

SUSANA CRISTINA OLIVEIRA FRANÇA

**ARTRITE REUMATÓIDE:
TERAPÊUTICA ATUAL E PERSPETIVAS FUTURAS**

Orientadora: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2018

SUSANA CRISTINA OLIVEIRA FRANÇA

**ARTRITE REUMATÓIDE:
TERAPÊUTICA ATUAL E PERSPETIVAS FUTURAS**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 23 de Julho de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 187/2018, de 10 de Maio de 2018, com a seguinte composição:

Presidente:

Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Professor Doutor João Guilherme Costa

Orientadora:

Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

Vogais:

Professora Ana Mirco (Especialista ULHT)

Professora Maria Dulce Santos (Especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2018

Determinação, coragem e auto confiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

- Dalai Lama

Agradecimentos

Diversas pessoas colaboraram para que este trabalho pudesse ser realizado. Gostaria, por este facto, de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar, aos meus pais, pela sólida formação dada até à minha juventude, que me proporcionou a continuidade nos estudos até à chegada a este mestrado.

Aos meus avós, por todo o seu amor, carinho, admiração, e pela presença incansável com que me apoiaram ao longo de todos estes anos.

Gostaria de agradecer especialmente à minha orientadora, **Professora Doutora Ana Sofia Fernandes**, por ser a minha grande guia, responsável direta pela missão que agora se cumpre. As indicações, as dicas, as correções demonstram a relação entre orientadora-orientando. Tudo isto compôs uma somatória fundamental não só para a construção do pensamento que se traduz nas páginas deste longo texto hoje entregue, mas como para a maturidade de toda uma vida a seguir: antes de tudo, este momento é dedicado a esta grande professora com carinho.

Seria injusto, não agradecer também a todos os docentes do Mestrado, que tiveram a honra de poder partilhar os seus conhecimentos, durante as disciplinas que cursámos, nos seminários e palestras que assistimos.

À **Doutora Lídia Almeida**, que orientou o meu estágio no Hospital dos SAMS em Lisboa, pela atitude aberta, cujos conhecimentos transmitidos e total disponibilidade, foram notáveis. A sua flexibilidade ilimitada, a sua forma exigente, crítica e criativa de argumentar as ideias apresentadas, facilitaram o alcance dos objetivos propostos nesta tese. A toda a equipa agradeço a maneira como se disponibilizaram no auxílio dos trabalhos.

À **Doutora Ana Gomes**, pela sua orientação no meu estágio na Farmácia Silveira no Fórum Sintra, total apoio, disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões e críticas, colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização dos trabalhos propostos. Gratifico toda a equipa da Farmácia Comunitária, pelo companheirismo, força e apoio demonstrados.

É preciso salientar que todos os colegas de curso foram fundamentais para a elaboração desta pesquisa, no convívio em sala de aula, nos grupos de estudo, nos debates, conversas e calorosas discussões, em suma, dentro do quotidiano da vida académica.

Aos meus amigos que nunca estiveram ausentes, gratulo a amizade e o carinho que sempre me disponibilizaram.

Por último agradeço a Deus, por estar sempre comigo, guiando-me, iluminando cada passo e abençoando-me. Por me dar a fé e a força necessária para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir.

Resumo

A Artrite Reumatóide é uma doença auto-imune inflamatória crónica sistémica que afeta principalmente as articulações. A longo prazo, leva ao aparecimento de consequências como a destruição articular progressiva e de, comorbilidades, podendo também ser mortal.

Tendo em consideração o grande impacto a nível social e económico, é importante efetuar o diagnóstico precoce, aumentando a probabilidade de melhora clínica e de remissão.

Apesar do progresso nos últimos anos das opções terapêuticas, esta doença continua a afetar uma grande parte da população mundial. A compreensão dos fatores desencadeantes e da evolução da inflamação são importantes para o desenvolvimento de novos tratamentos.

As terapêuticas atuais para a AR dividem-se em quatro categorias: anti-inflamatórios não esteróides, glucocorticóides, fármacos modificadores de evolução da doença reumatisal biológicos e não biológicos clássicos. Os agentes biológicos são a mais recente opção de tratamento com resposta favorável a doentes com AR moderada a grave.

Atualmente, estão a ser desenvolvidos novos compostos para a terapia da AR. O desenvolvimento no âmbito da investigação de novos medicamentos é de extrema importância nomeadamente a doentes refratários aos medicamentos biológicos que existem disponíveis.

Os monócitos, leucócitos, macrófagos, células e fibroblastos sinoviais constituem possíveis alvos para intervenção imunológica, inclusivamente para aplicação intra-articular de medicamentos biológicos.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; AINE; Glucocorticóides; DMARD não biológicos clássicos; DMARD biológicos; Terapêuticas emergentes; Imunoterapia

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory autoimmune disease that mainly affects the joints. In the long term, it leads to consequences such as progressive joint destruction, commorbidities, and also death.

Given the great social and economic impact, it is important to make early diagnosis, increasing the probability of clinical improvement and remission.

Despite the progress in the last years of therapeutic options, this disease continues to affect a large part of the world's population. Understanding the triggering factors and the evolution of inflammation are important for the development of new treatments.

The current therapies for RA are divided into four categories: non-steroidal anti-inflammatory medicines, glucocorticoids, biologic and non-biologic classic rheumatic disease evolution modifiers. Biologic agents are the latest treatment option with favorable response to patients with moderate to severe RA.

Currently, new compounds are being developed for the treatment of RA. The research of new medicines is extremely important especially to patients who are refractory to biological medicines that are available.

Monocytes, leukocytes, macrophages, cells and synovial fibroblasts are possible targets for immunological intervention, including for intra-articular application of biological medicines.

Keywords: Rheumatoid arthritis; NSAID; Non-biologic DMARD; Biologic DMARD; Glucocorticoids; Emerging therapies; Immunotherapy

Abreviaturas

ACPA: anticorpos anti-péptidos citrulinados cíclicos

ACR: Colégio Americano de Reumatologia

AINE: Anti-inflamatórios não-esteróides

anti-CarP: Proteínas anti-carbamiladas

AP-1: proteína ativadora 1

AR: Artrite Reumatóide

BiP: Proteína de ligação anti-imunoglobulina

BITE: anticorpo *Engager* biespecífico de células T

BP: pressão sanguínea

CAA: célula apresentadora de antigénio

CCP: anticorpos anti-citrulina

CORM: moléculas de libertação de monóxido de carbono

COX: ciclooxigenase

cPLA2: isoformas celulares da fosfolipase A2

CrCl: clearance da creatinina

CSF: fator estimulador de colónia

CTLA4: *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

DMARD: fármacos modificadores de evolução da doença reumatismal

ECF: fator quimiotático do eosinófilo

EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo

FBC: contagem total de sangue

FLS: fibroblastos

FR: fator reumatóide

GAG: glicosaminoglicano

GC: Glucocorticóides

GI: gastrointestinal

GPI: anticorpos anti-glicose-6-fostato isomerase

H₂S: sulfureto de hidrogénio

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

hnRNP: Anti-Ra33/Ribonucleoproteína nuclear heterogénea

ICAM-1: molécula 1 de adesão intercelular

IL-1 RacP: proteína acessória do recetor de IL-1

IM: intramuscular

I-Treg: células T reguladoras induzidas

JAK: janus quinase

JNK: cinase JUN amino-terminal

LFA: antigénio associado à função leucocitária

LFT: testes de função hepática

M6P: manose-6-fostato

MAC-1: antigénio macrófago 1

MAPK: proteínas cinases ativadas por mitogénio

MHC: complexo principal de histocompatibilidade

MMP: metaloproteinases

MTX: Metotrexato

NCF: fator quimiotático do neutrófilo

NET: armadilhas extracelulares de neutrófilos

NF-κB: fator nuclear kappa B

NO: monóxido de azoto

NOS: monóxido de azoto sintetase

N-Treg: células T reguladoras naturais

PAD: anti-peptidil arginina desaminase

PAF: fator de ativação plaquetária

PAMP: padrões moleculares associados a patogénios

PCR: Proteína C Reativa

PECAM-1: molécula 1 de adesão celular endotelial à plaqueta

PGE2: prostaglandina E2

PI3K: fosfatidilinositol-3-cinase

PLA2: fosfolipase A2

RANK: recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL: ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B

sPLA2: isoformas secretoras da fosfolipase A2

TCZ: Tocilizumab

TGF- β : fator de transformação do crescimento beta

TNF-R1: recetor do TNF- α do tipo I

TNF-R2: recetor do TNF- α do tipo II

TNF- α : fator de necrose tumoral

TPMT: ensaio da tiopurina metiltransferase

Treg: células T reguladoras

TXA2: tromboxano A2

U&E: ureia e eletrólitos, incluindo creatinina

VCAM-1: molécula 1 de adesão às células vasculares

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR2: recetor do fator de crescimento endotelial vascular 2 quinase

VHS: velocidade de hemossedimentação

VLA-4: antigénio 4 muito tardio

Índice

1. Índice de Figuras	1
2. Índice de Tabelas.....	3
3. Artrite Reumatóide.....	4
3.1. Definição.....	4
3.2. Fisiopatologia.....	4
3.2.1. Influência dos Neutrófilos	7
3.2.2. Influência dos Linfócitos T	10
3.2.3. Influência dos Linfócitos B	12
3.2.4. Influência dos Macrófagos	15
3.2.5. Osteoclastos.....	17
3.3. Evolução	20
3.4. Características Clínicas.....	21
3.4.1. Características Articulares	21
3.4.2. Características Extra-articulares	24
3.5. Epidemiologia.....	25
3.6. Causas	26
3.6.1. Suscetibilidade Genética	26
3.6.2. Resposta Imunológica	29
3.7. Diagnóstico	30
3.7.1. Critérios para o diagnóstico clínico.....	30
3.7.2. Exames laboratoriais	32
4. Tipos de Intervenção Terapêutica	35
4.1. Alterações de hábitos de vida	35
4.1.1. Dieta	35
4.1.2. Exercício.....	36
4.2. Fisioterapia.....	37
4.3. Cirurgia	37
5. Terapêutica Farmacológica	39
5.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE).....	40
5.1.1. Definição	40
5.1.2. Mecanismo de Ação	40

5.1.3. Segurança	42
5.1.4. Novas terapias com AINE.....	42
5.2. Glucocorticóides (GC).....	43
5.2.1. Definição	43
5.2.2. Mecanismo de Ação	44
5.2.3. Segurança	45
5.2.4. Novas terapias com Glucocorticóides	45
5.3. DMARD não biológicos	47
5.3.1. DMARD não biológicos clássicos	47
5.3.2. Novos DMARD não biológicos	50
5.4. DMARDs biológicos	53
5.4.1. DMARD biológicos atuais utilizados na AR	53
5.4.2. Novos DMARD biológicos	59
6. Outras terapias emergentes para a Artrite Reumatóide	68
6.1. Modulação imunológica por células T reguladoras	68
6.1.1. Tratamento de baixa dose de IL-2.....	69
6.1.2. Superagonistas de células T	69
6.2. Anticorpos monoclonais biespecíficos	69
6.3. Células B Reguladoras.....	70
6.4. Terapias dirigidas a células B	71
6.5. Bloqueio das vias de sinalização.....	72
6.6. Bloqueio do proteassoma.....	74
6.7. Segmentação da via Th17	75
6.8. Moléculas de libertação de monóxido de carbono.....	75
7. Conclusão	76
8. Referências Bibliográficas.....	78
Anexo I.....	85

