia também pode ser administrado em monoterapia quando o tratamento com o MTX não é adequado (30).

Este medicamento encontra-se disponível em seringas pré-cheias (200 mg/ml) (30).

3.1.5.2. Mecanismo de Acção

O Cimzia tem uma elevada afinidade para o TNF- α humano, uma citocina pró-inflamatória chave com um papel central em processos inflamatórios. A substância activa

certolizumab pegol neutraliza selectivamente o TNF- α mas não neutraliza a linfotóxina- α (TNF- β) (28).

Este medicamento demonstrou neutralizar o TNF- α humano associado à membrana ou solúvel de modo dependente da dose. A incubação de monócitos com Cimzia resultou numa inibição dose-dependente de lipopolissacarídeos (LPS)-induzidos pelo TNF- α e produção de IL1 β em monócitos humanos (28).

3.1.5.3. Investigação Clínica

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em dois ensaios clínicos, RA-I (RAPID I) e RA-II (RAPID 2), aleatorizados, controlados com placebo, em dupla ocultação, em doentes adultos com AR diagnosticada de acordo com os critérios do ACR. Os doentes apresentavam edema e dor em pelo menos 9 articulações e AR activa há pelo menos 6 meses, antes da avaliação inicial. O Cimzia foi administrado por via subcutânea em associação com o MTX oral durante um mínimo de 6 meses, com doses estáveis de pelo menos 10 mg semanais, durante 2 meses, em ambos os ensaios. Não existe experiência relativamente à associação de Cimzia com outros DMARDs para além do MTX. Na Tabela 9, podemos encontrar o número de doentes, o regime da dose e o objectivo de cada estudo (28).

Tabela 9 - Descrição dos ensaios clínicos RA-I e RA-II (28).

Número do estudo	Número de doentes	Regime da dose	Objetivo do estudo
RA-I (52 semanas)	982	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável co primária: ACR 20 na Semana 24 e alteração do estado inicial para mTSS na Semana 52
RA-II (24 semanas)	619	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável primária: ACR 20 na Semana 24.

mTSS: "Total Sharp Score" modificado

Os resultados dos ensaios clínicos RA-I e RA-II são apresentados na Tabela 10. Em ambos os ensaios clínicos, o grupo que recebeu o certolizumab pegol obteve respostas ACR20, ACR50 e ACR70 superiores comparando com o grupo que recebeu o placebo. As respostas foram mantidas até às semanas 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para tratamento activo no RA-I, 508 completaram 52 semanas de

tratamento controlado com placebo e entraram na extensão aberta do ensaio com a duração de 3 anos. Destes, 427 completaram dois anos de seguimento do estudo aberto e tiveram uma exposição total a Cimzia de 148 semanas. A taxa da resposta ACR20 observada foi de 91% (28).

Tabela 10 - Respostas ACR dos estudos RA-I e RA-II (28).

Resposta	Estudo RA-I Associação com metotrexato (24 e 52 semanas)		Estudo RA-II Associação com metotrexato (24 semanas)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=246
ACR 20				
Semana 24	14%	59%**	9%	57%**
Semana 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 24	8%	37%**	3%	33%**
Semana 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 24	3%	21%**	1%	16%*
Semana 52	4%	21%**	N/A	N/A
Principal resposta clínica ^a	1%	13%**		

Cimzia vs. placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a A principal resposta clínica é definida quando se atinge a resposta ACR 70 em cada avaliação durante um período contínuo de 6 meses.

A redução no DAS28 desde o início do estudo foi também significativamente superior ($p < 0,001$) no grupo que recebeu Cimzia após 52 semanas (RA-I) e 24 semanas (RA-II) comparativamente ao grupo que recebeu placebo e durante 2 anos para os doentes que continuaram na extensão do ensaio aberto para o RA-I (28).

No estudo RA-I, a lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração no índice total de Sharp modificado (mTSS) e nos seus componentes, resultado da erosão e resultado do espaço que limita a articulação (JSN), na semana 52, comparado com o estado inicial. Os doentes que receberam Cimzia demonstraram uma diminuição significativa na progressão radiológica, isto é, inibição na progressão da lesão estrutural, em comparação com doentes a receber placebo após 52 semanas de tratamento (Tabela 11). No grupo sob placebo, 52% dos doentes não registaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na semana 52, comparado com 69% no grupo de tratamento com Cimzia 200 mg (28).

Tabela 11 - Alterações durante 12 meses no estudo RA-I em termos de progressão radiológica (28).

	Placebo + MTX N=199 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença das médias
mTSS			
Semana 52	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Resultado da erosão			
Semana 52	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
Resultado da JSN			
Semana 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

Os valores de *p* foram de <0,001 para as duas mTSS e resultado de erosão e ≤0,01 para o resultado JSN. O teste ANCOVA foi ajustado à alteração da classificação desde o início do estudo para cada medida, tendo como fatores a região e o tratamento, e a classificação inicial como co variável.

No RA-I e RA-II, os doentes tratados com Cimzia descreveram uma melhoria na função física, avaliada pelo questionário HAQ-DI, e do cansaço, avaliado pelo *Fatigue Assessment Scale* (FAS), desde a semana 1 até ao final do estudo, comparando com o placebo. Em ambos os ensaios clínicos, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas em escalas que avaliam a qualidade de vida. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do RA-I. Os doentes tratados com Cimzia também revelaram melhorias estatisticamente significativas na produtividade no *Work Productivity Survey* comparando com o placebo (28).

Em suma, o certolizumab pegol demonstrou melhorar os sinais e sintomas dos doentes com AR e inibir a progressão do dano articular, sendo uma alternativa válida e interessante em doentes com intolerância ou com resposta inadequada ao MTX.

3.2. Rituximab (MabThera)

3.2.1. Caracterização

O MabThera é um medicamento que contém a substância activa rituximab. O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de rato/humano produzido por Engenharia Genética, que representa uma imunoglobulina glicosilada com IgG1 humanos, com regiões constantes e sequências variáveis de regiões de cadeias leves e pesadas de murganho. O anticorpo é produzido por células do ovário do Hamster Chinês, e purificado

por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo inactivação viral específica e procedimentos de remoção (31).

Na AR, o rituximab é utilizado em adultos com doença grave em associação com o MTX. É utilizado nos doentes que não podem receber ou que tiveram uma resposta inadequada a outros tratamentos para a AR, incluindo um inibidor do TNF (32). A utilização de MabThera não é recomendada em doentes não tratados previamente com MTX, uma vez que uma relação benefício/risco favorável não foi estabelecida (31).

O MabThera está disponível sob a forma de concentrado para reconstituição numa solução para perfusão (32). Os doentes devem receber tratamento intravenoso com 100 mg de metilprednisolona, a ser finalizado 30 minutos antes da administração das perfusões de MabThera, de modo a diminuir a incidência e gravidade das reacções relacionadas com a perfusão. A pré-medicação com um analgésico/antipirético (por exemplo paracetamol) e um anti-histamínico (por exemplo difenidramina) deve ser sempre administrada antes de cada perfusão de rituximab (31).

Os doentes apresentam normalmente uma resposta no período de 16 a 24 semanas após o tratamento inicial. Após 24 semanas, o tratamento pode ser repetido em função da resposta do doente (32). A manutenção da terapêutica deve ser cuidadosamente considerada em doentes que não demonstram evidência de benefício terapêutico neste período de tempo (31).

3.2.2. Mecanismo de Acção

Como representado na Figura 12, o rituximab é um anticorpo monoclonal concebido para reconhecer e ligar-se a um antígeno, o CD20, que se encontra à superfície de todos os linfócitos B (32).

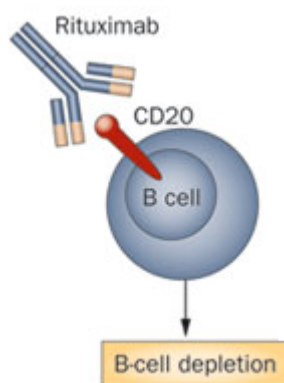


Figura 12 - Mecanismo de acção do rituximab (33).

Os últimos estudos demonstraram que os linfócitos B promovem a cascata da inflamação a vários níveis, por exemplo, induzindo um aumento na expressão de citocinas pro-inflamatórias e de auto-anticorpos que, em conjunto, iniciam e contribuem para o processo inflamatório observado na AR (34).

Quando o rituximab se liga ao antígeno CD20, dá-se a morte celular dos linfócitos B. Na AR, os linfócitos B são destruídos nas articulações, o que ajuda a reduzir a inflamação (32).

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antígeno CD20 nos linfócitos B e o domínio Fc pode recrutar as funções efectoras imunes para mediar a lise das células B. Os possíveis mecanismos da lise celular, mediada pelas funções efectoras, incluem a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e a citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC). O rituximab ligado ao antígeno CD20 dos linfócitos B demonstrou, também, induzir a morte celular por apoptose (31).

O antígeno CD20 é um excelente alvo visto que não é expresso em células estaminais ou em plasmócitos, não comprometendo a recuperação de linfócitos B nem a produção de imunoglobulinas, mantendo o nosso sistema imune funcional (34).

3.2.3. Investigação Clínica

O estudo DANCER e o estudo REFLEX são dois importantes RCTs que demonstraram um benefício clínico do rituximab em doentes com AR com uma resposta inadequada ao MTX ou a inibidores do TNF, respectivamente. Além disso, foi demonstrado que o rituximab atrasa a progressão radiológica em doentes com AR (5).

Apesar do estudo REFLEX ter sido de extrema importância no sentido de lançar o rituximab como uma alternativa válida em doentes que não responderam ao tratamento biológico de primeira linha (os inibidores do TNF), o estudo DANCER foi o primeiro RCT a demonstrar resultados promissores do rituximab no tratamento da AR.

O estudo DANCER é um ensaio clínico de fase IIb, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, cujo objectivo consistiu em estudar a eficácia e a segurança de diferentes doses de rituximab juntamente com o MTX, com ou sem glucocorticóides, em doentes com AR activa resistente a DMARDs, incluindo agentes biológicos (35).

Este estudo incluiu 465 doentes, randomizados em 9 grupos de tratamento (Figura 13): 3 grupos de rituximab (placebo; 2x500mg; 2x1000mg) com 3 diferentes tipos de tratamento adicional (placebo; pré-medicação com metilprednisolona intravenosa; pré-

medicação com metilprednisolona intravenosa juntamente com prednisona oral durante 2 semanas). Todos os doentes receberam MTX (10-25 mg/semana). Não foram permitidos outros DMARDs (35).

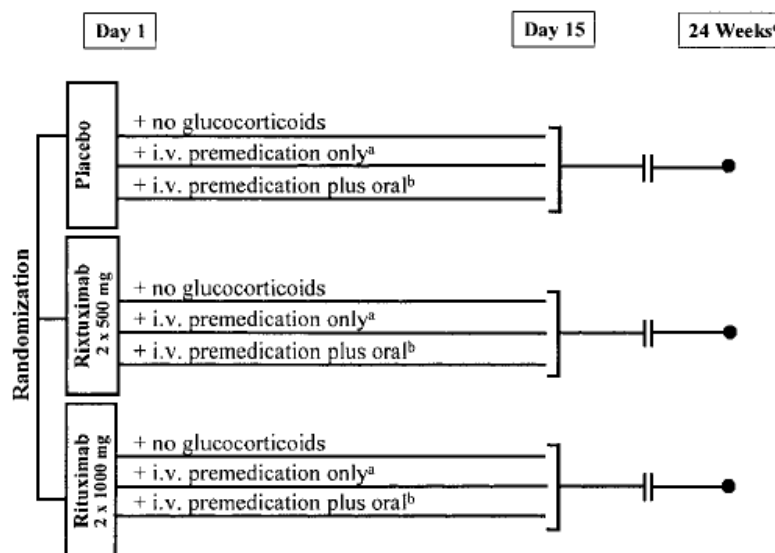


Figura 13 - Desenho do estudo DANCER (35).

a = 100 mg de metilprednisolona administrada intravenosamente (IV) antes das infusões de rituximab nos dias 1 e 15.

b = 100 mg de metilprednisolona administrada intravenosamente (IV) antes das infusões de rituximab nos dias 1 e 15, e prednisona administrada oralmente (60 mg nos dias 2-7 e 30 mg nos dias 8-14).

c = objectivo primário (ACR20) avaliado nas 24 semanas após a primeira perfusão de rituximab.

Foram elegíveis para o estudo, doentes entre os 18 e 80 anos de idade com AR activa moderada ou severa durante pelo menos 6 meses antes da randomização apesar do tratamento com MTX numa dose de 10-25 mg/semana (oralmente ou parentericamente) durante pelo menos 12 semanas antes da randomização, com dose estável durante as últimas 4 semanas. A doença activa define-se por pelo menos 8 articulações dolorosas e tumefactas e por um dos critérios seguintes: VS \geq 28 mm/h ou níveis séricos de PCR \geq 1,5 mg/dl (35).

Os doentes deviam ter perda ou falta de resposta ao tratamento com pelo menos um, mas não mais de cinco DMARDs (excepto o MTX). Os doentes descontinuaram os DMARDs (excepto o MTX), pelo menos 4 semanas antes da randomização e descontinuaram o infliximab, o adalimumab ou a leflunomida pelo menos 8 semanas antes da randomização (35).

O objectivo primário do estudo consistiu em avaliar a proporção de doentes que atingiu uma resposta ACR20 (35).

Como verificado na Figura 14, a proporção de doentes a alcançar uma resposta ACR20 após as 24 semanas, foi significativamente superior nos grupos rituximab (55% no grupo rituximab 2x500mg e 54% no grupo rituximab 2x1000mg) do que no grupo placebo (28%). Por outro lado, não se registou uma diferença significativa na ACR20 entre os grupos com diferentes doses de rituximab. Para as respostas ACR50 e ACR70 (objectivos de eficácia secundários) o padrão foi similar. Embora as respostas ACR20 e ACR50 tenham tido resultados semelhantes em ambas as doses de rituximab, a resposta ACR70 foi numericamente mais frequente no grupo com a dose mais alta de rituximab (35).

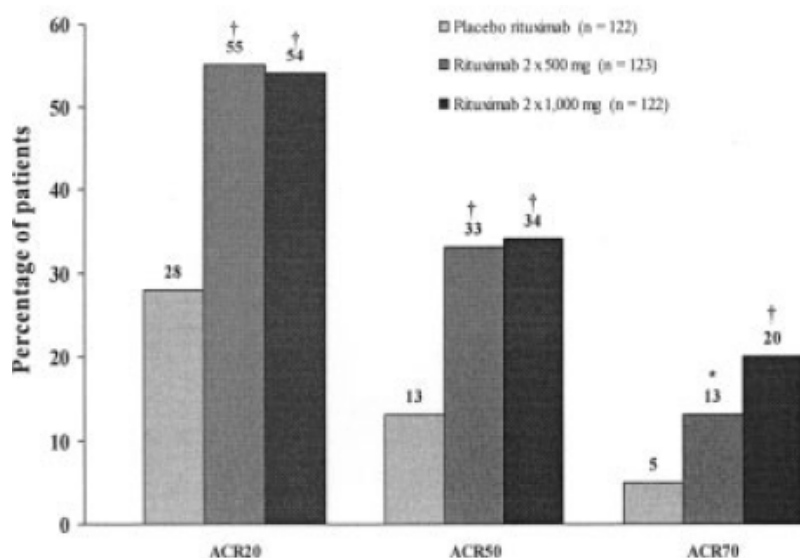


Figura 14 - Percentagem de doentes que atingiram respostas ACR20, 50 e 70 nos diferentes grupos de tratamento após 24 semanas no estudo DANCER (35).

Por outro lado, o estudo concluiu que a administração de glucocorticóides não teve influência nos parâmetros de eficácia do estudo, pelo que não tem relação com a eficácia do tratamento rituximab (35).

Em termos de segurança, 70% dos doentes tratados com placebo registaram pelo menos um evento adverso durante o estudo, comparando com 81% e 85% dos doentes nos grupos rituximab 2x500mg e 2x1000mg, respectivamente. A maior parte dos eventos (82%) foram considerados ligeiros a moderados em termos de severidade. Houve uma proporção similar de eventos severos nos 3 grupos. A exacerbação da AR, reportada como evento adverso, reflectiu a eficácia do rituximab relativamente ao placebo (35).

Os sintomas e sinais sugestivos de reacção de infusão aguda foram mais frequentemente associados com a primeira infusão de rituximab do que com a de placebo. Estas reacções foram reportadas na primeira infusão em 17% dos doentes tratados com

placebo comparativamente a 23% e 32% dos doentes tratados com rituximab 2x500mg e 2x1000mg, respectivamente (35).

Contudo, a pré-medicação com glucocorticóides IV, diminuiu significativamente tanto a incidência como a severidade destas reacções (Figura 15) (35).

O número de doentes com sintomas após a segunda infusão, foi substancialmente inferior em todos os grupos. Também se concluiu que, a adição de duas semanas de tratamento oral com prednisona não contribuiu para a redução deste tipo de reacções (Figura 16) (35).

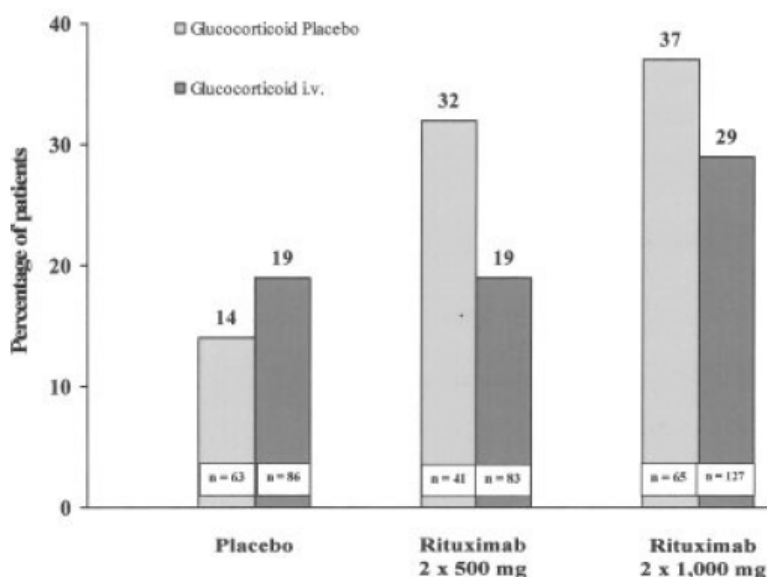


Figura 15 - Efeito dos glucocorticóides na frequência das reacções de infusão agudas após a primeira infusão. IV = Intravenoso; PO = oral (35).

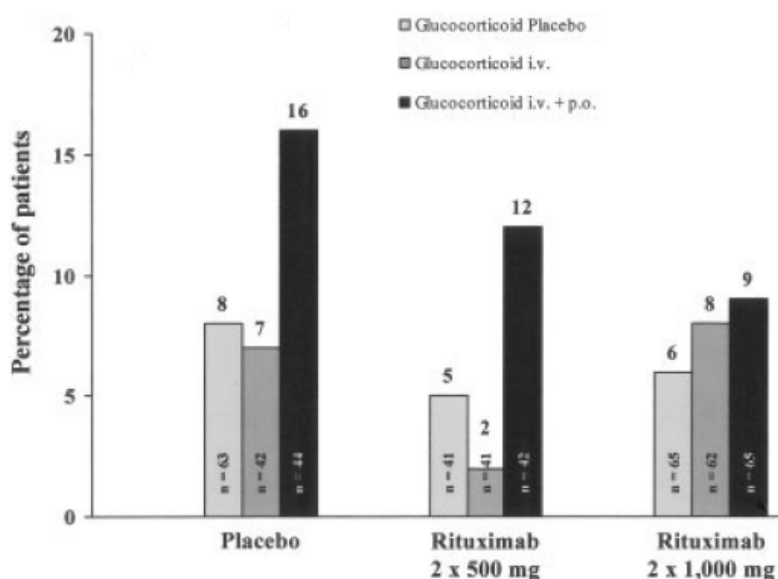


Figura 16 - Efeito dos glucocorticóides na frequência das reacções de infusão agudas após a segunda infusão. IV = Intravenoso; PO = oral (35).

Eventos adversos classificados como infecções foram reportados em 28% do grupo placebo e em 35% em ambos os grupos rituximab. O tipo e a severidade da infecção foram similares em todos os grupos, sendo as infecções do tracto respiratório, as infecções do tracto urinário e as nasofaringites, as infecções mais frequentes (35).

Foram reportadas 6 infecções graves, 2 no grupo placebo e 4 no grupo rituximab 2x1000mg. Foram reportados 26 eventos adversos graves, 4 no grupo placebo, 9 no grupo rituximab 2x500mg e 13 no grupo 2x1000mg (35).

Este estudo demonstrou que um ciclo de tratamento com rituximab, constituído por 2 infusões de rituximab com 2 semanas de intervalo, é altamente eficaz, após 24 semanas, no tratamento da AR activa em doentes que demonstraram uma resposta incompleta ao MTX (35).

O estudo não permitiu estabelecer uma relação dose-resposta, pelo que foram necessários mais estudos de forma a retirar uma conclusão (35).

Por outro lado, o uso de glucocorticóides não demonstrou ser um pré-requisito para a resposta clínica do rituximab (35).

Ambas as doses de rituximab foram, de forma geral, bem toleradas, com uma baixa incidência de eventos adversos graves, incluindo infecções graves (35).

A pré-medicação com glucocorticóides IV reduziu a incidência e severidade das reacções de infusão agudas após a primeira infusão de rituximab. A incidência de reacções após a segunda infusão foi baixa em todos os grupos, sendo que duas semanas de tratamento com glucocorticóide oral não demonstrou ter um benefício adicional na segurança em comparação com a pré-medicação com glucocorticóide IV de forma isolada (35).

3.3. Anacinra (Kineret)

3.3.1. Caracterização

O Kineret é um medicamento biológico que contém a substância activa anacinra (100 mg). O anacinra é um antagonista do receptor humano da IL-1 produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante (36). Trata-se do primeiro tratamento para a AR que neutraliza a actividade da IL-1 (37).

Os resultados dos estudos desenvolvidos foram considerados insuficientes para corroborar o uso deste medicamento em monoterapia, pelo que o Kineret apenas é

utilizado em combinação com o MTX, em adultos com uma resposta inadequada ao MTX (36).

O Kineret está disponível sob a forma de uma solução injectável que se apresenta num frasco ou numa seringa pré-cheia (38).

Uma resposta clínica ao anacina surge geralmente nas 2 semanas após o início do tratamento e mantém-se com a administração continuada de anacina. A resposta clínica máxima foi geralmente observada nas primeiras 12 semanas, após iniciar o tratamento (36).

Foi observado num ensaio clínico com doentes a receber MTX, que a adição de Kineret e etanercept resultou numa taxa mais elevada de infecções graves (7%) e neutropenia, quando comparado com doentes tratados em monoterapia com etanercept ou com anacina. Por esta razão, a administração concomitante de Kineret e etanercept ou outros antagonistas do TNF não é recomendada (36).

3.3.2. Mecanismo de Acção

Como representado na Figura 17, o anacina neutraliza a actividade biológica da IL-1 α e da IL-1 β inibindo por competição a sua ligação ao receptor tipo I da IL-1 (IL-1RI). A IL-1 é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial (36).

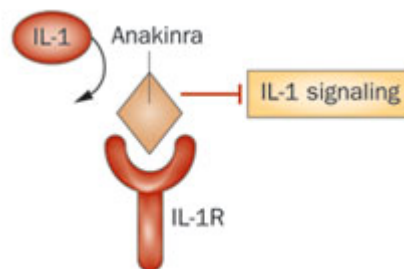


Figura 17 - Mecanismo de acção da anacina (33).

A IL-1 encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com AR, tendo sido notificada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a actividade da doença. Anacina inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E2 e/ou a produção de colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos (36).

3.3.3. Investigação Clínica

A eficácia e a segurança do anacina foram avaliadas num total de 2932 doentes em cinco RCTs (Tabela 12) (37).

Tabela 12 - RCTs com o anacina no tratamento da AR (37).

Study	Daily doses of anakinra	n
European Monotherapy Study	0, 30, 75, 150 mg	472
Low Dose Monotherapy Study	0, 2.5, 10, 30 mg	141
MTX Combination Therapy Study	0, 0.04, 0.1, 0.4, 1.0, 2.0 mg/kg	419
Confirmatory Efficacy Study	0, 100 mg	501
Safety Study	0, 100 mg	1399
Total		2932

Em quatro desses estudos, os objectivos primários estavam relacionados com a eficácia clínica do anacina. No quinto estudo (*Safety Study*), o objectivo primário estava relacionado com a segurança (37).

No estudo *European Monotherapy Study*, 43% dos doentes que receberam 150 mg/dia de anacina alcançaram uma resposta ACR20, comparativamente a 27% dos doentes que receberam placebo (37).

No estudo *Low Dose Monotherapy Study* ficou demonstrado que doses baixas de anacina não produziram efeito terapêutico (37).

No estudo *MTX Combination Therapy Study*, após 24 semanas, 42% dos doentes que receberam 1 mg/kg/dia de anacina alcançaram uma resposta ACR20, 24% uma resposta ACR50 e 10% uma resposta ACR70 (37).

O estudo *Confirmatory Efficacy Study* avaliou 501 doentes que demonstraram uma resposta clínica inadequada a doses terapêuticas de MTX. Os doentes foram randomizados de forma a receberem placebo ou uma dose fixa de 100 mg/dia de anacina. Ambos os grupos receberam tratamento concomitante com MTX. Após 24 semanas, 38% dos doentes que receberam anacina atingiram uma resposta ACR20 comparativamente a 22% dos doentes que receberam placebo (37).