1. Índice de Figuras

Figura 1 - Fisiopatologia e histopatologia da Artrite Reumatóide.....	5
Figura 2 - Destruição progressiva do osso por osteoclastos na AR.....	6
Figura 3 - Progressão do dano articular em AR não tratada.....	7
Figura 4 - Biopsia sinovial efetuada nas primeiras 2 semanas de um caso de AR documentando um infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos.....	8
Figura 5 - Biopsia sinovial efetuada 8 meses depois, no mesmo caso de AR documentando um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário.....	8
Figura 6 - Sinopse da condição patológica e inflamação pela produção de NO.....	9
Figura 7 - Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET).....	10
Figura 8 - Representação esquemática dos eventos moleculares envolvidos na ativação dos linfócitos T na AR.....	11
Figura 9 - Representação esquemática da patogenia da AR.....	12
Figura 10 - Sinais inflamatórios mediados por células inatas que influenciam a função das células B.....	13
Figura 11 - Exemplos representativos de graus progressivos de infiltração de células B sinoviais em espécimes de 4 doentes independentes com AR corada para o marcador de células B CD20.....	13
Figura 12 - Funções e respostas imunes potenciais das células B na AR.....	14
Figura 13 - Interações entre macrófagos e linfócitos numa inflamação crónica.....	16
Figura 14 - Vias de ativação dos macrófagos.....	16
Figura 15 - Células do tecido ósseo.....	17
Figura 16 - Diferenças entre a condição fisiológica vs condição patológica.....	18
Figura 17 - Mecanismos parácrinos que regulam a formação e a função dos osteoclastos.....	19

Figura 18 - Erosão óssea mediada por citocinas na AR.....	20
Figura 19 - Distinção entre uma mão normal e uma mão com AR.....	22
Figura 20 - Esquema de uma mão com AR grave.....	23
Figura 21 - Distinção entre uma coluna cervical normal vs coluna cervical com AR grave.....	23
Figura 22 - Nódulos reumatóides no cotovelo.....	24
Figura 23 - Interações entre fatores intrínsecos e extrínsecos na AR.....	26
Figura 24 - Cronologia da descoberta de vários genes associados à AR.....	27
Figura 25 - Principais processos envolvidos na patogenia da AR.....	28
Figura 26 - Modelo proposto para o início da AR entre indivíduos ACPA-positivos.....	29
Figura 27 - Proposta de algoritmo para o diagnóstico laboratorial da AR.....	34
Figura 28 - Sinopse da intervenção terapêutica na AR.....	39
Figura 29 - Esquema simplificado da formação de autacóides fisiológicos e inflamatórios pela ciclooxigenase.....	41
Figura 30 - Mediadores libertados pelos mastócitos.....	46
Figura 31 - Estrutura do recetor do TNF- α	55
Figura 32 - Alvos dos DMARD biológicos no processo inflamatório.....	58
Figura 33 - Mecanismos de migração dos leucócitos através dos vasos sanguíneos para o local da inflamação.....	63
Figura 34 - Cascatas de transdução de sinal: via MAPK.....	65
Figura 35 - Abordagens terapêuticas atuais e potenciais das células B para a AR.....	72
Figura 36 - Principais eventos regulatórios para inibidores de JAK no tratamento da AR.....	74

2. Índice de Tabelas

Tabela 1 - Autoanticorpos descritos na AR.....	15
Tabela 2 - Quadro-resumo da prevalência da AR em Portugal.....	25
Tabela 3 - Critérios de Classificação da AR do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR 2010).....	31
Tabela 4 - Quadro-resumo dos testes laboratoriais gerais e específicos existentes.....	32
Tabela 5 - Resultados representativos na investigação da AR.....	33
Tabela 6 - Diferenças entre a sensibilidade e especificidade de anticorpos anti-CCP2 e anticorpos anti-FR.....	33
Tabela 7 - DMARD utilizados no tratamento da AR.....	48
Tabela 8 - DMARD biológicos utilizados no tratamento da AR DMARD biológicos utilizados no tratamento da AR e regimes de dose típicos em adultos.....	54
Tabela 9 - Moléculas de adesão leucócito-endotélio.....	63

3. Artrite Reumatóide

3.1. Definição

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune sistémica que afeta grande parte da população mundial. É uma patologia crónica, progressiva, que cursa com remissões e recrudescências. A sua etiologia é ainda pouco clara. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Carateriza-se principalmente pela inflamação do revestimento interno das articulações que se denomina por sinovite simétrica. Na fase inicial da AR existe uma resposta inflamatória aguda que se converte num mecanismo autopropetuido de inflamação e destruição articular crónica. (Tate, 2011)

Esta doença inflamatória apresenta manifestações numa vasta gama de órgãos extra-articulares como a pele, vasos, pulmões e outros órgãos, mas é mais pronunciada nas articulações. É gravemente incapacitante e atinge com maior frequência pequenas articulações como as que se encontram nas mãos e pés. Em pouco tempo, causa a destruição das articulações, provocando dores crónicas e perda de função. Consiste numa doença potencialmente fatal, com uma mortalidade que aumentou para o dobro e uma diminuição média de vida expetativa entre 7 a 10 anos. Os doentes com AR têm uma prevalência elevada de outras doenças graves. As condições predominantes que levam a uma co-morbilidade elevada e até mortalidade incluem infeções, insuficiência renal, doenças cardiovasculares e linfomas. (American College of Rheumatology, 2017; Tate, 2011; Ventades, Laza, Hervella, & De-la-Rúa, 2018)

O tratamento deve ser iniciado com a maior brevidade possível de modo a monitorizar a progressão da erosão articular e diminuir a probabilidade de morbilidade e mortalidade. (Meirinhos, Ramos, Miranda, & Fonseca, 2016)

3.2. Fisiopatologia

A membrana sinovial é um tecido conjuntivo que reveste a cápsula articular, formando uma interface com o líquido sinovial. Na AR, o sistema imunitário possui atividade auto-imune contra a membrana sinovial, provocando uma reação inflamatória denominada sinovite. A

sinovite inflamatória crônica como o próprio nome indica é a inflamação dos tecidos sinoviais, causando sintomas como dor, tumefação e calor na articulação. (van de Sande & Baeten, 2016)

A estrutura articular é invadida e o osso é destruído pelo “pannus”, que contém uma infiltração maciça de células imunes, vasos proliferativos e aumento do número de osteoclastos. (Jung, Kim, Yang, Park, & Ju, 2014)

De seguida, ocorre uma migração e ativação de linfócitos B e macrófagos e a produção de várias citocinas, nomeadamente o fator de necrose tumoral (TNF- α). Esta citocina está relacionada com a inflamação sinovial e desenvolvimento gradual do “pannus” (Figura 1). (Jung et al., 2014)

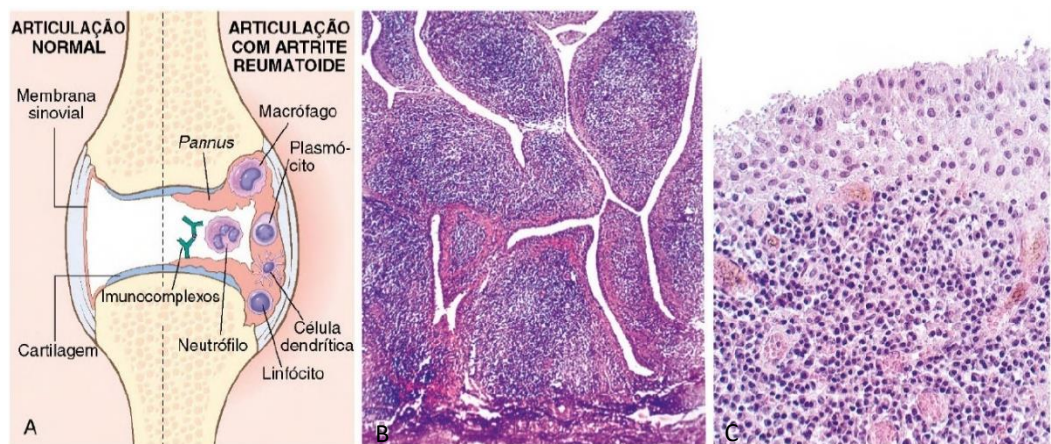


Figura 1 - Fisiopatologia e histopatologia da Artrite Reumatóide. **A**, Lesão articular na AR; **B**, Membrana sinovial (ou sinóvia) demonstrando hiperplasia papilar causada por denso infiltrado inflamatório; **C**, Sinoviócitos hipertrofiados com numerosos linfócitos e plasmócitos subjacentes. (Abbas & Lichtmann, 2013)

À medida que a patologia vai evoluindo, começa a atingir os tecidos adjacentes, originando a deterioração da cartilagem articular e do osso subcondral (Figura 2). (Jung et al., 2014)

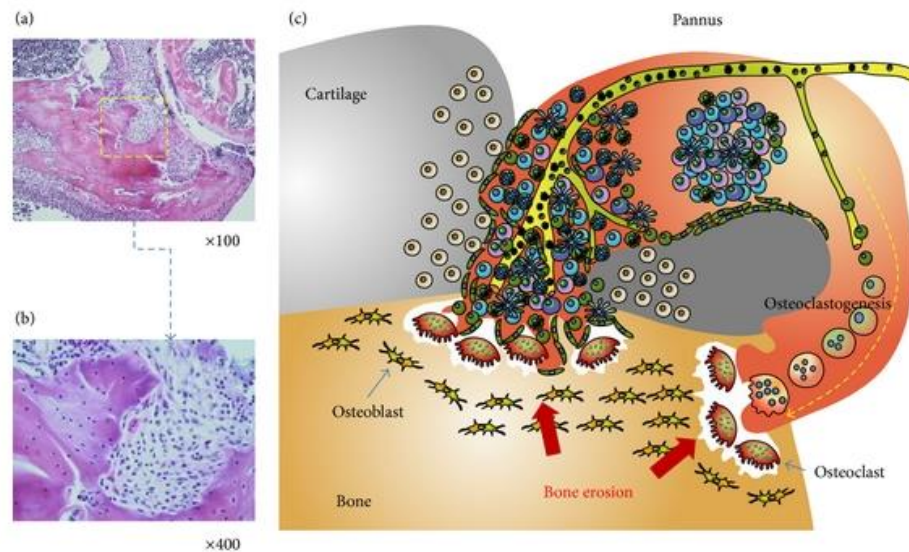


Figura 2 - Destrução progressiva do osso por osteoclastos na AR. **A**, Destrução óssea pelo “pannus”; **B**, Vista ampliada da interface “pannus” - osso: revestimento por osteoclastos maduros. As várias células inflamatórias e estromais compreendem o “pannus”; **C**, Descrição esquemática da estrutura “pannus”-cartilagem-osso. Acumulação de células inflamatórias no “pannus”. De seguida, a angiogénese é acentuada para suporte metabólico. A provisão excessiva de ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) a partir das células acumuladas no “pannus” aumenta a osteoclastogénese. (Jung et al., 2014)

Após a ativação, os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos, que possuem a capacidade de produzir anticorpos. O RF é um dos anticorpos secretados pelos plasmócitos. Consiste num auto-anticorpo da classe IgM que reconhece a porção Fc dos anticorpos IgG, criando complexos imunes. (Jung et al., 2014)

A libertação de quimiocinas atraem neutrófilos que se aglomeram no líquido sinovial, originando um derrame articular, com glicose baixa e predominância de polimorfonucleares. (Jung et al., 2014)

A evolução da patologia é intermitente, com períodos de remissão e exacerbação, contudo mantém o processo contínuo de lesão tecidual, levando à destruição cartilaginosa e erosão óssea, com posterior deformidade articular. Concomitantemente, há atrofia muscular. A progressão grave da doença leva a que a articulação se torne fibrosa, calcificada, rígida e não funcional, apesar de já não gerar dor (Figura 3). (A. Hitchon, 2011; Greene & Harris, 2008)