Os estudos *European Monotherapy Study*, *MTX Combination Therapy Study* e *Confirmatory Efficacy Study* também demonstraram melhorias clinicamente significativas no

questionário HAQ (uma redução maior que 0,22) nos doentes que receberam anacinra em comparação com os doentes no grupo placebo (37).

O estudo *European Monotherapy Study* também avaliou o impacto causado pela doença no doente e no seu prestador de cuidados em relação ao número de dias perdidos de trabalho ou de actividades domésticas. Os resultados demonstraram um total de 15,7 dias ganhos ao longo das 24 semanas em doentes que receberam 150 mg/dia de anacinra comparativamente com 3,6 dias nos doentes incluídos no grupo placebo. Além disso, a percentagem de doentes que recebeu 150 mg/dia de anacinra com pelo menos um dia perdido de trabalho ou de actividades domésticas diminuiu 20% ao longo das 24 semanas. No grupo placebo, a diminuição foi de apenas 6%. Após as 24 semanas, houve a possibilidade dos doentes continuarem a participar no estudo numa extensão de mais 24 semanas, na qual, os doentes que receberam placebo foram randomizados de forma a receberem uma das três doses de anacinra e os doentes que receberam anacinra continuaram o seu tratamento com a mesma dose. Neste período de extensão, o anacinra continuou a demonstrar benefícios clínicos no tratamento da AR (37).

Radiografias das mãos e dos pulsos foram obtidas nas semanas 0, 24 e 48 e pontuadas de acordo com o método de Sharp modificado por Genant. A alteração na média da pontuação total de Sharp modificada de 178 doentes que completaram 48 semanas de tratamento com anacinra foi de 2,12, significativamente menos do que os 3,81 observados em 58 doentes que receberam placebo durante 24 semanas e anacinra durante 24 semanas. O anacinra demonstrou portanto uma menor progressão radiográfica comparativamente ao placebo (37).

Os RCTs demonstraram que o tratamento com anacinra resulta numa melhoria significativa dos sinais e sintomas da AR, do *status* funcional do doente para além de atrasar o dano estrutural progressivo da articulação (37).

Muitos dos eventos adversos raros observados com inibidores do TNF, tais como, tuberculose, outras infecções oportunistas, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e o desenvolvimento de doença desmielinizante, não foram observados em doentes tratados com anacinra. No entanto, o anacinra parece ser efectivo em menos doentes do que os inibidores do TNF (39).

3.4. Abatacept (Orencia)

3.4.1. Caracterização

Orencia é um medicamento que contém a substância activa abatacept. O abatacept é uma proteína de fusão que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacept é produzido através da tecnologia de ADN recombinante em células do ovário de hamster Chinês (40).

O Orencia é utilizado, em associação com o MTX, no tratamento da AR activa moderada a grave em adultos que não tenham tido uma resposta adequada a outros medicamentos, incluindo o MTX ou um inibidor do TNF (41).

A experiência da utilização do abatacept com inibidores do TNF é limitada. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes que receberam a associação de inibidores do TNF com abatacept tiveram um aumento de infecções em comparação com os doentes tratados com inibidores do TNF e placebo. Por esta razão, o abatacept não é recomendado para utilização em associação com inibidores do TNF (40).

Este medicamento está disponível sob a forma de pó para solução para perfusão e de solução injectável por via subcutânea e apresenta-se em seringa pré-carregadas (41). Nos estudos efectuados, o Orencia administrado por injeção subcutânea aos doentes com AR mostrou um benefício similar ao do Orencia administrado por perfusão (40).

3.4.2. Mecanismo de Acção

O abatacept modula selectivamente um sinal fundamental de co-estimulação, necessário para a activação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A activação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um receptor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de co-estimulação. Uma das vias principais de co-estimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao receptor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacept inibe selectivamente esta via de co-estimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86 (Figura 18). Os estudos indicam

que as respostas dos linfócitos T naïve são mais afectadas pelo abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória (40).

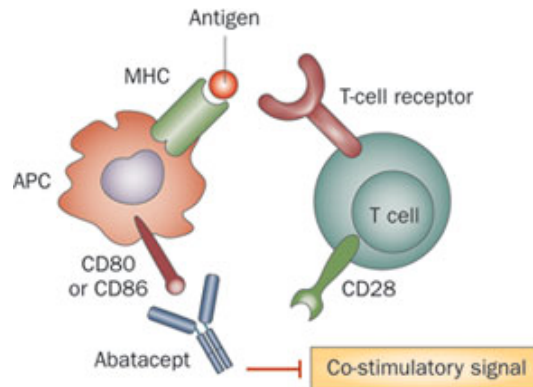


Figura 18 - Mecanismo de acção do abatacept (33).

Os estudos *in vitro* e em modelos animais demonstram que o abatacept modula as respostas dos anticorpos e a inflamação dependentes dos linfócitos T. *In vitro*, o abatacept atenua a activação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacept diminui a produção de TNF- α , interferão- γ e IL-2 específicos do antígeno pelos linfócitos T (40).

3.4.3. Investigação Clínica

A eficácia e a segurança do abatacept foram avaliadas em vários ensaios clínicos, tais como, o AIM, o ATTAIn e o ASSURE (42).

O ensaio clínico AIM incluiu doentes com resposta inadequada a pelo menos 15mg/semana de MTX durante pelo menos 3 meses. Os doentes foram randomizados para o grupo placebo ou para o grupo abatacept 10 mg/kg. A terapia duplamente cega continuou durante 12 meses (42).

Os objectivos primários do estudo foram a avaliação da resposta radiográfica pelo método de Sharp modificado por Genant, da resposta ACR20 e da resposta ao questionário HAQ. De salientar que, este foi o único estudo do abatacept a incluir um objectivo radiográfico (42).

Como demonstrado na Figura 19, a proporção de doentes a alcançar respostas ACR20, ACR50 e ACR70 foi superior no grupo abatacept em comparação com o grupo placebo (42).

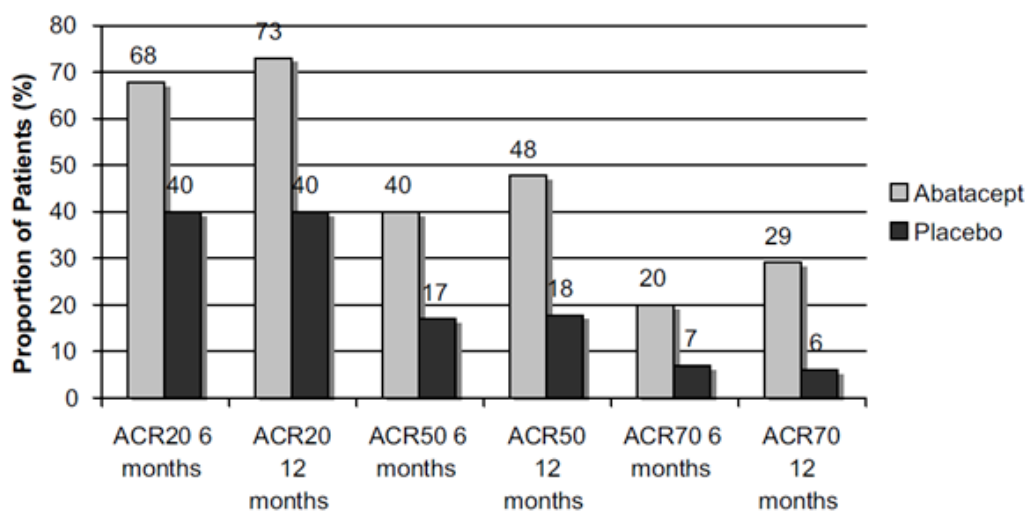


Figura 19 - Respostas ACR obtidas no estudo AIM, após 6 e 12 meses (42).

A deterioração estrutural da articulação foi avaliada através de radiografias. Os resultados foram medidos usando a pontuação total de Sharp modificada por Genant e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (40). Como verificado na Tabela 13, a progressão ao nível do dano estrutural foi menor nos doentes que receberam abatacept relativamente aos doentes que receberam placebo já que pontuações superiores correspondem a uma maior deterioração estrutural da articulação (42).

Tabela 13 - Pontuação total de Sharp modificada por Genant: alteração na média desde a baseline até aos 12 meses no ensaio AIM (42).

	Median change from baseline (25th, 75th percentile)		
	Abatacept-MTX (n=424)	Placebo-MTX (n=214)	p (abatacept vs placebo)
Erosion score	0.00 (0.00, 1.02)	0.27 (0.00, 1.27)	0.029
Joint space narrowing	0.00 (0.00, 0.49)	0.00 (0.00, 0.97)	0.009
Total score	0.25 (0.00, 1.78)	0.53 (0.00, 2.54)	0.012

Já os resultados expostos na Tabela 14 demonstram o benefício induzido pelo abatacept na capacidade funcional (medida pelo questionário HAQ) e na qualidade de vida dos doentes com AR (42).

Tabela 14 - Avaliação da capacidade física e da qualidade de vida dos doentes após 6 e 12 meses no estudo AIM (42).

	6 months		12 months	
	Abatacept	Placebo	Abatacept	Placebo
mHAQ % improvement	35.2	20.9	37.3	19.6
mHAQ response rate	61.1	45.3	63.7	39.3
SF36 MCS (mean improvement from baseline)	6.2	3.8	6.9	4.7
SF36 PCS (mean improvement from baseline)	8.8	4.8	9.1	5.0
MOS-sleep (mean improvement from baseline)	-10.2	-7.8	-10.4	-6.8

Abbreviations: AIM, Abatacept in patients with an inadequate response to methotrexate; MCS, Short Form 36 Mental Component Summary; mHAQ, Modified Stanford Health Assessment Questionnaire; MOS, Sleep, Medical Outcomes Study Sleep Module; PCS, Short Form 36 Physical Component Summary.

O estudo ATTAIN incluiu doentes que tinham descontinuado pelo menos 3 meses de tratamento com agentes anti-TNF- α devido a falta de eficácia ou que ainda tinham doença activa apesar deste tipo de tratamento. A terapia de base com DMARDs foi mantida ao longo do estudo. Essa terapia podia incluir qualquer DMARD oral ou anacina. A maior parte dos doentes (78%) faziam MTX. Doses baixas estáveis de AINEs e corticosteróides foram também permitidas (42).

Este estudo incluiu 258 doentes randomizados para o grupo abatacept (10 mg/kg) e 133 doentes randomizados para o grupo placebo. Os objectivos primários do estudo foram a proporção de doentes que alcançaram uma resposta ACR20 e a proporção de doentes com uma melhoria $\geq 0,3$ no questionário HAQ (42).

Os resultados expostos na Tabela 15 demonstram, através de vários instrumentos de medição da actividade da AR, o benefício clínico do Abatacept em comparação com o placebo. A proporção de doentes a alcançar uma resposta ACR20 foi significativamente maior no grupo abatacept do que no grupo placebo (50,4% e 19,5%, respectivamente) (42).

Tabela 15 - Melhorias observadas nos instrumentos de medição da actividade da AR após 6 meses no ensaio ATTAIN (42).

	Abatacept (n=256)	Placebo (n=133)	p
ACR20 (% patients)	50.4	19.5	<0.001
ACR50 (% patients)	20.1	3.8	<0.001
ACR70 (% patients)	10.2	1.5	0.003
Tender Joint Count (mean % improvement)	47.8	20.0	<0.01
Swollen Joint Count (mean % improvement)	44.3	23.8	<0.01
Patient-reported pain (mean % improvement)	28.6	4.4	<0.001
Patient global assessment (mean % improvement)	30.9	4.5	<0.01
Physician global assessment (mean % improvement)	45.2	21.3	<0.01
CRP (mean % improvement)	25.1	-28.4	<0.01
DAS Response			
DAS low disease activity	17.1	3.1	<0.001
DAS Remission	10.0	0.8	<0.001

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology, ATTAIN, Abatacept trial in treatment of anti-tumor necrosis factor inadequate responders; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity scores.

O ensaio clínico ASSURE teve como objectivo estudar a segurança do uso do abatacept juntamente com outras terapias para a AR. Foram incluídos doentes com uma vasta gama de co-morbilidades: diabetes *mellitus*, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência cardíaca congestiva (42).

Este ensaio incluiu o tratamento com a dose padrão de abatacept ou placebo em combinação com DMARDs orais, anti-TNF- α ou agentes biológicos anti-IL1. Foram randomizados um total de 1441 doentes (42).

Os eventos adversos observados após um ano do estudo estão sumarizados na Tabela 16 (42).

Tabela 16 - Sumário dos dados de segurança obtidos no estudo ASSURE após 1 ano (42).

Event (%)	Abatacept + non-biological DMARD n=856	Placebo + non-biological DMARD n=418	Abatacept + biological DMARD n=103	Placebo + biological DMARD n=64
Total adverse events	89.7	86.1	98	57
Discontinuations due to adverse events	5.0	4.3	8.7	3.1
Death	0.6	1.0	0	0
Serious adverse events	11.7	12.2	22.3	12.5
Neoplasm (benign/malignant)	3.2	3.8	6.8	1.6
Infection (pre-specified)	3.2	3.8	6.8	1.6
Serious infection (pre-specified)	1.5	1.0	3.9	1.6

Os dados para o abatacept em combinação com DMARDs não-biológicos foram similares aos dados de outros estudos (42).

De salientar que, o abatacept em combinação com agentes biológicos demonstrou não ser uma combinação segura, com uma incidência aumentada de infecções sérias e neoplasmas. É portanto uma combinação não recomendada (42).

3.5. Tocilizumab (RoActemra)

3.5.1. Caracterização

O RoActemra é um medicamento que contém a substância activa tocilizumab (43). O tocilizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado inibidor do receptor da IL-6 humana, produzido em células de ovário de hamster Chinês através de tecnologia de ADN recombinante (44).

O tocilizumab é o primeiro agente biológico que tem a IL-6 como alvo. É utilizado no tratamento de adultos com AR activa moderada a grave em associação com o MTX em doentes que não tenham respondido de forma adequada ou que não tolerem outro tipo de tratamentos, incluindo medicamentos convencionais para a AR (como o MTX) ou antagonistas do TNF. O RoActemra pode ser utilizado em monoterapia em doentes que não possam tomar MTX (43).

O RoActemra está disponível sob a forma de um concentrado para preparação de uma solução para perfusão (43).

Os dados disponíveis sugerem que a melhoria clínica é observada no prazo de 6 semanas após o início do tratamento com RoActemra. A continuação da terapêutica num doente que não revele melhoria neste período deve ser cuidadosamente reconsiderada (44).

3.5.2. Mecanismo de Acção

Como representado pela Figura 20, o tocilizumab liga-se especificamente a receptores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R). Este fármaco demonstrou inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pro-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como a activação das células T, a indução da secreção de imunoglobulinas, a indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 tem sido implicada na patogénese de doenças, incluindo patologias inflamatórias, osteoporose e neoplasia (44).

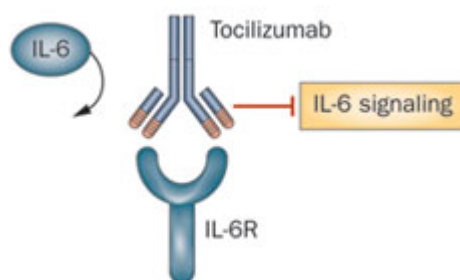


Figura 20 - Mecanismo de acção do tocilizumab (33).

3.5.3. Investigação Clínica

A eficácia de tocilizumab no alívio de sinais e sintomas da AR foi avaliada em cinco estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação. Foram incluídos nestes estudos doentes adultos com diagnóstico de AR activa de acordo com os critérios do ACR e que no início tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas (44).

O objectivo primário comum a cada um dos cinco estudos, como verificado pela Tabela 17, foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20 à semana 24 (44).

Tabela 17 - Principais ensaios clínicos com o Tocilizumab (45).

	AMBITION	OPTION	TOWARD	LITHE	RADIATE
Patient population	MTX-naïve or MTX-free for ≥ 6 months	Inadequate response to MTX	Inadequate response to DMARD	Inadequate response to MTX	Inadequate response to anti-TNFs
Patients enrolled, N	673	623	1,220	1,196	499
Background DMARD(s)	None (monotherapy)	MTX	≥ 1 DMARD (MTX, chloroquine, hydroxychloroquine, parenteral gold, sulphasalazine, azathioprine and leflunomide)	MTX	MTX
Control arm	MTX	MTX plus placebo	DMARD(s) plus placebo	MTX plus placebo	MTX plus placebo
Primary endpoint	ACR20 at Week 24	ACR20 at Week 24	ACR20 at Week 24	ACR20 at Week 24; prevention of joint damage and improved physical function at Week 52	ACR20 at Week 24

O estudo AMBITION avaliou 673 doentes que não tinham sido tratados com MTX nos seis meses prévios à aleatorização e que não tinham descontinuado tratamento prévio com MTX devido a efeitos tóxicos clinicamente importantes ou ausência de resposta. A maioria dos doentes (67%) era naïve a MTX. De quatro em quatro semanas foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas) (44).

O estudo LITHE, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1196 doentes que tinham resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica com ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo + MTX, 86% recebeu tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objectivo primário à semana 24 foi a

proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20. À semana 52 e à semana 104 os co-objectivos primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física (44).

O estudo OPTION avaliou 623 doentes que tinham tido resposta clínica inadequada ao MTX. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana) (44).

O estudo TOWARD avaliou 1220 doentes que tinham tido resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs estáveis (44).

O estudo RADIATE avaliou 499 doentes que tinham resposta clínica inadequada ou eram intolerantes a uma ou mais terapêuticas antagonistas do TNF. A terapêutica anti-TNF foi descontinuada antes da aleatorização. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana) (44).

Em todos os estudos, aos 6 meses, os doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg tiveram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 superiores e estatisticamente significativas, comparativamente ao controlo (Tabela 18) (44).

Tabela 18 - Respostas ACR20, ACR50 e ACR70 após as 24 semanas de tratamento nos 5 ensaios clínicos com o tocilizumab. TCZ = Tocilizumab (46).

Ensaio	Dose	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)
AMBITION	TCZ 8 mg/kg	70	44	28
	MTX	53	34	15
OPTION e LITHE	TCZ 4 mg/kg + MTX	48,51	25,32	11,12
	TCZ 8 mg/kg + MTX	56,59	32,44	13,22
	Placebo + MTX	27	11	2
TOWARD	TCZ 8 mg/kg + DMARD	61	38	21
	Placebo + DMARD	25	9	3
RADIATE	TCZ 4 mg/kg + MTX	30	17	5
	TCZ 8 mg/kg + MTX	50	29	12
	Placebo + MTX	10	4	1

Nos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg notaram-se melhorias significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR, incluindo contagem de articulações dolorosas e tumefactas, avaliação global pelo médico e pelos doentes, resultados do índice de incapacidade, avaliação da dor e da PCR, comparativamente a doentes a receber placebo e MTX ou outros DMARDs, em todos os estudos (44).

No estudo LITHE, realizado em doentes com uma resposta inadequada ao MTX, o efeito sobre a progressão estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso pela alteração no índice de Sharp modificado e seus componentes, índice de erosão e índice de estreitamento do espaço articular. A inibição da progressão estrutural foi demonstrada com significativa menor progressão radiográfica em doentes tratados com tocilizumab comparativamente ao controlo (Tabela 19) (44).

Na extensão aberta do estudo LITHE a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com tocilizumab mais MTX foi mantida no segundo ano de tratamento (44).

Tabela 19 - Alterações radiográficas médias durante as 52 semanas no estudo LITHE (44).

	PBO + MTX (+TCZ a partir da semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Índice de Sharp-Genant total	1,13	0,29*
Índice de erosão	0,71	0,17*
Índice de EEA	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento de espaço articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Os cinco estudos supracitados permitiram concluir que o tocilizumab fornece benefício clínico aos doentes com resposta insuficiente ao tratamento convencional, incluindo o MTX, ou ao tratamento com inibidores do TNF, podendo ser usado em monoterapia.

CAPITULO IV - Artrite Reumatóide: *Guidelines* Portuguesas para o uso de Agentes Biológicos

Em 2003, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) publicou a primeira versão das normas orientadoras para o uso de terapias biológicas na AR. Essas normas são regularmente actualizadas sempre que surge nova evidência clínica (47).

Estas normas têm como objectivos melhorar a qualidade da prática clínica na área da Reumatologia e garantir o uso racional das terapias biológicas aprovadas para uso em doentes com AR com resposta inadequada ao tratamento com DMARDs convencionais ou com resposta inadequada a pelo menos um antagonista do TNF, de acordo com as indicações aprovadas pela EMA (Tabela 20) (47).

Tabela 20 - Terapias biológicas aprovadas para a AR e respectivas indicações (47).

	Inadequate response to conventional DMARDs	Inadequate response to at least one TNF antagonist
In association with MTX	abatacept adalimumab anakinra certolizumab etanercept golimumab infiximab tocilizumab	abatacept rituximab tocilizumab
In monotherapy	adalimumab etanercept certolizumab tocilizumab	tocilizumab

Segundo as últimas *guidelines*, doentes que falharam ou que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com DMARDs convencionais são elegíveis para o tratamento com terapias biológicas. A resposta inadequada ou a falha do tratamento acontece quando um doente tratado com DMARDs convencionais, durante um período considerado adequado, tem presente uma das seguintes situações (47):

- DAS28 $\geq 3,2$ ou
- $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ e agravamento no questionário HAQ $\geq 0,22$ (avaliado de 6 em 6 meses) ou agravamento demonstrado nas radiografias (avaliado de 12 em 12 meses).

Todos os doentes seleccionados para tratamento com terapias biológicas devem ser incluídos no Reuma.pt, Registo Nacional de Doentes Reumáticos (47), de forma a construir uma base de dados onde se possam extrair dados relevantes de segurança e eficácia acerca destas novas terapias.

Os agentes biológicos podem também ser introduzidos em doentes com uma resposta inadequada ao MTX usado numa dose estável de 20 mg/semana (por via oral ou parentérica), durante pelo menos 3 meses. Nesta situação, o reumatologista pode optar por seguir directamente para o tratamento com a terapia biológica (particularmente em doentes com marcadores de prognóstico severo) ou pode considerar o tratamento com outro DMARD convencional ou associação de DMARDs convencionais durante pelo menos 3 meses antes de começar com um agente biológico (principalmente em doentes sem prognóstico severo) (47).

Em casos de intolerância, toxicidade ou recusa perante o tratamento com o MTX, o doente pode ser considerado elegível para o tratamento com o agente biológico se existe uma resposta inadequada (segundo a definição anteriormente descrita) após um período de pelo menos 3 meses de tratamento com uma dose estável de outro DMARD convencional ou de uma associação de DMARDs convencionais. Se o MTX não puder ser incluído no tratamento, o doente será elegível para o tratamento com terapias biológicas que não requerem simultaneamente o uso do MTX (47).

A remissão da doença é um objectivo realístico em doentes sob tratamento com biológicos. A remissão, segundo orientações baseadas nos critérios de remissão definidos pelas entidades ACR/EULAR em 2011, pode ser definida em dois níveis distintos (47):

1. DAS28 <2,6.

2. Contagem de articulações dolorosas (em 28), contagem de articulações tumefactas (em 28), PCR (em mg/dl) e avaliação global do doente (numa escala de 0 a 10), com todos os parâmetros ≤ 1 ou SDAI $\leq 3,3$.

Se DAS28 < 2,6 não for alcançável, $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ em duas avaliações sucessivas sem agravamento significativo da pontuação no questionário HAQ (avaliado de 6 em 6 meses) e/ou da progressão radiográfica (avaliada de 12 em 12 meses), é considerado aceitável (47).

A manutenção da terapia biológica deve ser uma decisão ponderada. A primeira decisão é tomada nos 3 meses após a introdução da terapia biológica. A terapia deve ser mantida se o doente for respondedor, isto é, por exemplo, se houver uma melhoria de pelo menos 0,6 no DAS28. A decisão subsequente deve ser 6 meses após a introdução dessa terapia, que deve ser mantida se houver uma melhoria superior a 1,2 no DAS28 (47).

Em doentes que falharam ou que tiveram uma resposta incompleta ao tratamento biológico de primeira linha, o reumatologista, de acordo com a evidência disponível, deve escolher um segundo agente biológico: antagonista do TNF, abatacept, rituximab ou tocilizumab (47).

Estudos observacionais concluíram que doentes que não toleraram um antagonista do TNF podem responder a um segundo antagonista. No entanto, após a falha de um segundo antagonista, a probabilidade de resposta a um terceiro antagonista do TNF é baixa (47).

Se a remissão da doença ocorre durante pelo menos 12 meses, o Reumatologista pode considerar expandir o intervalo entre as doses ou diminuir a dose do fármaco biológico, especialmente quando o tratamento é combinado com um DMARD convencional (47).

Devido ao risco de tuberculose em doentes sob tratamento com biológicos, a SPR e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) desenvolveram recomendações no diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e da tuberculose activa em doentes com doenças inflamatórias das articulações, como é o caso da AR, e tratados com biológicos. Estas recomendações são periodicamente actualizadas e disponíveis nos locais da internet da SPR, SPP e Direcção-Geral da Saúde (47).

Existem também, segundo as últimas orientações, contra-indicações absolutas para o uso de biológicos: infecção activa; administração concorrente de vacinas vivas; história recente (inferior a 5 anos) de cancro (excepto cancro das células basais); insuficiência cardíaca congestiva (classe NYHA III-IV) e história de doenças desmielinizantes (47).