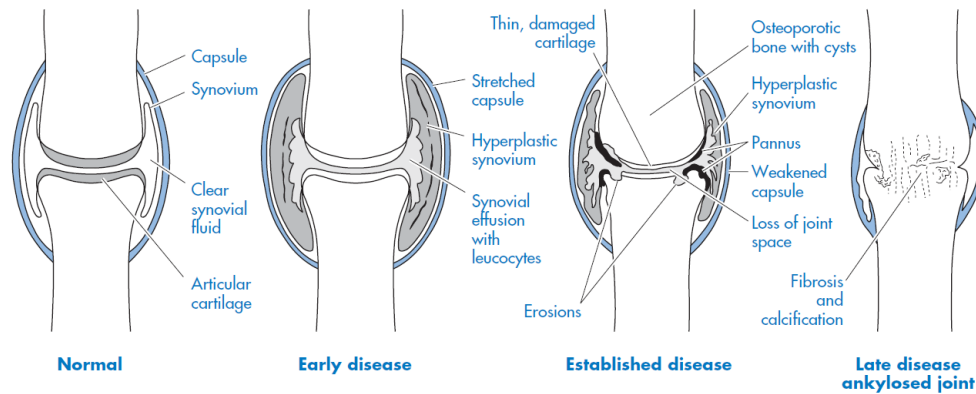


Figura 3 - Progressão do dano articular em AR não tratada. O resultado final numa forma grave é uma articulação rígida, indolor e não funcional. (Greene & Harris, 2008)

A AR é um fator de risco para doenças cardiovasculares e osteoporose. (Horiuchi, Pereira, Kahlow, Silva, & Skare, 2015; Picerno et al., 2015)

3.2.1. Influência dos Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes, constituindo a primeira linha de defesa contra infecções microbianas, desempenhando um papel fundamental na imunidade inata. (Borregaard, 2018; Kaplan, 2012)

Cerca de 90% das células do líquido sinovial são neutrófilos, sendo responsáveis pela produção de interleucinas e enzimas relacionadas com a destruição da articulação. (Wright, Moots, & Edwards, 2014)

Os neutrófilos possuem o maior potencial citotóxico, devido à sua capacidade de libertação de enzimas degenerativas e espécies reativas de oxigénio. Para além disso, contribuem também para as cascatas de citocinas e quimiocinas que acompanham a inflamação e regulam as respostas imunes através das interações célula-célula. (Wright et al., 2014)

A influência dos neutrófilos é desconhecida no início da AR, durante a evolução da doença e/ou nas fases de agudização da artrite. (Sousa, Lopes, Moura, & Weinmann, 2010)

O processo inflamatório inicial é dependente de um processo de formação de complexos imunes - como o anticorpo anti-glicose-6-fostato isomerase (anti-GPI) - e ativação celular, simultaneamente com o recrutamento de neutrófilos em número reduzido. A ativação dos neutrófilos iniciais, que sofrem posteriormente a desgranulação e liberação de interleucinas pró-inflamatórias, origina o aumento e manutenção de neutrófilos, resultando na inflamação inicial (Figuras 4 e 5). (Mourão et al., 2010; Sousa et al., 2010)

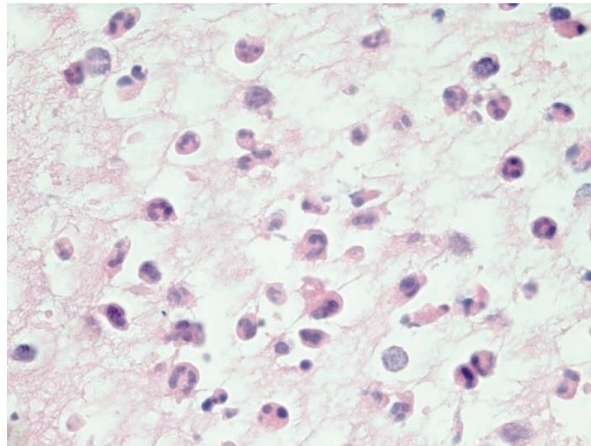


Figura 4 - Biopsia sinovial efetuada nas primeiras 2 semanas de um caso de AR documentando um infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos. Hematoxilina eosina (ampliação 1000x). (J. E. Fonseca et al., 2010)

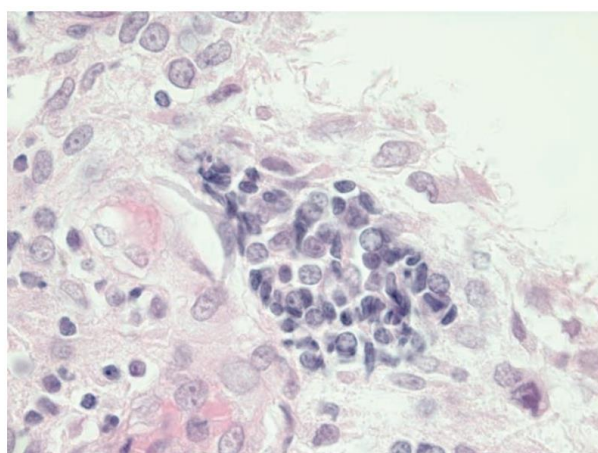


Figura 5 - Biopsia sinovial efetuada 8 meses depois, no mesmo caso de AR documentando um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Hematoxilina eosina (ampliação 1000x). (J. E. Fonseca et al., 2010)

A produção de monóxido de azoto (NO) e a produção de aniões superóxido pelas NADPH oxidases estão implicadas na manutenção da inflamação e destruição articular (Figura 6). (Sousa et al., 2010; Vezza et al., 2016)

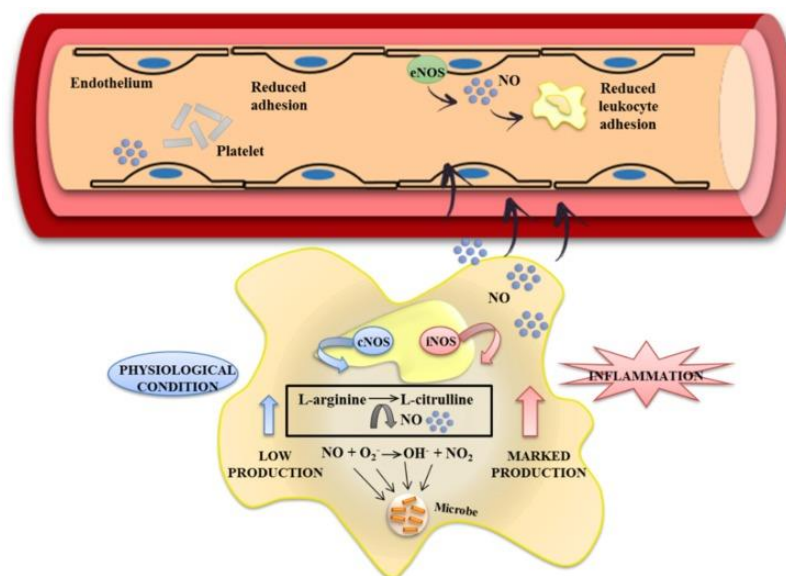


Figura 6 - Sinopse da condição patológica e inflamação pela produção de NO. (Vezza et al., 2016)

O mecanismo de ação das terapêuticas bloqueadoras do TNF- α é verificado na diminuição da atividade do neutrófilo. (Sousa et al., 2010)

O período inicial da AR poderá ter um perfil de ativação celular e molecular diferente da AR estabelecida, em que uma resposta inflamatória aguda converte-se num mecanismo de inflamação e destruição articular crónica. A insuficiência de estudos sobre o papel dos neutrófilos na fase inicial da AR, especificamente no período inicial da doença e sem exposição anterior a terapêutica imunomoduladora, a variabilidade dos métodos usados e as pequenas e heterogêneas amostras de doentes estudados têm inviabilizado uma correta valorização da relevância fisiopatológica dos neutrófilos. (Sousa et al., 2010)

Os neutrófilos podem libertar armadilhas extracelulares (NET) que constituem um mecanismo utilizado pelo sistema imune inato, em resposta a estímulos patológicos, fisiológicos e farmacológicos, para eliminação de microorganismos, em que os neutrófilos expõem o seu conteúdo nuclear complexado com proteínas granulares e citoplasmáticas no

ambiente extracelular (Figura 7). O efeito anti-microbiano das NET consiste na associação da cromatina e enzimas granuladas e fornece também uma fonte de autoantígenos. (Borregaard, 2018; Kaplan, 2012; Wright et al., 2014)

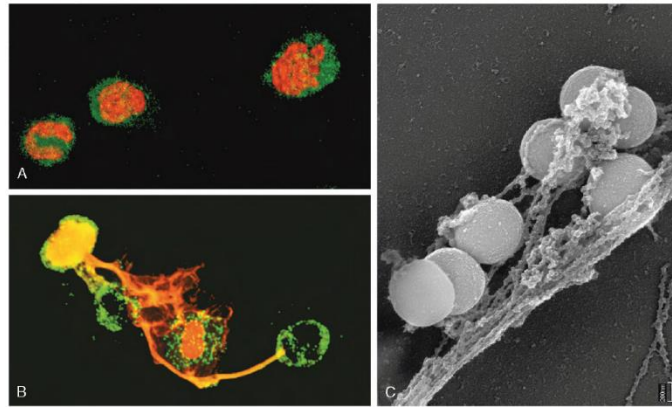


Figura 7 - Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET). **A**, Neutrófilos normais com núcleos corados em vermelho e citoplasmas em verde; **B**, Liberação de material nuclear dos neutrófilos (dois perderam os seus núcleos), formando as armadilhas extracelulares; **C**, Micrografia eletrônica de bactéria (estafilococo) presa nas NET. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Os neutrófilos de doentes com AR apresentam uma maior tendência para formar NET contendo proteínas citrulinadas, e os seus soros contêm autoanticorpos que reconhecem essas proteínas. Assim, além do seu papel citotóxico e imunorregulador na AR, os neutrófilos podem ser a fonte dos autoantígenos que conduzem os processos auto-imunes subjacentes a esta doença. (Wright et al., 2014)

3.2.2. Influência dos Linfócitos T

A ativação dos linfócitos T ocorre a partir de dois eventos moleculares (Figura 8):

- Interação entre o recetor do linfócito T e o antígeno apresentado pela célula apresentadora de antígenos (CAA);
- Coestimulação: abrange a interação entre a molécula de superfície CD28, presente no linfócito T e o dímero CD80/CD86 na superfície da CAA. (Carvalho Jr., Suehiro, Golmia, & Scheinberg, 2009)

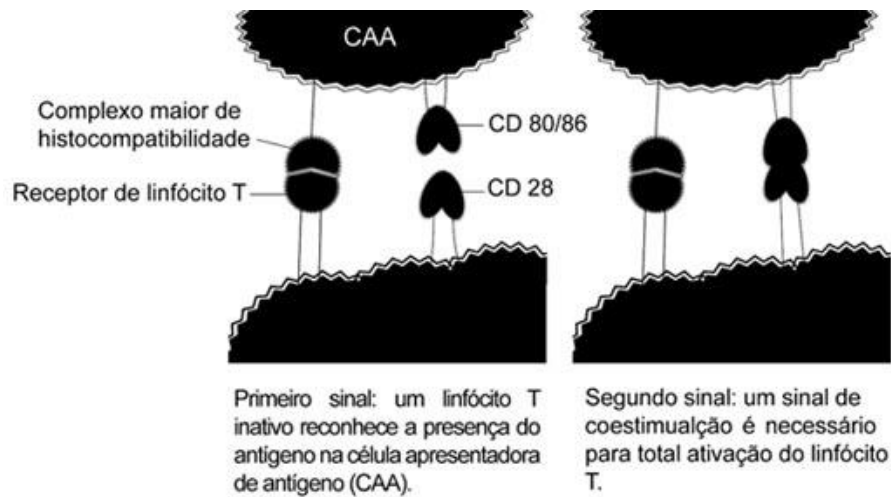


Figura 8 - Representação esquemática dos eventos moleculares envolvidos na ativação dos linfócitos T na AR. (Carvalho Jr. et al., 2009)

Após a sua ativação, os linfócitos T passam a expressar na sua membrana a molécula CTLA4, que se liga a CD80 e CD86 com maior afinidade que CD28, suspendendo a ativação do linfócito T e modulando a resposta imune. (Carvalho Jr. et al., 2009)

A ativação de linfócitos T leva à ativação de macrófagos e de linfócitos B, responsáveis pela formação de várias citocinas incluídas no processo inflamatório articular como o TNF- α e interleucinas (Figura 9). (Carvalho Jr. et al., 2009)

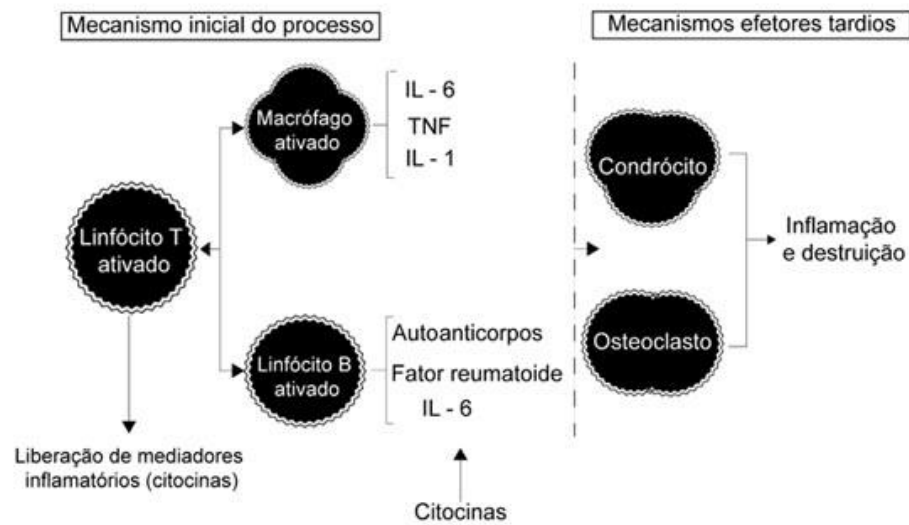


Figura 9 - Representação esquemática da patogênese da AR, salientando os principais tipos de células e as principais citocinas envolvidas no processo inflamatório e de lesão articular. (Carvalho Jr. et al., 2009)

3.2.3. Influência dos Linfócitos B

Os linfócitos B são as principais células relacionadas com a imunidade humoral (Figura 10). (Bugatti, Vitolo, & Caporali, 2014; Quan, Thiele, Tian, & Wang, 2009; Yang, Sau, Lai, Cichon, & Li, 2015)

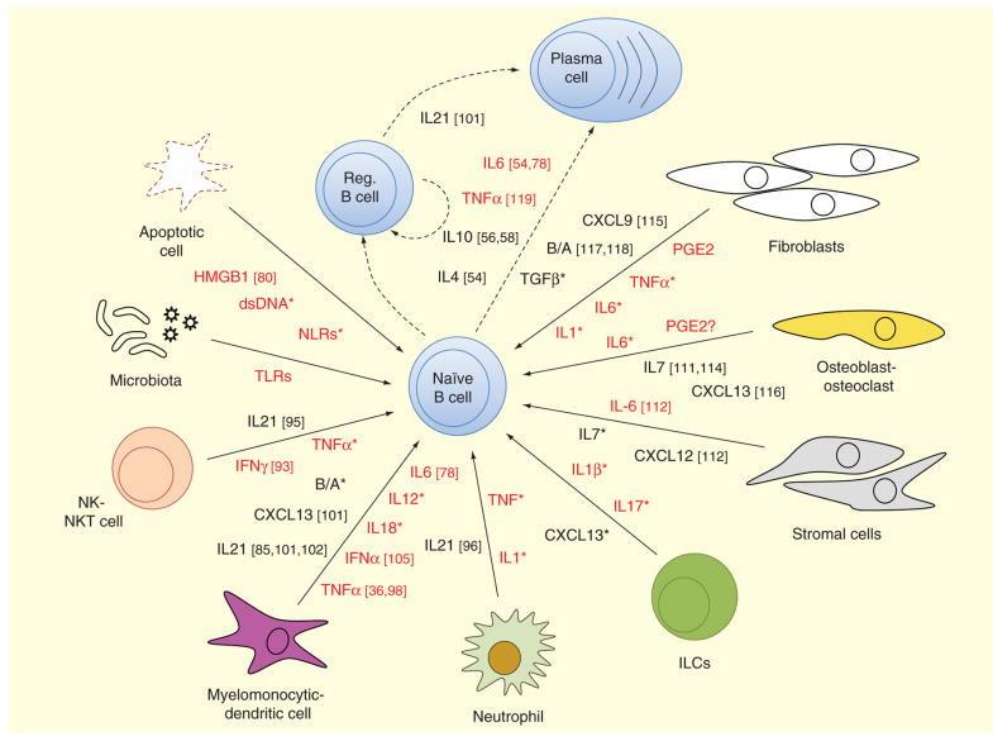


Figura 10 - Sinais inflamatórios mediados por células inatas que influenciam a função das células B. (Yang et al., 2015)

O papel dos linfócitos B no início da evolução da patologia ainda não está totalmente esclarecido. Em comparação com outras doenças inflamatórias articulares, na AR é possível constatar a presença elevada de linfócitos B no líquido sinovial (Figura 11). (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

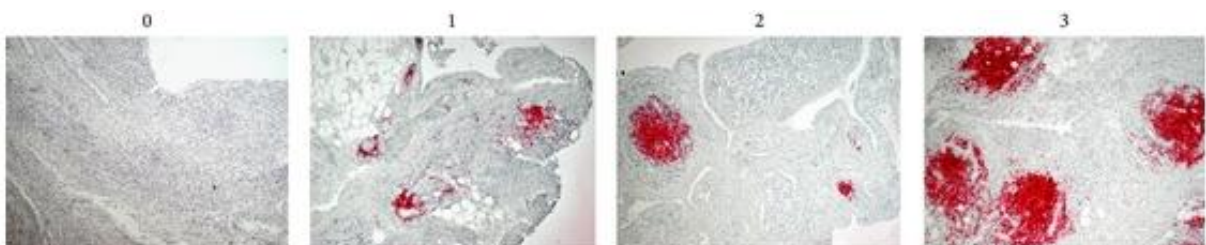


Figura 11 - Exemplos representativos de graus progressivos de infiltração de células B sinoviais em espécimes de 4 doentes independentes com AR corada para o marcador de células B CD20. Ampliação original: 100x. (Bugatti et al., 2014)

Estudos realizados indicam que na membrana sinovial reumatóide existem linfócitos B em menor quantidade do que os linfócitos T. No entanto, comparativamente com outras patologias inflamatórias articulares, a presença destas células é superior. (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

Provavelmente, a função dos linfócitos B na inflamação da membrana sinovial é a apresentação de antígenos aos linfócitos T (Figura 12). (Bugatti et al., 2014)

A importância destes linfócitos na fisiopatologia da AR é evidenciada pelos resultados positivos do tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD20 depletors de linfócitos B. (Bugatti et al., 2014)

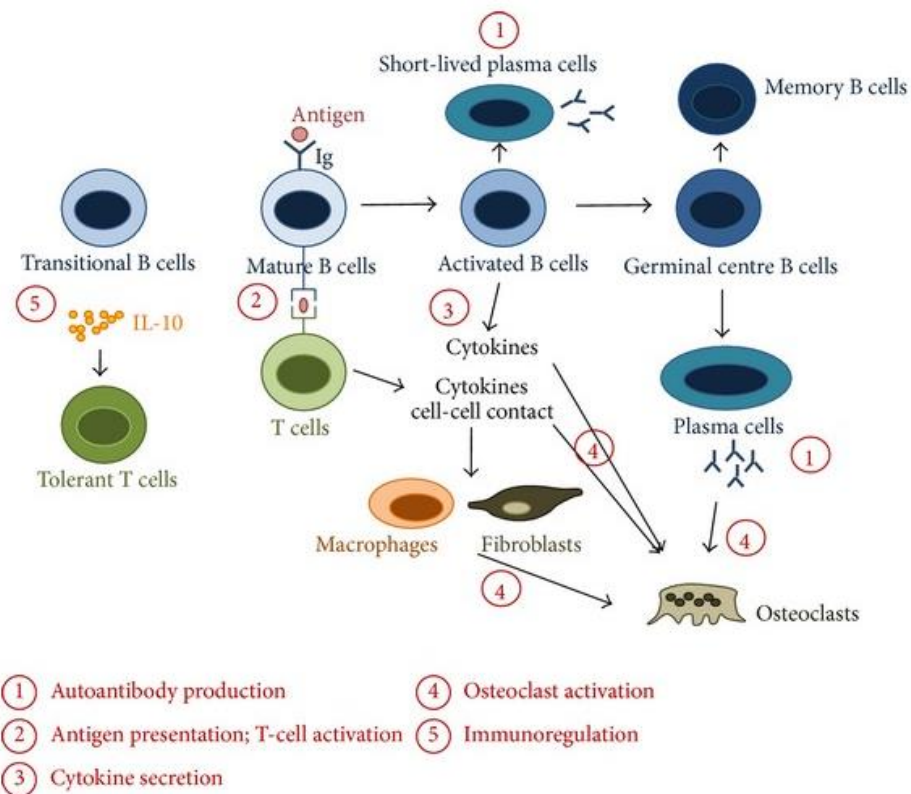


Figura 12 - Funções das células B na AR. (1) A interação entre as células B e T originam a ativação e diferenciação das células plasmáticas, responsáveis pela produção de anticorpos; (2) As células B ativadas fornecem ajuda às células T e induzem a diferenciação de células T efetoras que originam citocinas pró-inflamatórias; (3) As células B também podem afetar outras funções celulares imunes e não imunes através da secreção de citocinas, como a IL-1, a IL-6, o TNF- α e a IL-17A; (4) As citocinas pró-inflamatórias e o RANKL produzido por células B ativadas, células T, macrófagos e fibroblastos sinoviais promovem a diferenciação e ativação de osteoclastos, levando a reabsorção óssea;

(5) As células B também podem ser imunorreguladoras através da provisão de IL-10 e de outros mecanismos ainda por elucidar. (Bugatti et al., 2014; Mizoguchi et al., 2018)

Como referido anteriormente, a AR está relacionada com a formação de autoanticorpos (Tabela 1), existindo imunocomplexos no líquido sinovial e circulantes. Podem assumir a forma de multímeros que podem ativar o complemento e provocar inflamação ou a forma de dímeros de FR IgG que possuem a capacidade de ativação celular. (Sherwood, 2012)

Tabela 1 - Autoanticorpos descritos na AR. (Bugatti et al., 2014)

Fator reumatóide (FR)
Anti-colagénio tipo II
Anti-glucose-6-fostato isomerase (GPI)
Glicoproteína anti-cartilagem humana 39
Anti-Ra33/Ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNP)
Fibrinogénio anti-citrulinado
Vimentina anti-citrulina
α -enolase anti-citrulina
Proteína de ligação anti-immunoglobulina (BiP)
Proteínas anti-carbamiladas (anti-CarP)
Anti-peptidil arginina desaminase (PAD)
Anti-histonas
Anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> - enolase derivada
Anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> - PAD derivada

3.2.4. Influência dos Macrófagos

Os macrófagos possuem um importante papel na apresentação de antígenos aos linfócitos (Figura 13). (Abbas & Lichtmann, 2013)