A terapia biológica não deve ser iniciada em grávidas ou em mulheres a amamentar. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a terapia biológica deve ser interrompida. Para além disso, infecção activa, infecção recorrente ou alto risco de infecções e cirurgia *major* planeada são situações em que deve ocorrer suspensão temporária do tratamento biológico (47).

CAPITULO V - Artrite Reumatóide: Os Ensaio Clínicos *Head-to-Head*

Os medicamentos biológicos têm revolucionado o tratamento da AR. Actualmente existem nove medicamentos biológicos disponíveis no mercado para o tratamento desta doença, o que levanta uma questão muito importante: será um biológico mais eficaz e/ou seguro do que outro? De forma a responder a esta questão, têm sido promovidos ensaios clínicos no sentido de comparar medicamentos biológicos entre si, denominados ensaios clínicos *head-to-head*. Foram recentemente apresentados três estudos que comparam medicamentos biológicos: o estudo AMPLE, que compara o abatacept e o adalimumab, o estudo ADACTA, que compara o adalimumab e o tocilizumab e, por último, um estudo que compara o etanercept e o adalimumab (48).

5.1. Ensaio Clínico AMPLE - *Abatacept Versus Adalimumab*

Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate

O ensaio clínico AMPLE foi o primeiro estudo a comparar medicamentos biológicos no tratamento da AR. Particularmente, trata-se de um ensaio clínico de fase IIIB, multinacional, prospectivo e randomizado que visou determinar a não-inferioridade do abatacept, em termos de eficácia e segurança, em comparação com o adalimumab, dois fármacos com mecanismos de acção diferentes, para o tratamento da AR. O estudo foi promovido pela Bristol-Myers Squibb, titular da Autorização de Introdução no Mercado do abatacept (49).

Doentes com AR activa, com diagnóstico confirmado de AR há pelo menos 5 anos, sem tratamento prévio com agentes biológicos e com resposta inadequada ao MTX foram randomizados de forma a receber 125 mg de abatacept (via subcutânea) semanalmente ou 40 mg de adalimumab (via subcutânea) de duas em duas semanas, ambos em combinação com o MTX (49).

O objectivo primário do estudo foi a proporção de doentes a atingir uma resposta ACR20 após um ano de tratamento. Os objectivos secundários foram as respostas ACR50 e

ACR70, as alterações no DAS28-PCR, a obtenção da remissão clínica da doença (DAS28-PCR <2,6) e de actividade baixa da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) e a melhoria na função física (definida por uma alteração desde a *baseline* de ≥ 3 unidades no questionário de avaliação de saúde HAQ DI) (49).

Foram também obtidas radiografias das mãos e dos pés de todos os doentes no dia I (*baseline*) e no dia 365 (1 ano). A lesão estrutural articular (erosões e estreitamento articular) nas mãos e nos pés foi medida pela alteração em relação ao valor basal na escala de Sharp modificada por van der Heijde (49).

Foram randomizados 646 doentes, 318 para o grupo abatacept e 328 para o grupo adalimumab. Desse total de doentes, 86,2% (274 de 318) dos doentes que receberam abatacept e 82% (269 de 328) dos doentes que receberam adalimumab, completaram um ano de seguimento no estudo. As principais razões para a descontinuação foram a falta de eficácia (3,8% para o abatacept e 4,6% para o adalimumab) e a ocorrência de eventos adversos (3,5% para o abatacept e 6,1% para o adalimumab) (49).

A proporção de doentes a alcançar uma resposta ACR20 no ano I foi de 64,8% (95% CI 59,5%, 70,0%) no grupo abatacept e de 63,4% no grupo adalimumab (95% CI 58,2%, 68,6%), o que demonstra a não inferioridade do abatacept em relação ao adalimumab. A Figura 21 mostra as respostas ACR20, ACR50 e ACR70 após um ano de seguimento. Verifica-se que, todas as respostas foram similares entre os dois grupos (49).

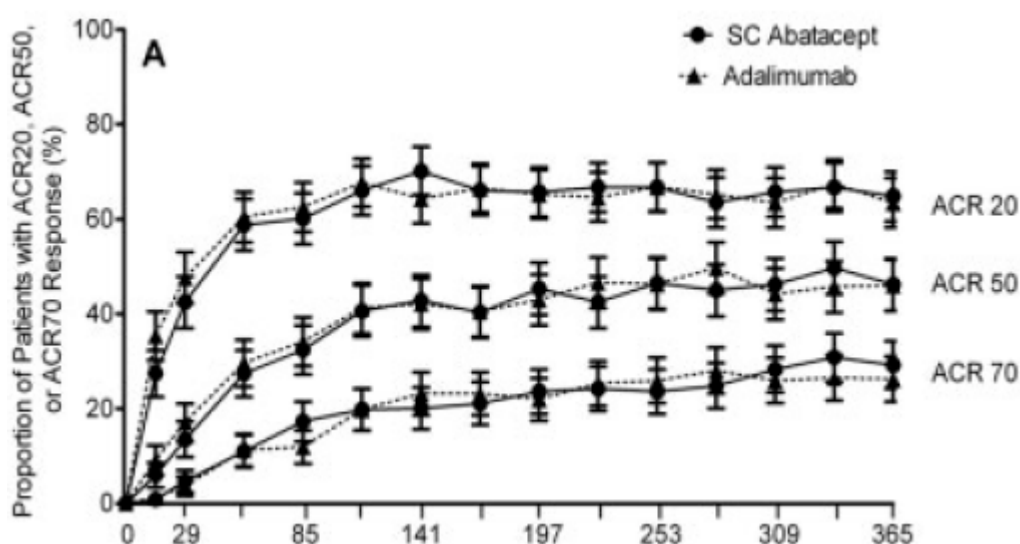


Figura 21 - Proporção de doentes com respostas ACR20, ACR50 e ACR70 nos dois grupos de tratamento ao longo do estudo AMPLE (49).

A média na pontuação do DAS28 ao longo do tempo é demonstrada na Figura 22. No ano I, a melhoria na pontuação do DAS28 desde a baseline foi de $-2,30 \pm 0,08$ (média \pm erro-padrão da média) no grupo abatacept e $-2,27 \pm 0,08$ (média \pm erro-padrão da média) no grupo adalimumab. Existiram também melhorias similares no nível de actividade da doença entre os dois grupos de tratamento no ano I, com 59,3% (95% CI 53,5%, 65,1%) dos doentes tratados com abatacept e 61,4% (95% CI 55,6%, 67,3%) dos doentes tratados com adalimumab, a exibir uma baixa actividade da doença. A proporção de doentes a alcançar a remissão da doença, também foi similar nos dois grupos (43,3% [95% CI 37,4%, 49,1%] no grupo abatacept e 41,9% [95% CI 36,0%, 47,9%] no grupo adalimumab) (49).

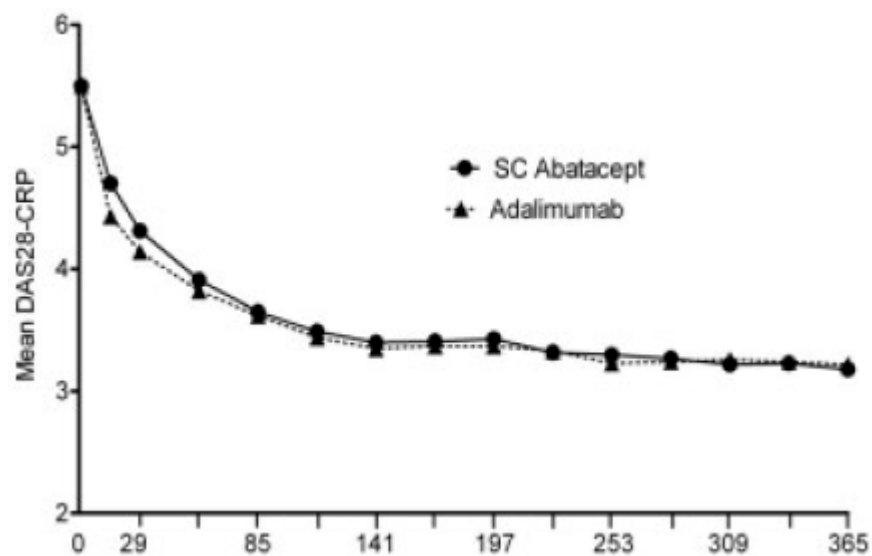


Figura 22 - Actividade da doença durante um ano em cada grupo de tratamento no estudo AMPLE medida através do DAS28-PCR (49).

A melhoria da função física no ano I, demonstrada pela realização do questionário HAQ, também foi semelhante entre os grupos de tratamento, com melhorias de 60,4% (95% CI 55,0%, 65,8%) no grupo abatacept e de 57,0% (95% CI 51,7%, 62,4%) no grupo adalimumab (49).

As radiografias das mãos e dos pés demonstraram que a inibição da lesão estrutural articular (erosões e estreitamento articular) foi similar em ambos os grupos de tratamento. A taxa de não-progressão radiográfica foi de 84,8% no grupo abatacept e de 88,6% no grupo adalimumab (49).

Em termos de segurança, como demonstrado pela Tabela 21, a taxa de eventos adversos e de eventos adversos graves foi semelhante em ambos os grupos, não havendo diferenças significativas nos eventos associados com a administração deste tipo de

medicamentos biológicos: infecções, neoplasias, eventos auto-ímmunes e reacções no local da injeção (49).

Tabela 21 - Sumário da segurança com os eventos ocorridos nos dois grupos de tratamento no estudo AMPLE (49).

Evento	Grupo Abatacept (n = 318)	Grupo Adalimumab (n = 328)
Mortes	1 (0,3)	0
Eventos adversos graves	32 (10,1)	30 (9,1)
- Infecções e infestações graves	7 (2,2)	9 (2,7)
Eventos adversos	280 (88,1)	283 (86,3)
Neoplasias	5 (1,6)	4 (1,2)
Eventos auto-ímmunes	10 (3,1)	4 (1,2)
Reacções no local da injeção	12 (3,8)	30 (9,1)

Os resultados de eficácia e de segurança do estudo AMPLE comprovaram a não-inferioridade do abatacept em comparação com o adalimumab, no tratamento da AR em doentes nunca submetidos a tratamento biológico (49).

Este estudo demonstrou também que medicamentos com mecanismos de acção diferentes podem ter perfis de eficácia e segurança bastante semelhantes (49).

5.2. Ensaio Clínico ADACTA - *Tocilizumab Monotherapy*

Versus Adalimumab Monotherapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis

O ensaio ADACTA foi o primeiro ensaio a comparar um inibidor do TNF, o adalimumab, e um inibidor da IL-6, o tocilizumab, duas terapias com mecanismos de acção diferentes usadas no tratamento da AR (50).

Trata-se de um ensaio clínico internacional, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, de fase IV, desenhado de forma a testar a superioridade entre dois fármacos biológicos, adalimumab e tocilizumab, no tratamento em doentes com AR, diagnosticada pelo menos nos últimos seis meses, intolerantes ou com resposta inadequada ao MTX. Os doentes foram randomizados de forma a receberem tocilizumab 8 mg/kg IV de 4 em 4

semanas + placebo ou adalimumab 40 mg SC de 2 em 2 semanas + placebo, durante 24 semanas. O objectivo primário do estudo foi a alteração na média do DAS28 desde a *baseline*, avaliada na semana 24 (50).

Este estudo foi conduzido em 325 doentes com AR e demonstrou, pela alteração desde a *baseline* no DAS28, que o tocilizumab foi mais efectivo que o adalimumab (- 3,3 vs. - 1,8, $p < 0,0001$). Outros parâmetros também confirmaram a superioridade do tocilizumab em relação ao adalimumab, tais como, a proporção de doentes com remissão da doença (39,9% vs 10,5%, $p < 0,0001$), a proporção de doentes com baixa actividade da doença (51,5% vs. 19,8%, $p < 0,0001$) e as respostas ACR20/50/70 (65,0%, 47,2%, 32,5% respectivamente vs. 49,4%, 27,8%, 17,9%, $p < 0,01$) (50).

A incidência de eventos adversos foi similar entre os dois grupos, com 82,1% dos doentes a terem um evento adverso no grupo tocilizumab e 82,7% no grupo adalimumab. A proporção de doentes com eventos adversos graves e com infecções graves foi também similar entre os grupos, respectivamente: tocilizumab, 11,7% e 3,1% e adalimumab, 9,9% e 3,1% (50).

Este estudo demonstrou que a monoterapia tocilizumab é mais efectiva que a monoterapia adalimumab no tratamento da AR em doentes para os quais o MTX foi considerado uma terapia inadequada (50).

Este foi o primeiro estudo a determinar a superioridade entre dois fármacos aprovados para a AR (50).