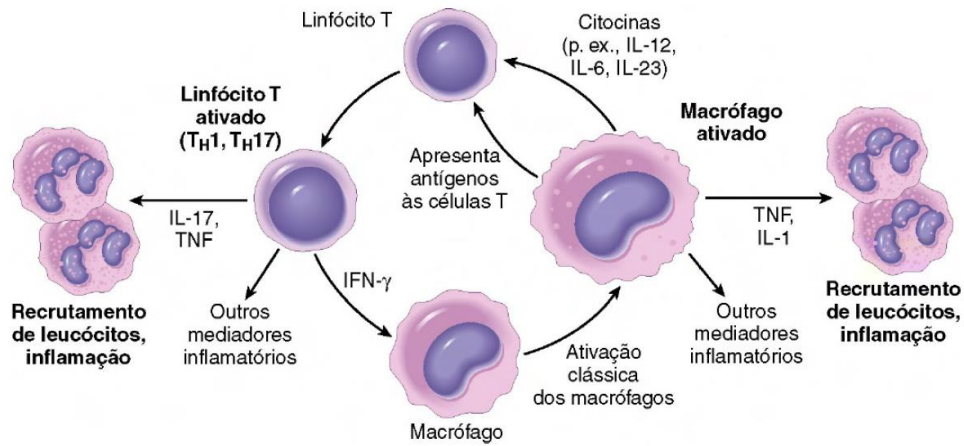


Figura 13 - Interações entre macrófagos e linfócitos numa inflamação crônica. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Os linfócitos e os macrófagos ativados influenciam-se mutuamente. A libertação de mediadores inflamatórios que vão afetar outras células ocorre simultaneamente. A ativação dos macrófagos depende de vários estímulos, como o IFN- γ ou outros fatores solúveis (Figura 14). Após a sua ativação, os macrófagos exibem a expressão de moléculas da classe II do complexo major de histocompatibilidade, quimiocinas, metaloproteínas (MMP), fatores de crescimento (GM-CSF) e interleucinas pró-inflamatórias. (Abbas & Lichtmann, 2013; Kennedy, Fearon, Veale, & Godson, 2011; Kurowska-Stolarska & Alivernini, 2017)

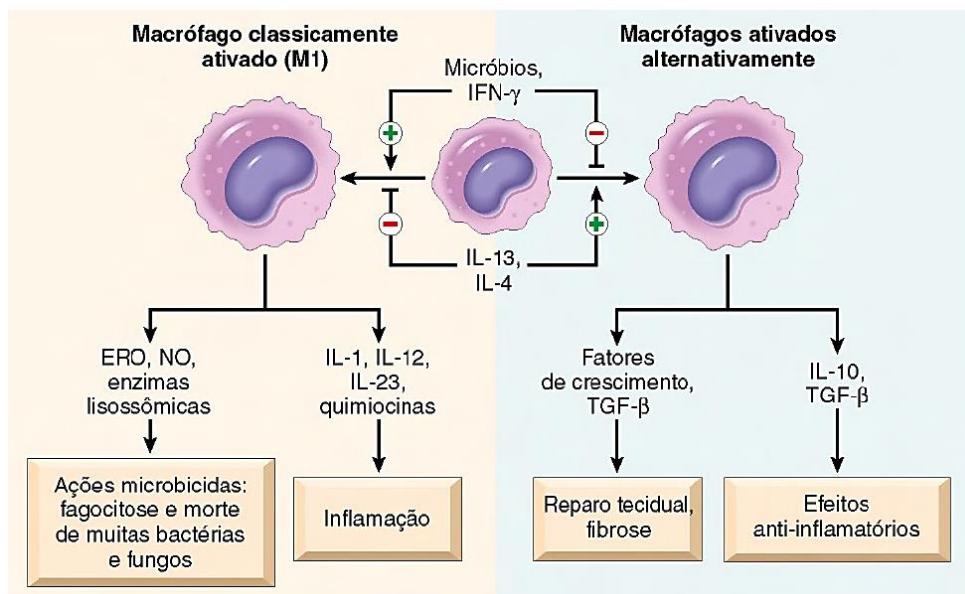


Figura 14 - Vias de ativação dos macrófagos. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Vários estudos indicam a relação entre a infiltração de macrófagos na membrana sinovial e a evolução da patologia. Em diversos casos, foi verificada a presença destas células em elevada quantidade na membrana sinovial de doentes com AR. (Kennedy et al., 2011)

Nos casos de maior gravidade de AR, observou-se a existência de células circulantes com grande capacidade de originar colónias de macrófagos e a estimulação medular da linhagem mielóide. (Kurowska-Stolarska & Alivernini, 2017)

3.2.5. Osteoclastos

A AR é uma patologia caracterizada pela destruição óssea progressiva. Em condições fisiológicas, a remodelação óssea decorre ininterruptamente, como um processo equilibrado entre a formação e erosão óssea. (Jung et al., 2014)

A formação do osso é regulada pelos osteoblastos, enquanto que os osteoclastos são responsáveis pela degradação (Figura 15). Em patologias como a AR, o procedimento normal de remodelação óssea encontra-se alterado, originando osteoclastos não coordenados. (Jung et al., 2014)

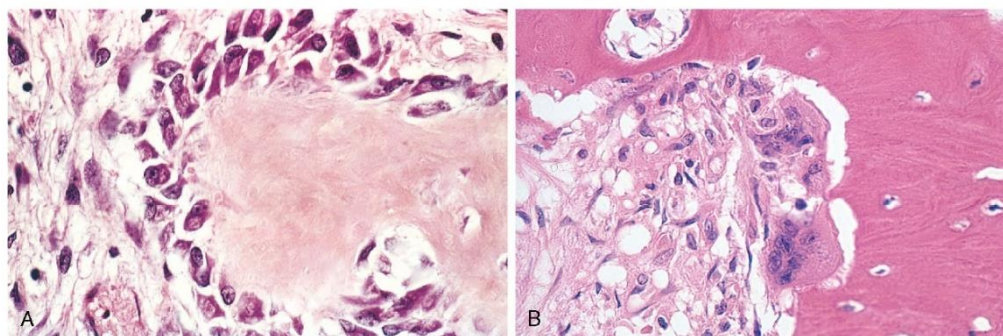


Figura 15 - Células do tecido ósseo. **A**, osteoblastos ativos sintetizando proteínas da matriz óssea. As células fusiformes circunjacentes são células osteoprogenitoras; **B**, Dois osteoclastos reabsorvendo tecido ósseo. Os núcleos azuis menores circundados por um halo claro em meio à matriz óssea densa, rosada e de natureza lamelar são osteócitos com lacunas individuais. (Abbas & Lichtmann, 2013)

O acréscimo de macrófagos no líquido sinovial indica uma estimulação da linhagem mielóide. Nos locais de erosão óssea encontram-se os osteoclastos, que são formados a partir de células precursoras mielóides (monócitos) e de macrófagos. (Klimek et al., 2014)

As interações entre o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e o seu ligando (RANKL) são essenciais na osteoclastogênese. O RANKL em monócitos liga-se ao RANK, iniciando a diferenciação dos osteoclastos. Em condições fisiológicas, a principal fonte do RANKL são os osteoblastos, enquanto que em condições patológicas são os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) e as células imunes (Figura 16). (Jung et al., 2014; Mizoguchi et al., 2018)

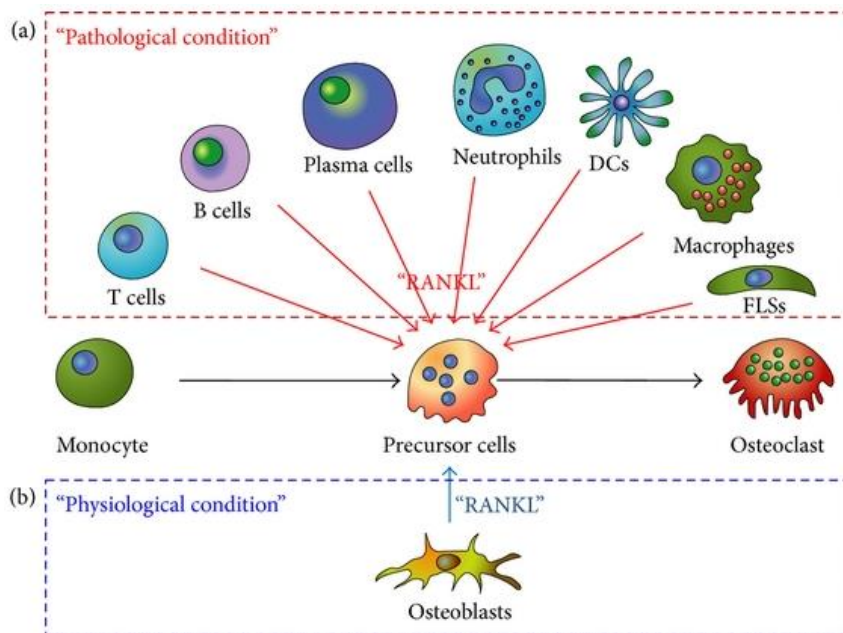


Figura 16 - Diferenças entre a condição fisiológica vs condição patológica. **A**, Os monócitos diferenciam-se em osteoclastos maduros com a ajuda de RANKL. Em condições patológicas, várias células fornecem extraordinariamente RANKL aos monócitos, resultando em osteoclastogênese. Nessa condição, os osteoclastos superam os osteoblastos, interrompendo a homeostase do osso. A erosão óssea ou osteoporose é o principal resultado da homeostase interrompida; **B**, Em condições fisiológicas normais, algumas células, predominantemente os osteoblastos, expressam RANKL. O equilíbrio entre o número de osteoclastos e osteoblastos mantém o normal remodelamento da massa óssea. (Jung et al., 2014)

O RANKL derivado de osteoblastos desempenha um importante papel na formação de osteoclastos em condições fisiológicas. O RANKL originário de osteoblastos liga-se ao RANK em monócitos para efetuar a diferenciação em osteoclastos maduros. Contudo, o RANKL derivado de FLS e as células imunológicas desempenham um papel patogénico na AR. (Jung et al., 2014)

Os osteoclastos derivam das mesmas células-tronco que originam os macrófagos. Os receptores RANK em precursores de osteoclastos ligam-se ao RANKL, sendo expresso por células estromais da medula óssea e osteoblastos. A interação RANK-RANKL com o auxílio do fator estimulador de colónias para macrófagos (M-CSF) orienta a diferenciação de osteoclastos funcionais. As células estromais secretam osteoprotegerina (OPG), que intervém como um recetor atrativo para o RANKL, impedindo a ligação ao recetor RANK em precursores de osteoclastos. A OPG impede a reabsorção óssea, impossibilitando a diferenciação dos osteoclastos (Figura 17). (Abbas & Lichtmann, 2013)

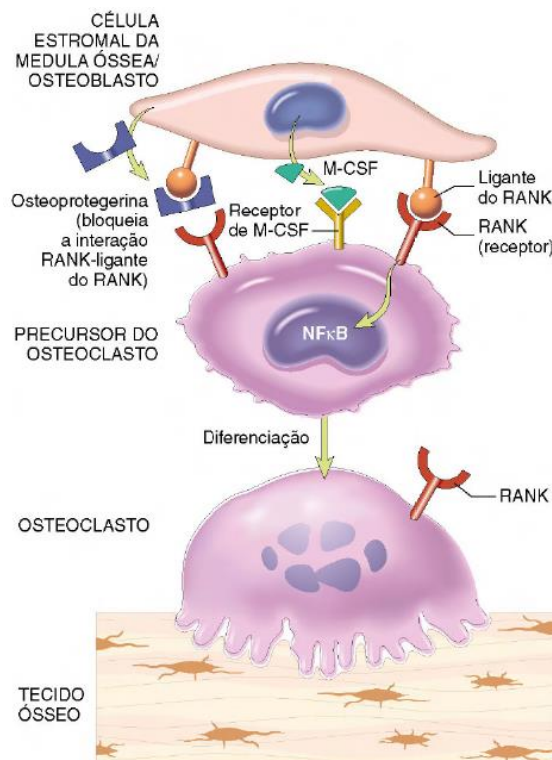


Figura 17 - Mecanismos parácrinos que regulam a formação e a função dos osteoclastos. (Abbas & Lichtmann, 2013)

As citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1, estimulam o osteoblasto para expressar RANKL. O RANKL derivado de FLS aumenta a osteoclastogênese nas articulações (Figura 18). (Jung et al., 2014)

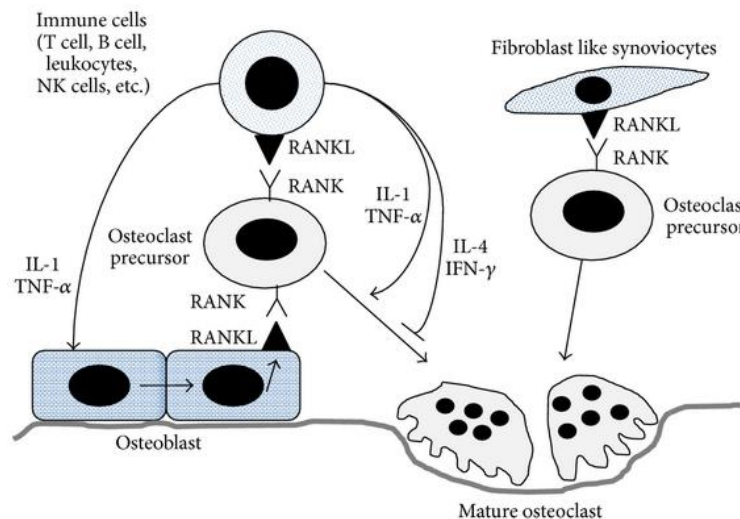


Figura 18 - Erosão óssea mediada por citocinas na AR. RANK: ativador de recetor do fator nuclear kappa B; RANKL: ligando do ativador de recetor do fator nuclear kappa B; FLS: fibroblastos como sinoviócitos; IL-1: Interleucina-1; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. (Jung et al., 2014)

3.3. Evolução

O início da AR é normalmente insidiosa, poliarticular (várias articulações afetadas) e simétrica (as mesmas articulações são geralmente atingidas em ambos os lados do corpo). Pode também ser uma doença aguda ou recorrente, marcada por saúde debilitada e deformidade articular crónica. (J. E. C. da Fonseca, Canhão, & Queiroz, 2013)

As pequenas articulações são as primeiras a ser afetadas, embora numa AR monoarticular com início no joelho ou no pulso ocorre em 20% dos doentes. Nos meses seguintes, é possível existir um mal-estar e fadiga extrema. (Shoenfeld, Cervera, & Gershwin, 2008)

A AR é uma doença que na maioria dos casos evolui por surtos, isto é, alterna períodos de agudização com períodos de acalmia. Raramente desaparece após a instalação, e também é raro que evolua continuamente, ou seja, sem períodos de acalmia. (Queiroz, 2011)

Em menor frequência, o início palindrômico que consiste em episódios agudos que duram geralmente até 48 horas, seguido de remissões e exacerbações afetando outras articulações em intervalos de dias até meses. Cerca de 50% dos doentes que experimentaram este tipo de início sofrerá de AR crónica após um período muito variável, que pode levar anos.

Os piores fatores de prognóstico incluem:

- Poliartrite inadequada com uma elevada taxa de sedimentação dos eritrócitos, proteína c reativa e fator reumatóide;
- Lesões articulares estruturais que levam à incapacidade;
- Sensibilidade genética, indicada pela presença de HLA-DR4, e/ou uma história familiar de AR;
- Falta de educação, baixa condição socioeconómica e trabalho manual pesado.
(Greene & Harris, 2008)

3.4. Caraterísticas Clínicas

3.4.1. Caraterísticas Articulares

Existem diferentes padrões de apresentação clínica da AR. A doença pode apresentar-se como uma artrite poliarticular com envolvimento articular de início gradual, intermitente ou migratória ou com início monoarticular. (Walker & Whittlesea, 2012)

Inicialmente, a maioria dos doentes com AR manifestam as seguintes caraterísticas:

- Poliartrite articular pequena simétrica, com início nas articulações das mãos, pulsos e pés (Figura 19). As articulações tornam-se muito quentes, inchadas, vermelhas e macias e frequentemente são brilhantes;



Figura 19 - Distinção entre uma mão normal e uma mão com AR. **A**, Raio-X de uma mão normal: a articulação apresenta-se nitidamente definida na mão e pulso; **B**, Raio-X de uma mão com AR grave: perda do espaço articular devido à destruição da cartilagem e erosões dos ossos do metacarpo e carpo (pulso). O primeiro metacarpo (polegar) subluxou sob o segundo e há um pequeno desvio do cúbito. (Greene & Harris, 2008)

- Rigidez matinal: no começo pode durar 15 minutos e persistir por 1 hora antes do alívio máximo. À medida que a doença evolui, a rigidez da manhã aumenta, tornando-se prolongada e incapacitante. Todas as articulações podem ser atingidas, principalmente os pulsos e a coluna cervical superior. (Greene & Harris, 2008)

Com a progressão da doença, os doentes apresentam deformidades da mão, resultando em perda de função contínua:

- Subluxação das articulações do metacarpo: as cabeças falângicas proximais resvalam parcialmente sob as cabeças metacarpais;
- Desvio do cúbito: a mão está inclinada lateralmente, longe do polegar (Figura 20-A);
- Deformidade do dedo em botoeira ou colo de cisne devido a danos nos ligamentos articulares (Figura 20-B). (Greene & Harris, 2008)

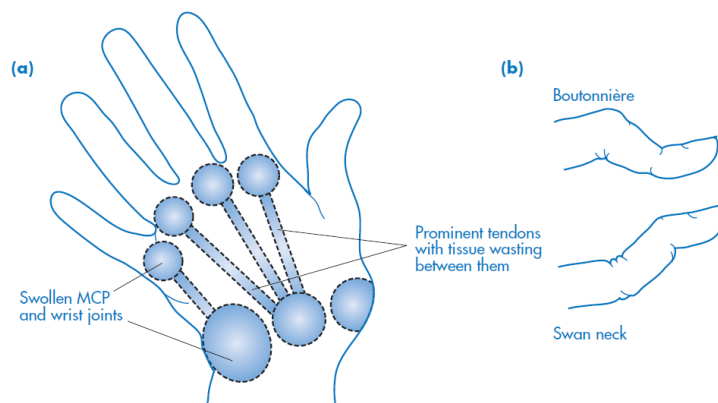


Figura 20 - Esquema de uma mão na AR grave. **A**, A mão mostra o desvio do cúbito e o polegar está subluxado sob a palma da mão; **B**, Tipos de deformidade do dedo: dedos em botoeira ou colo de cisne (Greene & Harris, 2008)

As alterações na coluna cervical superior podem originar instabilidade graves. Os danos nos ligamentos podem levar à subluxação de uma ou mais vértebras, produzindo a formação de dobras e a compressão da medula espinal, levando à redução da mobilidade do pescoço e occipital, assim como dor no ombro, braço ou pescoço e/ou perda sensorial (Figura 21). A alteração ao nível da coluna cervical pode resultar em incapacidade permanente. (Greene & Harris, 2008)

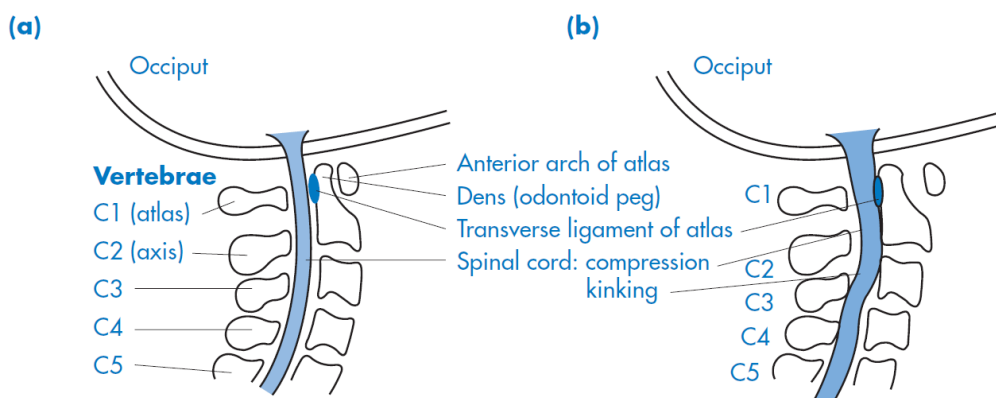


Figura 21 - Distinção entre uma coluna cervical normal vs coluna cervical com AR grave. **A**, Coluna cervical normal: a espinal medula e as vértebras encontram-se numa curva suave; **B**, Coluna cervical com AR grave: o enfraquecimento dos ligamentos possibilitou a subluxação das vértebras para que mantessem uma curva causando torção e compressão da medula espinal. O ligamento transverso

enfraquecido do atlas permitiu que as covas se afastassem do arco anterior do atlas, comprimindo a medula espinal. (Greene & Harris, 2008)

3.4.2. Características Extra-articulares

A presença e a gravidade das características extra-articulares alteram de acordo com a duração e o estadio da AR. Normalmente, manifestam-se após a doença estar instalada. (J. E. C. da Fonseca et al., 2013)

As principais manifestações extra-articulares são:

- Nódulos reumatóides (cerca de 15 a 20% dos casos de AR) (Figura 22);
- Linfadenopatias;
- Pericardite e miocardite;
- Anemia e trombocitose;
- Miosite nodular;
- Neuropatia periférica;
- Vasculite reumatoide (raramente);
- Esclerite e episclerite;
- Pleurite, pneumonite intersticial, fibrose e nódulos pulmonares. (J. E. C. da Fonseca et al., 2013)



Figura 22 - Nódulos reumatóides no cotovelo. (Goeldner, Skare, & Reason, 2011)

3.5. Epidemiologia

A AR é o segundo tipo mais comum de artrite e consiste na principal doença reumática inflamatória mais importante pela sua relevância médica e social. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Estima-se que a AR afete aproximadamente uma em cada mil pessoas e cerca de 1% da população adulta mundial. Esta doença pode surgir em qualquer idade, desde crianças a idosos. (J. E. C. da Fonseca et al., 2013)

A prevalência da AR varia de acordo com as características étnicas da população e pode ocorrer em qualquer parte do mundo. Em crianças desde os 2-15 anos, a patologia denomina-se por Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ). A idade é um parâmetro importante, uma vez que, a prevalência da AR aumenta com a idade, especialmente diagnosticada em jovens adultos e mulheres pós-menopausa. (Tate, 2011)

A partir dos 60 anos, a prevalência é igual entre os géneros. Esta doença é 3 a 4 vezes mais comum no sexo feminino do que no masculino, bem como a sua gravidade. Nas mulheres, a incidência aumenta progressivamente de cerca de 25 anos para um pico entre os 45-75 anos. No homem, é raro aparecer antes dos 30 anos, mas atinge um pico aos 65 anos. Em Portugal, existem cerca de 40.000 doentes diagnosticados, representando cerca de 0,35 e os 0,4% da população (Tabela 2). (J. E. C. da Fonseca et al., 2013)

Tabela 2 - Quadro-resumo da prevalência da AR em Portugal. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Epidemiologia	
População adulta	1%
População Portuguesa	40 000
Ratio Mulher/Homem	3:1
Idade de aparecimento	35-45 anos; > 60 anos

Durante anos, a AR foi considerada uma doença de carácter benigno. No entanto, as consequências na mobilidade física e na capacidade funcional, bem como o contínuo processo inflamatório diminuem a esperança de vida comparativamente com a população global

saudável. Sensivelmente 50% dos doentes com AR ficam incapacitados de trabalhar em 10 anos após o início do decorrer da doença, resultando em efeitos sociais e económicos. (Abbas & Lichtmann, 2013; Tate, 2011)

3.6. Causas

A etiologia é ainda desconhecida mas pode consistir numa infeção transitória ou doença auto-imune que se desenvolve contra o colagénio. A AR pode ter origem multifatorial, existindo também uma predisposição genética. Seja qual for a causa, em última instância parece ser imunológica (Figura 23). (Goeldner et al., 2011)