5.3. Ensaio Clínico - *Comparison of Long-Term Clinical Outcome with Etanercept Treatment and Adalimumab Treatment of Rheumatoid Arthritis with Respect to Immunogenicity*

O ensaio clínico que comparou o etanercept e o adalimumab, dois inibidores do TNF, visou comparar as taxas de actividade baixa e mínima e as taxas de remissão da doença sustentadas (durante pelo menos 12 meses) segundo os critérios ACR/EULAR durante um período de 3 anos em doentes com AR tratados com etanercept e adalimumab na prática clínica (51).

Um total de 407 doentes com AR, não expostos anteriormente a antagonistas do TNF, foi tratado com etanercept (n=203) ou adalimumab (n=204). Os objectivos do estudo

foram as ocorrências sustentadas de actividade baixa da doença (DAS28 <3,2), actividade mínima da doença (DAS28 <2,6) ou remissão da doença (SDAI ≤ 3,3) (51).

No grupo adalimumab, 13% dos doentes alcançaram uma actividade baixa da doença, 15% atingiu uma actividade mínima da doença e 16% dos doentes atingiu uma remissão da doença durante pelo menos 12 meses. No grupo etanercept as taxas foram de 16%, 11% e 12%, respectivamente (51).

Os doentes tratados com adalimumab sem anticorpos anti-adalimumab (n = 150 [74%]) tiveram os melhores resultados enquanto os doentes que apresentaram anticorpos anti-adalimumab obtiveram os piores resultados. As diferenças foram mais visíveis na remissão e na actividade mínima sustentadas da doença (51).

Concluiu-se com este estudo que o etanercept e o adalimumab são fármacos com resultados similares no tratamento da AR. Contudo, a acção do adalimumab é fortemente dependente da presença ou ausência de anticorpos anti-adalimumab (51).

CAPITULO VI - Artrite Reumatóide: O Desenvolvimento de Biossimilares

Os medicamentos biossimilares são medicamentos similares a um medicamento biológico que já tenha recebido uma Autorização de Introdução no Mercado – medicamento biológico de referência. Os medicamentos biossimilares devem demonstrar similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, relativamente ao medicamento biológico de referência, com o qual esteja a ser comparado. O complexo processo de fabrico associado a este tipo de medicamentos, relacionado com o facto da substância activa ser obtida ou derivada de um organismo vivo, pode levar a que as substâncias activas do medicamento biológico e do biossimilar apresentem ligeiras diferenças. A decisão de tratar um doente com um medicamento biossimilar, ou com o seu biológico de referência, deverá ser tomada na sequência do parecer de um profissional de saúde qualificado, uma vez que estes medicamentos são similares mas não iguais (52).

A colocação de medicamentos biológicos para o tratamento da AR no mercado torna possível o desenvolvimento de medicamentos biossimilares que, após expirar da patente do medicamento biológico original, poderão ficar acessíveis para os doentes com AR. Os medicamentos biológicos são bastante dispendiosos e o desenvolvimento de medicamentos biossimilares, mais baratos e mais acessíveis ao doente, acaba por ser uma área aliciante para as empresas farmacêuticas.

O estudo PLANETRA, com resultados recentemente publicados, é um ensaio clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo e duplamente cego, cujo objectivo consistiu em demonstrar a equivalência na eficácia e na segurança entre o CT-PI3, biossimilar do infliximab, e o infliximab inovador (INX) quando co-administrado com o MTX em doentes com AR activa (53).

Os doentes com doença activa apesar do tratamento com MTX (12,5-25 mg/semana) foram randomizados de forma a receberem 3 mg/kg de CT-PI3 (n=302) ou de INX (n=304) com MTX e ácido fólico (53).

O objectivo primário foi a resposta ACR20 à 30ª semana. Podemos verificar pela Figura 23, que a resposta ACR20 é equivalente entre os grupos de tratamento (53).

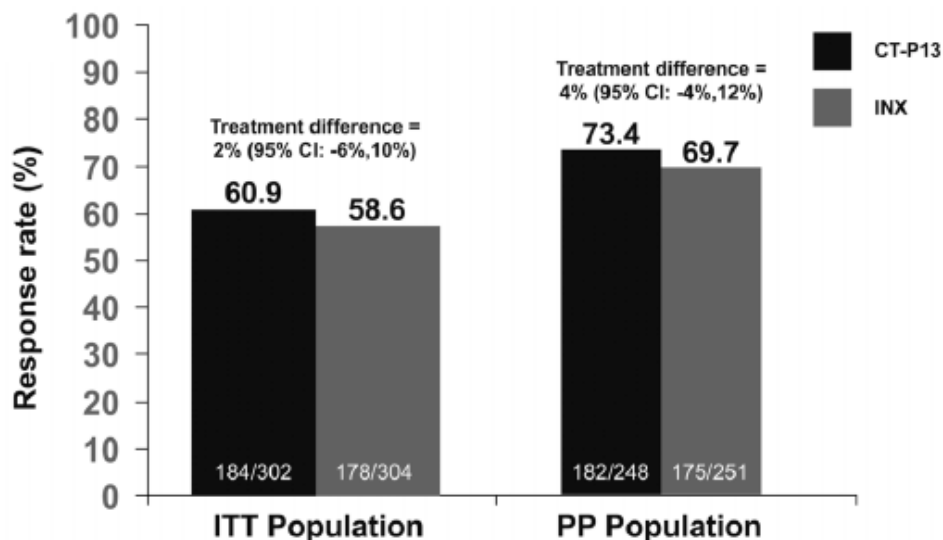


Figura 23 - Resposta ACR na 30ª semana nos dois grupos de tratamento no estudo PLANETRA de acordo com a análise *intention-to-treat* (ITT) e a análise *per-protocol* (PP) (53).

Os objectivos de eficácia secundários (alterações no DAS28, CDAI, SDAI, HAQ, etc.) demonstraram também a similaridade em termos de eficácia entre o INX e o CT-P13 (53).

A imunogenicidade também foi avaliada, verificando-se que o desenvolvimento de anticorpos contra o infliximab foi similar em ambos os grupos de tratamento à 30ª semana (48,4% no grupo CT-P13 e 48,2% no grupo INX) (53).

No que se refere à segurança, o objectivo foi demonstrar a comparabilidade entre o CT-P13 e o INX e não a equivalência (53).

Os eventos adversos emergentes durante o tratamento foram reportados em 181 doentes (60,1%) e em 183 doentes (60,8%) no grupo CT-P13 e no grupo INX, respectivamente. Os eventos considerados relacionados com o tratamento do estudo foram reportados em 106 doentes (35,2%) e em 108 doentes (35,9%) no grupo CT-P13 e no grupo INX, respectivamente. Os eventos foram considerados, na sua maioria, ligeiros a moderados em termos de severidade. Os eventos considerados pelo investigador como estando relacionados com a medicação do estudo e mais frequentemente reportados foram: CT-P13: tuberculose latente (n=13), enzima hepática ALT aumentada (n=12), enzima hepática AST aumentada (n=8) e aumento da actividade da AR (n=7); INX: tuberculose latente (n=14), ALT aumentada (n=11), AST aumentada (n=8) e infecções do tracto urinário (n=7). Dois doentes foram retirados do grupo INX devido a neoplasias (cancro da mama e carcinoma do colo do útero). Existiram 3 casos de tuberculose activa no grupo CT-P13 e nenhum caso no grupo INX (53).

As reacções relacionadas com a infusão ocorreram em 20 doentes (6,6%) e em 25 doentes (8,3%) no grupo CT-P13 e no grupo INX, respectivamente. Os eventos adversos graves foram reportados em 30 (10,0%) e em 21 (7,0%) doentes no grupo CT-P13 e no grupo INX, respectivamente (53).

O estudo também comparou o perfil farmacocinético e o perfil farmacodinâmico entre o medicamento inovador e o seu similar. O CT-P13 demonstrou ter uma farmacocinética e uma farmacodinâmica equivalente ao INX (53).

O estudo PLANETRA demonstrou que o infliximab inovador e o biossimilar CT-P13 foram equivalentes em termos de eficácia, avaliada pela resposta ACR20, em doentes com AR activa com resposta inadequada ao MTX. Em termos de segurança, o biossimilar foi bem tolerado e o seu perfil de segurança foi comparável com o do infliximab inovador (53).

CAPITULO VII - Artrite Reumatóide: O Reuma.pt

7.1. Apresentação

O Reuma.pt é um registo nacional de doentes reumáticos, observacional, prospectivo, de duração indeterminada, desenvolvido pela SPR. O seu desenvolvimento foi iniciado em 2006 e em Junho de 2008 foi disponibilizada a primeira versão para inserção de dados (54). Este registo inclui doentes com AR, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistémico e diversas outras doenças reumáticas (55).

O objectivo final do Reuma.pt consiste em registar todos os doentes em Portugal continental, Madeira e Açores com doenças reumáticas que sejam tratados com medicamentos biológicos, assegurando a monitorização da indicação, eficácia e segurança deste tipo de tratamento. O Reuma.pt também está a registar coortes comparativas de doentes com AR, espondilite anquilosante, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil tratados com fármacos imunomoduladores clássicos (55).

A concepção do Reuma.pt baseou-se nalguns princípios fundamentais, tais como, ser o registo nacional de todos os doentes e doenças reumáticas, servir como um processo clínico electrónico, evitando a duplicação do trabalho médico no registo de dados, fornecer de uma forma simples e rápida dados clínicos aos médicos e centros para responder a questões administrativas e de gestão sobre os doentes reumáticos e as suas terapêuticas, promover o aumento do conhecimento e da investigação em Reumatologia e ser um promotor da melhoria dos cuidados de saúde aos doentes reumáticos (54).

Entre os centros registados no Reuma.pt, encontram-se hospitais universitários e diversos outros centros públicos e privados, representando as áreas da reumatologia e da pediatria. Actualmente existem 37 centros com dados inseridos no Reuma.pt, havendo ainda cinco outros centros que formalizaram o pedido de adesão mas que ainda não iniciaram a introdução de dados (54).

7.2. Evolução

Salienta-se que os indicadores relativos aos totais de centros, doentes e consultas têm vindo consistentemente a crescer. A 31 de Dezembro de 2012, estavam registados no Reuma.pt 7243 doentes e 43532 consultas.

A AR é, de forma acentuada, a doença reumática mais comum entre os doentes inscritos no Reuma.pt. Os dados inseridos sugerem também que, apesar das terapias convencionais serem ainda as mais utilizadas para o tratamento deste tipo de doenças, as terapias biológicas têm tido um crescimento importante (Figura 24). Por outro lado, os doentes com doenças reumáticas tratados com medicamentos biológicos destacam-se em relação ao nº de consultas realizadas (Figura 25), resultado da rigorosa monitorização exigida para doentes submetidos a este tipo de medicamentos.

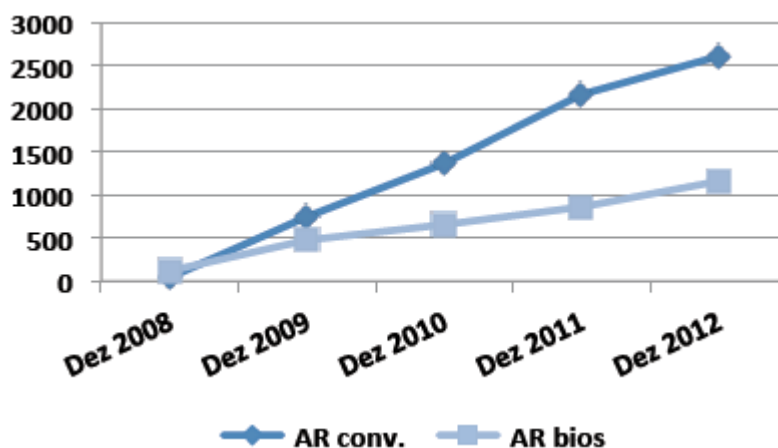


Figura 24 - Evolução anual do nº de doentes com AR por tipo de tratamento (54).

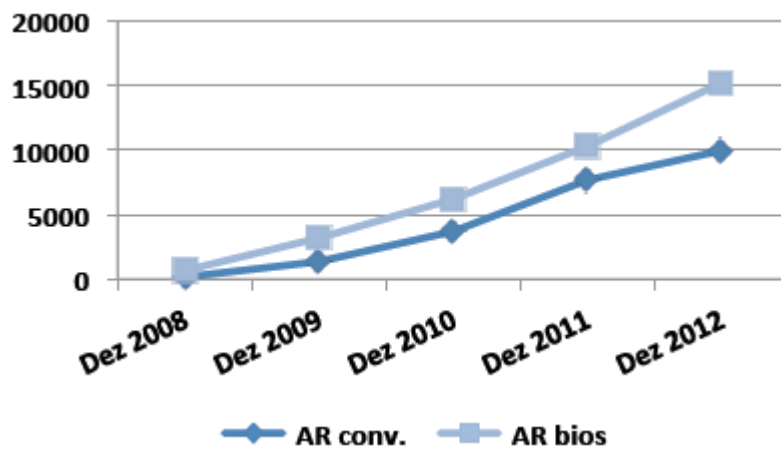


Figura 25 - Evolução anual do nº de consultas da AR por tipo de tratamento (54).