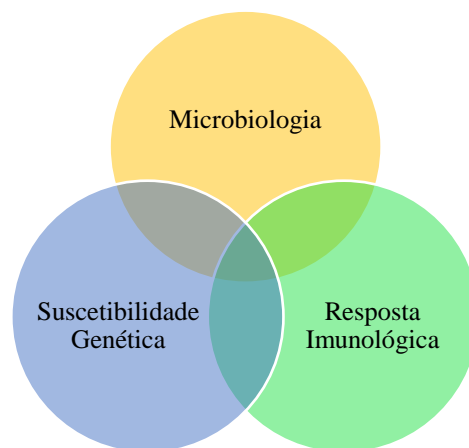


Figura 23 - Interações entre fatores intrínsecos e extrínsecos na AR. (Antunes, 2015)

3.6.1. Suscetibilidade Genética

A evolução da AR e o fenótipo têm sido relacionados com a influência genética. Desse modo, é relevante o conhecimento da componente genética para o desenvolvimento de um tratamento individual direcionado e personalizado (Figura 24). (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

A patogenia da AR pode dever-se a mutações relativamente ao nível:

- Genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC);
- Regiões não MHC. (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

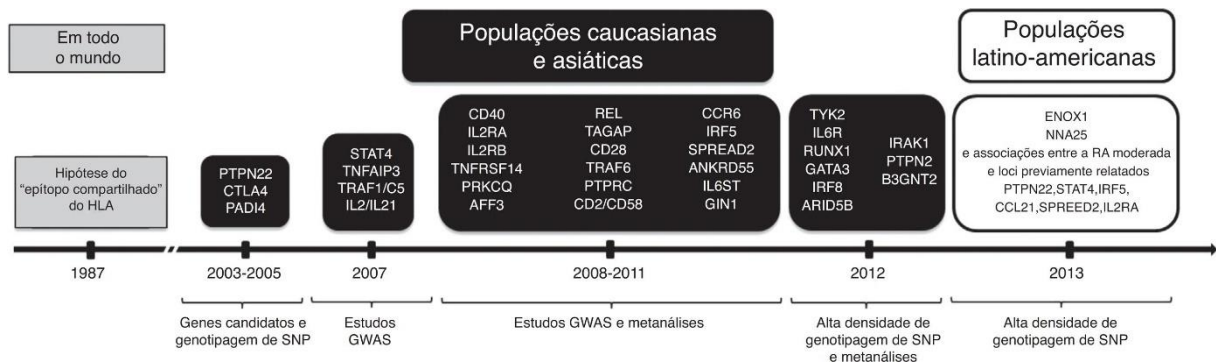


Figura 24 - Cronologia da descoberta de vários genes associados à AR. (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

Presume-se que colaborem múltiplos e diferentes genes, com distintas contribuições à suscetibilidade, além de efeitos genéticos interativos e ambientais que poderiam modular o impacto de risco individual (Figura 25). (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

A imunidade inata pode ser estimulada através da indução de fatores ambientais. A apoptose e/ou necrose poderiam originar a citrulinização de proteínas presentes nos pulmões (Figura 26). Certas proteínas modificadas ligam-se a moléculas de HLA-DR (célula apresentadora de antígeno) nos macrófagos ou células dendríticas, originando níveis altos de anticorpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (ACPA). (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016; Firestein, 2014)

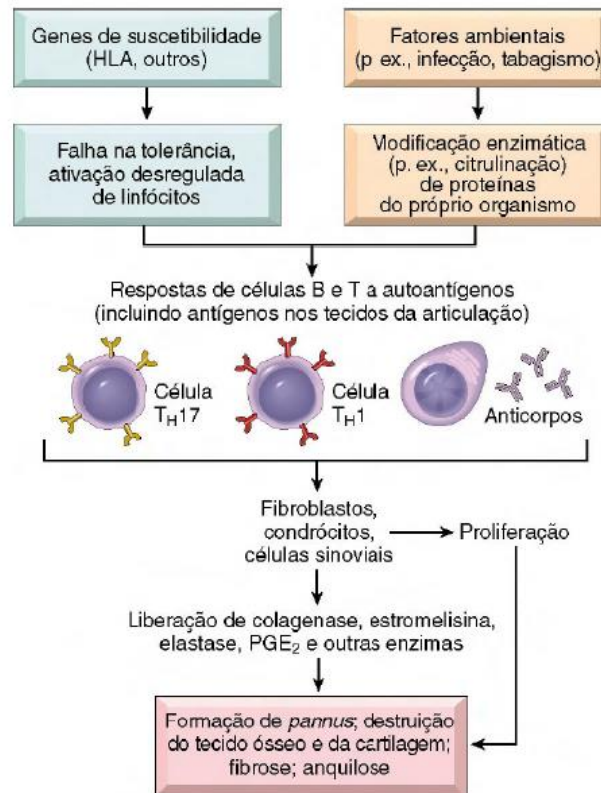


Figura 25 - Principais processos envolvidos na patogênese da AR. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Os genes HLA e genes não HLA têm sido relacionados com o desenvolvimento de ACPA, permitindo fazer a distinção da AR através de serologias distintas: ACPA-positiva e ACPA-negativa. (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016; Firestein, 2014)

A citrulinização de proteínas nas articulações por motivo de trauma, infecções ou exercício poderia originar a criação de um complexo imune entre proteínas modificadas e o ACPA, que ao ligar-se a receptores Fc na superfície de macrófagos sinoviais favorece o processo inflamatório (Figura 26). (A. Hitchon, 2011; Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016; Firestein, 2014)

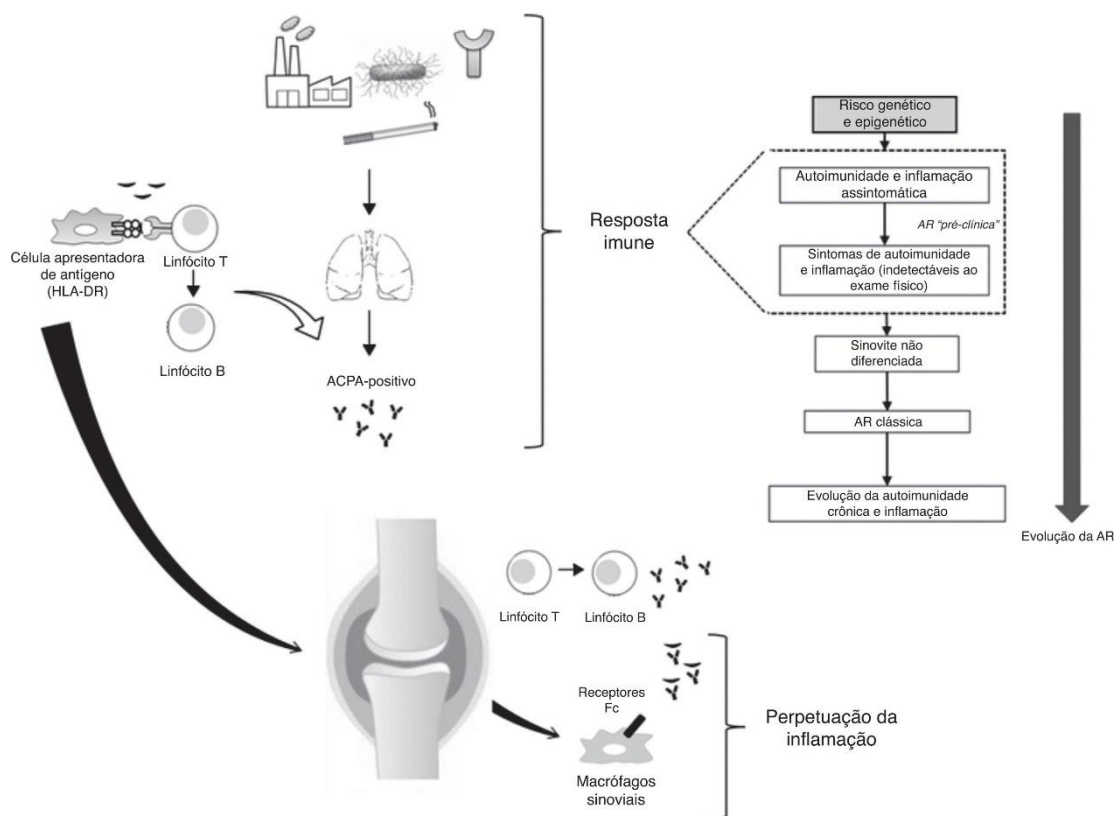


Figura 26 - Modelo proposto para o início da AR entre indivíduos ACPA-positivos (presença de anticorpos anti-péptidos citrulinados cíclicos). (Castro-Santos & Díaz-Peña, 2016)

3.6.2. Resposta Imunológica

O sistema imunológico exerce um importante papel na progressão da inflamação e nos danos das articulações. Na AR este sistema não atua corretamente, sendo capaz de danificar as próprias articulações e alguns órgãos do corpo. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Na AR, as células do sistema imunológico são transportadas para a corrente sanguínea, invadindo os tecidos das articulações e provocando a inflamação. Desse modo, as células inflamatórias presentes no líquido sinovial armazenam-se na articulação. As células imunológicas e inflamatórias localizadas no tecido e no fluído da articulação originam várias substâncias como enzimas, anticorpos e citocinas, que danificam a articulação. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Os doentes com esta patologia têm no sangue uma proteína, o fator reumatóide. A AR juvenil é em muitos aspetos semelhante ao tipo do adulto, mas não se encontra o fator reumatóide no soro. (Abbas & Lichtmann, 2013)

3.7. Diagnóstico

A AR sendo uma doença sistémica, provoca sintomas gerais e nos órgãos (para além das articulações) que podem manifestar:

- Vasculite;
- Manifestações oculares;
- Esplenomegalia e adenopatias;
- Alterações pulmonares;
- Pericardite;
- Anemia;
- Amiloidose. (Rubenstein, Wayne, & Bradley, 2010)

O diagnóstico da AR é feito através da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos. A supressão da inflamação nos estadios iniciais da doença pode resultar numa melhoria substancial do prognóstico a longo prazo. A validação do diagnóstico é relevante, pois possibilita a escolha do tratamento mais indicado para cada doente. (Abbas & Lichtmann, 2013)

3.7.1. Critérios para o diagnóstico clínico

Em 2010, os critérios existentes de classificação da AR pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) foram revistos. Estes critérios possuem um sistema de graduação de sintomas e são orientados para realizar a deteção precoce em doentes que manifestem sintomas de curta duração (Tabela 3). (Goeldner et al., 2011)

Tabela 3 - Critérios de Classificação da AR do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR 2010). *AR*, Artrite Reumatóide; *ACR*, Colégio Americano de Reumatologia; *EULAR*, Liga Europeia contra o Reumatismo; *FR*, fator reumatóide; *anti-CCP*, anticorpos anti-citrulina; *PCR*, proteína C reativa; *VHS*, velocidade de hemossedimentação. (Goeldner et al., 2011)

Critérios	Pontuação
A Envolvimento articular – por envolvimento entende-se edema ou sensibilidade à palpação, que pode ser confirmado por exames de imagem. Excluem-se: interfalanganias distais, primeira carpometacarpiana e primeira tarsometatarsiana	
• 1 articulação grande (cotovelos, ombros, joelhos, coxofemorais e tornozelos)	0
• 2-10 articulações grandes (cotovelos, ombros, joelhos, coxofemorais e tornozelos)	1
• 1-3 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes). São articulações pequenas: metacarpofalanganias, interfalanganias proximais, segunda a quinta metatarsofalanganias, interfalanganias do hálux e punhos	2
• 4-10 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes). São articulações pequenas: metacarpofalanganias, interfalanganias proximais, segunda a quinta metatarsofalanganias, interfalanganias do hálux e punhos	3
• + 10 articulações (com pelo menos uma articulação pequena incluída)	5
B Sorologia – o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação	
• FR negativo e anti-CCP negativo (valores inferiores ou iguais ao limite fornecido pelo laboratório)	0
• FR positivo fraco ou anti-CCP positivo fraco (valores positivos fracos = até três vezes o limite positivo fornecido pelo laboratório)	2
• FR fortemente positivo ou anti-CCP fortemente positivo (valores fortemente positivos = três vezes acima do limite positivo fornecido pelo laboratório)	3
C Reagentes de fase aguda – o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação	
• PCR e VHS normais	0
• PCR ou VHS alterados	1
D Duração dos sintomas autorreferidos pelo paciente	
• < 6 semanas	0
• ≥ 6 semanas	1