7.3. Caracterização dos Doentes

Mais de metade (52%) dos doentes registados no Reuma.pt têm o diagnóstico de AR. Aproximadamente 71% dos doentes são do sexo feminino e 31% dos doentes estão actualmente medicados com terapêuticas biológicas (54).

O Reuma.pt concluiu também que a idade média no início da doença é de 36 anos e que, na actualidade, a idade média dos doentes é de 51,5 anos (54).

A duração média da doença no início do tratamento com terapêuticas biológicas é superior a 11 anos. Cada doente tem, em média, 6 consultas registadas e o tempo médio decorrido entre a primeira e a última consulta é ligeiramente superior a 2 anos (54).

Das principais co-morbilidades registadas no Reuma.pt, destaca-se a hipertensão arterial (cerca de 25% dos doentes). No entanto, hipercolesterolemia, diabetes, doenças cardiovasculares e neoplasias são co-morbilidades com uma frequência assinalável nestes doentes. Refira-se ainda que se constata um deficiente registo desta informação, pois apenas 3552 doentes (49%) têm dados referentes a co-morbilidades (afirmadas ou negadas) (54).

7.4. Terapêuticas

Para o total geral de doenças reumáticas, em 63% dos doentes foi registada terapêutica com DMARDs convencionais e 43% dos doentes foram medicados com corticóides sistémicos (54).

Dos doentes expostos a corticóides sistémicos, 52% fizeram prednisolona, seguindo-se a prednisona (34%) e o deflazacorte (23%). O MTX foi administrado a cerca de 84% dos doentes que fazem ou fizeram DMARDs convencionais, seguindo-se a hidroxicloroquina (29%) e a sulfasalazina (28%) (54).

Os biológicos foram administrados a cerca de 35% dos doentes registados no Reuma.pt, destacando-se o facto de quase metade dos doentes expostos a este tipo de medicação ter feito etanercept (48%). Seguem-se o adalimumab (33%) e o infliximab (29%). Note-se que estes três medicamentos são inibidores do TNF, o que demonstra que, de facto, os inibidores do TNF são os agentes biológicos de primeira linha e portanto mais utilizados. Na Figura 26, podemos observar o padrão de utilização da terapêutica biológica ao longo do tempo (54).

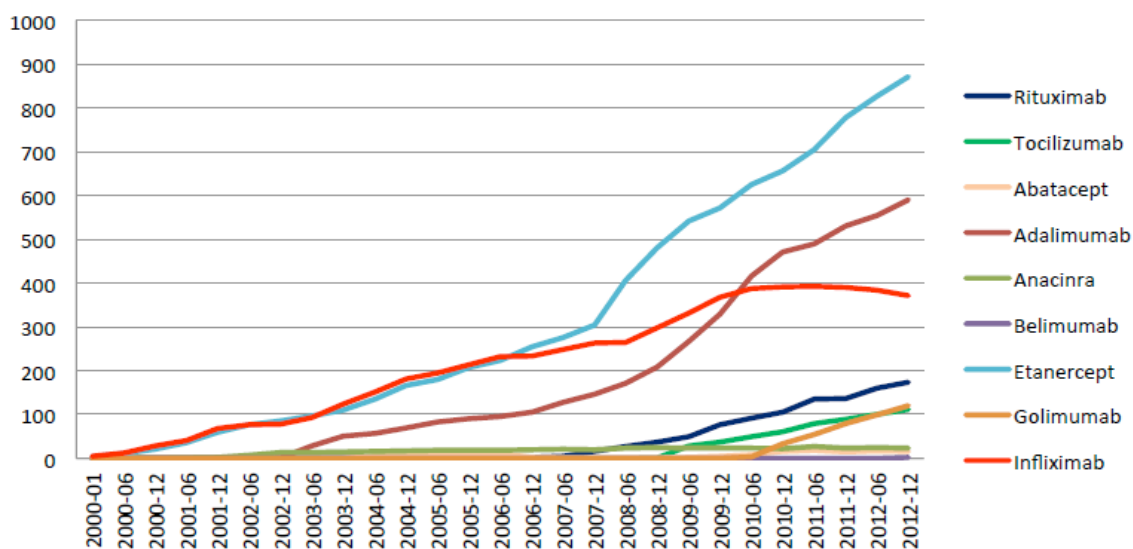


Figura 26 - Evolução do nº de biológicos (54).

Quase 25% dos doentes expostos a biológicos já fizeram mais do que um fármaco biológico, sendo que a maioria destes doentes (72%) apenas trocou uma vez de terapêutica biológica. Segundo os dados obtidos, a ineficácia do medicamento foi a principal razão para a suspensão do tratamento (57% das suspensões). No entanto, destaca-se também o facto de 25% das suspensões terem sido devidas a efeitos adversos (54).

7.5. Segurança

Relativamente à segurança, verifica-se uma assinalável discrepância entre os diversos centros no número de eventos adversos ocorridos, indiciando que, em muitos deles, há

deficiente registo desta informação. Por outro lado, alguns fármacos biológicos, disponíveis mais recentemente, foram inicialmente administrados em regime de ensaio clínico, tendo sido registados no Reuma.pt como efeito adverso do fármaco, todos os eventos ocorridos com o doente, independentemente do grau de associação à terapêutica. Assim sendo, os valores obtidos pelo Reuma.pt devem ser interpretados com as devidas reservas (54).

Relativamente ao grau de associação do fármaco ao efeito adverso foram usadas as seguintes definições (54):

- Definitiva (certa), se o evento adverso é indubitavelmente devido ao fármaco indicado;
- Provável, se o evento adverso tem uma forte relação temporal com o fármaco indicado e é improvável ou significativamente menos provável que se deva a qualquer outra causa;
- Possível, se o evento adverso tem uma forte relação temporal com o fármaco indicado, mas pode dever-se a outras causas menos prováveis ou igualmente prováveis;
- Improvável, se o evento adverso tem pouca ou nenhuma relação temporal com o fármaco indicado e/ou tem outras causas mais prováveis.

Foram registados eventos adversos em 800 doentes (54).

O número de doentes com eventos adversos associados a corticóides foi baixo e deve ser interpretado com precaução (54).

No caso dos DMARDs convencionais, a ciclofosfamida foi o fármaco associado ao maior número de doentes com eventos adversos. Foi também o fármaco relacionado com o maior número de doentes com eventos adversos graves e onde foi mais forte o grau de associação dos eventos adversos ao fármaco. Um outro fármaco que se destaca é o aurotiomalato de sódio (54).

Relativamente aos biológicos, o tocilizumab e o golimumab apresentaram registo de eventos adversos num número superior de doentes. O tocilizumab foi o fármaco com mais doentes com eventos adversos graves registados e o golimumab o fármaco com maior grau de associação dos eventos adversos ao fármaco (54).

Segundo os dados do Reuma.pt, a esmagadora maioria dos eventos adversos registados (87%) não foi considerada grave; registaram-se 4 mortes associadas a eventos adversos. O número de eventos adversos com associação definitiva ao fármaco foi de 9% e, em cerca de 6% dos casos, a associação ao fármaco foi considerada improvável (54).

Dos 1791 eventos adversos registados, os mais frequentes foram as infecções (42%), seguindo-se a patologia gastrointestinal (11%) e as alterações cutâneas e subcutâneas (10%) (54).

O grupo com maior percentagem de eventos adversos classificados como graves foi o dos tumores benignos, malignos e não especificados. No grupo das doenças do sistema imunitário que, entre outras, inclui as reacções anafilácticas, metade dos efeitos adversos registados apresentava associação definitiva aos fármacos (54).

Contabilizando o número de eventos adversos registados, o golimumab e o tocilizumab foram os fármacos com maior número de eventos adversos. É, portanto, um resultado coerente com o resultado observado quando se considerou o número de doentes afectados (54).

A ciclofosfamida é o fármaco com maior número de eventos adversos graves, destacando-se ainda o clorambucilo e o tocilizumab. O golimumab é o fármaco com maior grau de associação aos eventos adversos, seguido da ciclofosfamida (54).

7.6. Tuberculose

No Reuma.pt estão registados 78 doentes com história de tuberculose activa, 12 deles após início de terapêutica biológica (54).

Dos 78 doentes com registo de tuberculose, 23 destes doentes nunca foram medicados com terapêutica biológica; 44 sofreram tuberculose activa nalgum período da sua vida, iniciaram posteriormente terapêutica biológica e um recidivou após início do biológico; os restantes 11 doentes, não tinham registo de tuberculose activa anterior e apresentaram tuberculose activa após início da terapêutica biológica.

Nos 11 doentes com tuberculose activa diagnosticada após início da terapêutica biológica, o diagnóstico da doença reumática era de AR em 7 casos, espondilite anquilosante em 3 e artrite idiopática juvenil num outro caso. Estes doentes efectuavam os seguintes fármacos biológicos: 4 infliximab, 5 adalimumab, 1 etanercept e 1 rituximab. O doente sob rituximab e um dos doentes sob adalimumab retomaram o tratamento com o mesmo fármaco. Dos restantes nove, 5 (2 infliximab e 3 adalimumab) suspenderam definitivamente o tratamento com fármacos biológicos e os outros 4 iniciaram posteriormente o rituximab (54).

Uma das diversas melhorias introduzidas na versão web do Reuma.pt consistiu na alteração do registo da informação de rastreios de tuberculose. É, agora, possível registar

todos os rastreios efectuados pelos doentes, com a indicação dos motivos que conduziram à realização dos mesmos (54).

A principal razão para efectuar rastreio de tuberculose é o início de terapêutica biológica e, como tal, as estatísticas apresentadas no Relatório de Execução de 2012 são, à semelhança dos anos anteriores, relativas preferencialmente ao primeiro rastreio em início de biológico (54).

Os resultados expostos confirmam, de facto, que as terapias biológicas aumentam o risco de tuberculose, o que reforça ainda mais a necessidade da SPR e da SPP unirem esforços e reforçarem as medidas preventivas no que diz respeito à possibilidade de um doente, elegível para o tratamento com agentes biológicos, vir a desenvolver tuberculose.

7.7. Resultados Específicos para a AR

Dos 3767 doentes registados no Reuma.pt com diagnóstico de AR, aproximadamente 82% são do sexo feminino e 18% do sexo masculino. A Figura 27 demonstra a percentagem de doentes com AR por tipo de tratamento (54).

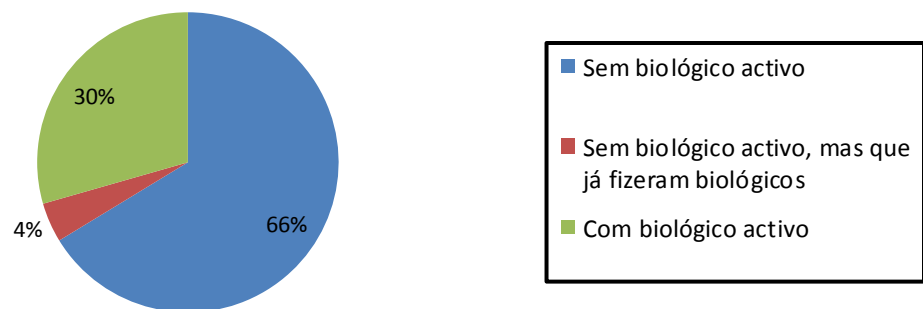


Figura 27 - Percentagem de doentes com AR por tipo de tratamento.

Na Tabela 22 pode-se verificar que os inibidores do TNF, nomeadamente, o etanercept, o adalimumab e o infliximab, são os fármacos biológicos mais utilizados pelos doentes com AR registados no Reuma.pt. Em relação aos fármacos com outros mecanismos de acção, o abatacept e o anacina são nitidamente os fármacos biológicos menos utilizados

e com menor tempo de exposição pelos doentes, existindo portanto uma menor experiência na utilização desses fármacos para o tratamento da AR (54).

Tabela 22 - Caracterização da utilização dos medicamentos biológicos.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Nº total de doentes que fizeram ou fazem o biológico	31	409	25	653	364	178	139	80
Total de anos de exposição	44,4	1305,19	99,24	2183,59	1360,24	381,86	238,18	91,35
Nº total de doentes onde foi usado como 1º biológico	2	303	17	496	317	46	77	69
Nº total de doentes com biológico activo	14	246	7	440	146	139	105	62
Nº total de doentes com biológico activo ≥ 6 meses	14	233	7	403	143	131	96	49
Nº total de doentes com biológico activo ≥ 12 meses	11	217	7	357	137	119	76	36

A: Abatacept, B: Adalimumab, C: Anacinra, D: Etanercept, E: Infliximab, F: Rituximab, G: Tocilizumab, H: Golimumab.

O etanercept foi o biológico com maior número de doentes a registar remissão da doença, definida por DAS28 <2,6 (Tabela 23), por SDAI ≤ 3,3 (Tabela 24) ou por CDAI ≤ 2,8 (Tabela 25), até porque é o biológico de maior utilização no tratamento da AR em comparação com outros biológicos. O tocilizumab, como fármaco não-inibidor do TNF, também obteve resultados interessantes no que diz respeito à remissão da doença (54).

Tabela 23 - Número total de doentes com DAS <2,6.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Total aos 6 meses para doentes com biológico activo	0	20	0	48	11	7	38	7
Total aos 12 meses para doentes com biológico activo	2	24	0	38	15	8	18	5
Total actual para doentes com biológico activo \geq 12 meses	2	49	4	90	17	15	22	9

A: Abatacept, B: Adalimumab, C: Anacinra, D: Etanercept, E: Infliximab, F: Rituximab, G: Tocilizumab, H: Golimumab.

Tabela 24 - Número total de doentes com SDAI \leq 3,3.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Total aos 6 meses para doentes com biológico activo	1	9	0	13	3	3	11	3
Total aos 12 meses para doentes com biológico activo	1	1	0	2	0	0	1	0
Total actual para doentes com biológico activo \geq 12 meses	0	0	0	7	0	2	1	2

A: Abatacept, B: Adalimumab, C: Anacinra, D: Etanercept, E: Infliximab, F: Rituximab, G: Tocilizumab, H: Golimumab.

Tabela 25 - Número total de doentes com CDAI \leq 2,8.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Total aos 6 meses para doentes com biológico activo	1	11	0	16	3	4	13	2
Total aos 12 meses para doentes com biológico activo	1	0	0	3	0	0	2	0
Total actual para doentes com biológico activo \geq 12 meses	0	0	0	7	0	2	1	2

A: Abatacept, B: Adalimumab, C: Anacinra, D: Etanercept, E: Infliximab, F: Rituximab, G: Tocilizumab, H: Golimumab.

Na Tabela 26, podemos verificar que o infliximab é o biológico com maior número de suspensões, sendo a falta de eficácia uma das principais razões para a suspensão de qualquer uma das terapêuticas biológicas (54).

Tabela 26 - Razões de suspensão das terapêuticas biológicas.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Total de suspensões	17	168	18	216	222	41	34	18
Devido a efeito adverso	2	42	2	45	61	5	15	3
Devido a ineficácia	11	92	14	131	128	17	11	15
Devido a outras razões	5	45	3	48	44	19	10	1

A: Abatacept, B: Adalimumab, C: Anacinra, D: Etanercept, E: Infliximab, F: Rituximab, G: Tocilizumab, H: Golimumab.

○ Reuma.pt revela-se um registo bastante interessante pois permite obter dados importantes que permitirão inferir acerca da segurança e eficácia dos medicamentos biológicos em condições de prática clínica. Estes dados juntamente com os dados obtidos em ensaios clínicos são a base para definir o perfil de segurança e de eficácia destes novos medicamentos, nomeadamente no tratamento da AR.

Conclusão

A Artrite Reumatóide é uma doença auto-imune, de causa não totalmente conhecida, associada a uma importante taxa de morbidade e de mortalidade.

Inicialmente o tratamento desta doença passava apenas pelo alívio dos sinais e sintomas característicos da doença. No entanto, graças a toda a investigação básica e clínica efectuada em torno desta doença, foi possível o desenvolvimento de fármacos capazes também de impedir a progressão do dano articular e, assim, melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Os fármacos mais recentes são os fármacos biológicos que se dirigem contra alvos específicos da cascata da inflamação, responsáveis pela perpetuação da resposta inflamatória característica da doença. Estes fármacos demonstraram, em vários ensaios clínicos, uma eficácia superior em relação ao tratamento com placebo e também em relação ao tratamento convencional. Inclusive, o tratamento precoce com recurso a medicamentos biológicos demonstrou ser uma opção com óptimos resultados em doentes com AR precoce e com uma rápida progressão da doença.

Toda a investigação clínica desenvolvida permitiu também concluir que os medicamentos biológicos possuem eficácia superior quando combinados com o tratamento convencional. No entanto, caso isso não seja possível, existem alguns medicamentos biológicos que podem ser usados em monoterapia.

A resposta do doente ao tratamento biológico instaurado deverá ser sempre constantemente monitorizada e para isso é feita uma interpretação de vários parâmetros que em conjunto permitir avaliar a actividade da doença em determinado momento.

Apesar de toda a eficácia demonstrada, estes novos fármacos são considerados como terapêutica de segunda linha, estando associados a eventos adversos importantes, devendo ser usados apenas em doentes com intolerância ou com resposta inadequada ao tratamento convencional e nos quais o medicamento demonstre uma relação benefício/risco favorável. Claramente, a combinação de medicamentos biológicos não é recomendada pois, segundo os estudos clínicos, existe um aumento importante de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves.

Os medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da Artrite Reumatóide são medicamentos bastante dispendiosos pelo que é necessário perceber quais os medicamentos biológicos realmente custo-efectivos no tratamento desta doença. Para tal,

existem já resultados de ensaios clínicos cujo objectivo consistiu em comparar a eficácia e a segurança entre medicamentos biológicos no tratamento da patologia. Um desses ensaios chegou mesmo à conclusão que a monoterapia com o tocilizumab é mais eficaz que a monoterapia com o adalimumab no tratamento da Artrite Reumatóide em doentes para os quais a terapia convencional foi considerada uma terapia inadequada.

Os medicamentos biossimilares poderão revelar-se uma alternativa interessante aos medicamentos biológicos originais, pois serão menos dispendiosos e assim mais acessíveis ao doente. No entanto, os medicamentos biossimilares não são iguais aos medicamentos inovadores e, portanto, a segurança e a eficácia não é igual mas sim similar. Os ensaios clínicos com biossimilares constituem um desafio para os promotores, devendo ter critérios bastante rigorosos de forma a demonstrar uma rigorosa biossimilaridade em termos de segurança e eficácia.

Apesar dos ensaios clínicos assumirem uma enorme importância no sentido de demonstrar a eficácia dos medicamentos biológicos, um aumento da utilização destes medicamentos na prática clínica revela-se fundamental de forma a identificar eventos adversos não identificados anteriormente em ensaios clínicos e a comprovar a segurança a longo prazo destes novos medicamentos. O Reuma.pt é um registo com dados importantes que complementa os dados de segurança e de eficácia obtidos em ensaios clínicos, permitindo um conhecimento cada vez mais sustentado destes novos medicamentos que vieram revolucionar o tratamento da AR.

Bibliografia

1. **MCPHEE, Stephen J. e GANONG, William F.** *Fisiopatologia da Doença: Uma Introdução à Medicina Clínica*. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007. pp. 586-588.
2. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** Doenças: Artrite Reumatóide - O que é? *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*. [Acedido a 4 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>.
3. **CABRAL, João Eurico.** Artrite Reumatóide: diagnosticar precocemente com o objectivo de induzir a remissão clínica. *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*.
4. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** Doenças: Artrite Reumatóide - Qual é a causa? *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*. [Acedido a 4 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas?item=1&topic=8>.
5. **AGARWAL, Sandeep K.** Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An Update for Managed Care Professionals. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. Novembro/Dezembro de 2011, Vol. 17, pp. S14-S17.
6. Artrite Reumatóide. [Acedido a 9 de Abril de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g9_metotrexato/artrite_reumatoide.html.
7. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** Doenças: Artrite Reumatóide - Quais são os sintomas comuns? *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*. [Acedido a 4 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas?item=1&topic=9>.
8. **FARHEEN, Kiran e AGARWAL, Sandeep K.** Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. Novembro/Dezembro de 2011, Vol. 17, pp. S9-S12.
9. **ROXO, Ana Sofia.** Critérios de Diagnóstico e de Classificação. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2011, p. 25.
10. **ALETAHA, Daniel, et al.** ACR/EULAR Classification Criteria for RA. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Setembro de 2010, Vol. 62, pp. 2569-2581.
11. **PINHEIRO, Geraldo da Rocha Castelar.** Instrumentos de Medida da Atividade da Artrite Reumatóide – Por que e como Empregá-los. *Revista Brasileira de Reumatologia*. Setembro/Outubro de 2007, Vol. 47, pp. 362-365.
12. **FELSON, David T., et al.** ACR/EULAR Provisional Definition of RA Remission. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Março de 2011, Vol. 63, pp. 573-586.
13. **ORY, P A.** Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003, Vol. 62, pp. 597-604.
14. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** Doenças: Artrite Reumatóide - Como se trata? *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*. [Acedido a 4 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas?item=1&topic=23>.

15. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Remicade: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
16. **TRACEY, Daniel, et al.** Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. Fevereiro de 2008, Vol. 117, pp. 244-279.
17. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Remicade: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2012. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf.
18. **BREEDVELD, F C, et al.** Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Vol. 63, pp. 149-155.
19. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Enbrel: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
20. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Enbrel: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2012. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf.
21. **GENOVESE, Mark C., et al.** Etanercept Versus Methotrexate in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Two-Year Radiographic and Clinical Outcomes. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Junho de 2002, Vol. 46, pp. 1443-1450.
22. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Humira: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
23. **MEASE, Philip J.** Adalimumab in the treatment of arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007, Vol. 3, pp. 133-148.
24. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Humira: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2013. [Acedido a 20 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf.
25. **BREEDVELD, Ferdinand C., et al.** The PREMIER Study: Adalimumab Plus MTX Treatment of RA. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Janeiro de 2006, Vol. 54, pp. 26-37.
26. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Simponi: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf.
27. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Simponi: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2011. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf.

28. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. Cimzia: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf.

29. **GOEL, Niti e STEPHENS, Sue**. Certolizumab pegol. *mAbs*. Março/Abril de 2010, Vol. 2, pp. 137-147.

30. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. Cimzia: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2012. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf.

31. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. MabThera: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.

32. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. MabThera: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2010. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf.

33. **WOODRICK, Robert S. e RUDERMAN, Eric M.** Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. Novembro de 2011, Vol. 7, pp. 639-652.

34. **COHEN, Stanley B., et al.** Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Setembro de 2006, Vol. 54, pp. 2793-2806.

35. **EMERY, Paul, et al.** The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Maio de 2006, Vol. 54, pp. 1390-1400.

36. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. Kineret: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf.

37. **BRESNIHAN, B.** Anakinra as a new therapeutic option in rheumatoid arthritis: Clinical results and perspectives. *Clin Exp Rheumatol*. 2002, Vol. 20, pp. S32-S34.

38. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. Kineret: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2008. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000363/WC500042440.pdf.

39. **FLEISCHMANN, R., STERN, R. e IGBAL, I.** Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. Agosto de 2004, Vol. 4, pp. 1333-44.

40. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Orenca: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf.
41. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Orenca: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2012. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000701/WC500048936.pdf.
42. **VITAL, Edward M e EMERY, Paul.** Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006, Vol. 2, pp. 365-375.
43. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** RoActemra: EPAR - Summary for the public. *European Medicines Agency*. 2013. [Acedido a 20 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf.
44. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** RoActemra: EPAR - Product Information. *European Medicines Agency*. [Acedido a 15 de Janeiro de 2013]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf.
45. **ROCHE.** Tocilizumab. *Roche*. [Acedido a 17 de Março de 2013]. Disponível na Internet: http://www.roactemra.com/portal/roactemra/tocilizumab_phase_3_clinical_trials.
46. **TESSER, John R. P.** Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology - Hotline*. 3 de Fevereiro de 2010.
47. **FONSECA, João Eurico, et al.** Portuguese Guidelines for the use of Biological Agents in Rheumatoid Arthritis - October 2011 Update. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2011, Vol. 36, pp. 385-388.
48. **DAVIS, Jennifer.** Pitting Biologics Against Each Other. *Arthritis Today*. 14 de Dezembro de 2012.
49. **WEINBLATT, Michael E., et al.** Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Janeiro de 2013, Vol. 65, pp. 28-38.
50. **EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM .** Tocilizumab is more effective than adalimumab at reducing signs and symptoms of rheumatoid arthritis. *Medical Xpress*. [Online] 6 de Junho de 2012. [Acedido a 4 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://medicalxpress.com/news/2012-06-tocilizumab-effective-adalimumab-symptoms-rheumatoid.html#jCp>.
51. **KRIECKAERT, CL, et al.** Comparison of long-term clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arthritis Rheum*. Dezembro de 2012, Vol. 64, pp. 3850-5.
52. **INFARMED.** Medicamento Uso Humano. *infarmed*. [Acedido a 14 de maio de 2013]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO#I2.

53. **YOO, Dae Hyun, et al.** The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013, Vol. 0, pp. 1-8.
54. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** Relatório de Execução. *Reuma.pt.* Dezembro de 2012, pp. 1-115.
55. **SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA.** *Reuma.pt. Reuma.pt.* 2013. [Acedido a 17 de Abril de 2013]. Disponível na Internet: http://www.reuma.pt/reuma_pt.html.