A aplicação dos novos critérios obriga a existência de sinovite clínica. É relevante salientar que os critérios são apenas classificatórios e não de diagnóstico da AR. (Goeldner et al., 2011)

Se a pontuação dos itens A a D for superior ou igual a seis, classifica o doente com AR definida. Os doentes que possuam pontuação inferior a seis não são identificados com AR, porém poderão ser reexaminados e os critérios completados de maneira cumulativa ao longo do tempo. (Goeldner et al., 2011)

3.7.2. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais servem para acompanhar o diagnóstico e avaliar o decorrer do tratamento (Tabela 4). São também essenciais para estimar a atividade da doença e para o controlo dos efeitos adversos dos medicamentos. (Rubenstein et al., 2010)

Tabela 4 - Quadro-resumo dos exames laboratoriais gerais e específicos existentes. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Exames Laboratoriais	
Gerais	Específicos
Hemograma	Anticorpos Anti-CCP2* (IgG)
Velocidade de Sedimentação	RA Teste
Proteína C Reativa	Fator Reumatóide (FR) (IgM)
Ureia/Creatinina	Anticorpos Anti-nucleares (ANA)
Ionograma	
Ácido úrico	
Provas de Função Hepática	
Serologias virais (VHB, VHC)	
Análise Líquido Sinovial	

Os exames mais úteis para o diagnóstico da AR são: anticorpos anti-citrulina (anti-CCP), fator reumatóide (FR), taxa de sedimentação dos eritrócitos, proteína C reativa (PCR). (Tabela 5). O doseamento dos anticorpos anti-CCP apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica (Tabela 6). (Rubenstein et al., 2010)

Tabela 5 - Resultados representativos na investigação da AR. (Greene & Harris, 2008)

Hematologia		Serologia	
Taxa de sedimentação dos eritrócitos ↑	Fator Reumatóide	Presente (75%)	
	Complemento	normal/↑	
	Imunoglobulinas	↑ (frequentemente)	
Proteína C Reativa ↑	Líquido sinovial		
Hemoglobina ↓	Translúcido ou opaco		
	Viscosidade ↓		
	Proteína ↑		
Capacidade total de ligação ao Ferro ↓/Negativo	Radiologia		
Ferro sérico ↑	Doença precoce: osteoporose, erosões ósseas Doença estabelecida: perda de espaço da articulação, erosões ósseas, subluxação ou luxação, anquilose		
Contagem de células brancas: geralmente normal ↑ episódios severos ↑ infeções ↑ terapia hormonal			
Plaquetas: geralmente normal ↑ em doença ativa e sangramento agudo			

Tabela 6 - Diferenças entre a sensibilidade e especificidade de anticorpos anti-CCP2 e anticorpos anti-FR. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Anticorpos anti-CCP2	Anticorpos anti-FR
Sensibilidade: 87,8%	Sensibilidade: 78%
Especificidade: 97%	Especificidade: 62%
Valor Preditivo Positivo: 98%	-

Os anticorpos anti-CCP2 são importantes no prognóstico na destruição das articulações e ocorrem exclusivamente em doentes com AR, sendo encontrados em cerca de 80%. Não estão relacionados com outra doença. Podem aparecer muito antes da ocorrência dos primeiros sintomas. Os anticorpos anti-CCP2 são encontrados em doentes com AR e com FR negativo (Figura 27). (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

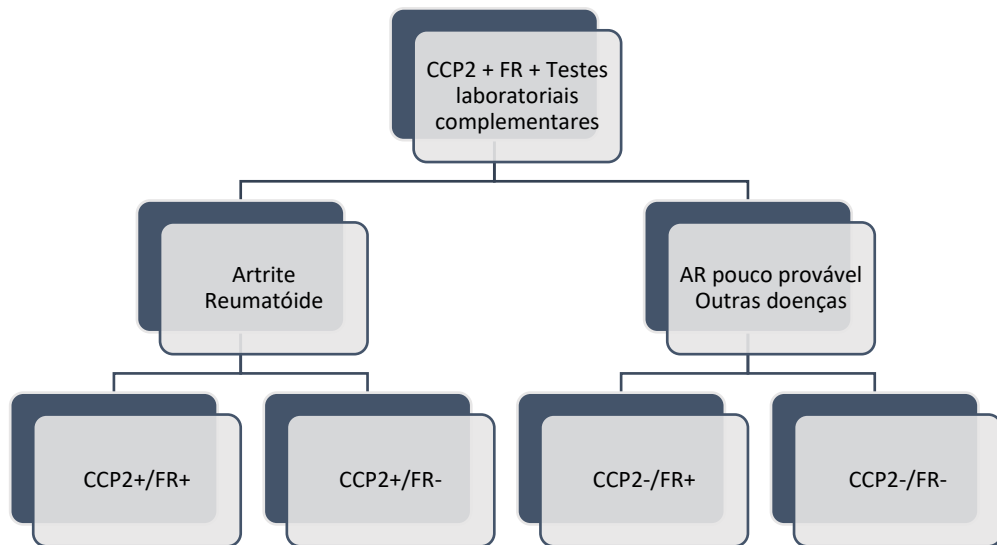


Figura 27 - Proposta de algoritmo para o diagnóstico laboratorial. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

Os exames de imagem são regularmente usados no diagnóstico e avaliação da AR. Esta técnica avalia o dano estrutural existente, sendo também a mais utilizada. Na fase inicial, é possível verificar um acréscimo de partes moles e o decréscimo da densidade óssea próxima à articulação (osteopenia justa-articular). Podem revelar igualmente erosões just-articulares que usualmente são irreversíveis e são identificadas pela radiografia simples. Outras alterações irreversíveis ou mesmo reversíveis podem ser localizadas por ressonância magnética e ultrassonografia. (Abbas & Lichtmann, 2013)

4. Tipos de Intervenção Terapêutica

O tratamento não medicamentoso da AR envolve a educação do doente, bem como da sua família, fisioterapia, terapia ocupacional, exercícios, apoio psicossocial e cirurgia.

O objetivo da intervenção terapêutica incide no alívio da dor e desconforto, bem como melhorar os sintomas, limitar a progressão da doença e se possível reverter alterações patológicas, assegurar a mobilidade e a função articular e melhorar a qualidade de vida do doente. (Greene & Harris, 2008)

4.1. Alterações de hábitos de vida

4.1.1. Dieta

A dieta é fundamental para o tratamento de inúmeras doenças reumatológicas como a osteoporose, AR e outras patologias inflamatórias crónicas. Os doentes com AR referem frequentemente que os sintomas são atenuados por padrões alimentares específicos, após a exclusão de determinados alimentos da dieta ou períodos de jejum. A dieta deve ser equilibrada em proteínas, hidratos de carbono e gorduras, e rica em vitaminas e sais minerais, nomeadamente o cálcio. (Pinheiro, 2015; Queiroz, 2011)

Nos doentes com terapêutica de corticosteróides, a dieta deve consistir em baixas quantidades de sal e ser rica em potássio, porque estes fármacos conservam o sódio no organismo e excretam grandes quantidades de potássio. (Queiroz, 2011)

Habitualmente na AR, é utilizado o Metotrexato (MTX), um fármaco anti-reumático antagonista dos níveis de folato. A carência nutricional em folato podem estar relacionados com a toxicidade deste medicamento. Durante a terapêutica com MTX, a suplementação com folato reduz os efeitos secundários gastrointestinais e disfunção hepática. (Pinheiro, 2015)

O consumo de álcool deve ser limitado pela necessidade de utilização de medicamentos que podem em algumas situações comprometer a função hepática. (Queiroz, 2011)

4.1.2. Exercício

A cinesiterapia é a terapêutica pelo movimento que se baseia em exercícios e planos de exercícios, revelando ser um meio fundamental em Reumatologia. (Queiroz, 2011)

O doente reumático não está proibido de fazer desporto. Nas doenças reumáticas, em que há envolvimento orgânico e repercussão no estado geral, o desporto está contra-indicado. O uso em demasia das articulações ou lesões repetidas influencia o desenvolvimento de artrite, mas uma atividade regular ou moderada não eleva o risco de aparecimento da doença. (Queiroz, 2011)

O exercício físico é o método indicado para superar a rigidez articular, preservar ao máximo a mobilidade das articulações e para combater a atrofia muscular. Exercícios regulares de baixo impacto como nadar e andar são atividades especialmente recomendadas às pessoas que sofrem de AR, mas a corrida, o ténis e a ginástica aeróbica não se aconselham. A natação na modalidade de bruços é a mais aconselhada por mobilizar todas as articulações dentro de água, com o mínimo de esforço e funciona como um bom exercício respiratório. (Queiroz, 2011; Tate, 2011)

Cada doente com AR deve ter o seu plano diário de exercícios, que realizará de preferência de manhã após um duche quente. Deve ser iniciado, fazendo poucas repetições, para se ir aumentando o seu número à medida que o tempo decorre. A água quente funciona como um relaxante muscular e analgésico, auxiliando a prática dos exercícios. (Queiroz, 2011)

O exercício é indispensável, mesmo nas fases de agudização da doença. No período de agudização deve subsistir um maior tempo de repouso do que exercício. O exercício físico é o método indicado para superar a rigidez articular, preservar ao máximo a mobilidade das articulações e para combater a atrofia muscular (Queiroz, 2011)

Os exercícios não podem ser fonte de dor ou fadiga, devendo ser interrompidos temporariamente aquando de qualquer uma destas eventualidades, para serem recomeçados novamente no próprio dia ou no dia seguinte. (Queiroz, 2011)

Os exercícios que são contrações musculares voluntárias com ou sem a mobilização das articulações participam nos programas de reabilitação. Os exercícios têm uma ação benéfica sobre os músculos, aumentando o volume das fibras musculares devido a um maior afluxo de sangue. (Queiroz, 2011)

Ao nível muscular, as contrações podem ser isométricas, quando o comprimento do músculo não se modifica, e isotónicas ou dinâmicas, quando o comprimento do músculo varia. A contração isométrica, mais eficaz do que a isotónica, tem de ser interrompida periodicamente a fim de evitar a isquemia. (Queiroz, 2011)

No osso, o exercício tem uma ação estimulante nos osteoblastos e uma ação inibidora sobre os osteoclastos. Em relação às articulações, o exercício é também estimulante. (Queiroz, 2011)

4.2. Fisioterapia

O plano de reabilitação é definido em associação pelo Reumatologista e o Fisioterapeuta, tendo em consideração as articulações atingidas e o estadio da patologia. (Narciso, 2012)

Os banhos quentes, simples ou em parafina aquecida ajudam a aliviar a rigidez e dor articular. Existem utensílios domésticos com pegas especiais para facilitar a pressão por dedos e mãos deformados. A terapia ocupacional é um essencial componente de gestão. (Greene & Harris, 2008; Queiroz, 2011; Serra, Oliveira, & Castro, 2012)

4.3. Cirurgia

Nos casos mais graves de AR, o médico poderá optar pela cirurgia para reparar as articulações afetadas, ajudando no alívio da dor e recuperação da mobilidade. (Reumatologia, 2018)

A cirurgia na AR pode abranger um ou vários procedimentos:

- Remoção do tecido inflamado da articulação (sinovectomia cirurgica);
- Extração de nódulos na pele que surgem em determinados doentes;
- Descomprimir nervos que possam estar reprimidos pela inflamação de uma articulação, bem como dos tecidos à volta;
- Reparação de roturas de tendões de músculos;

- Retirar uma pequena parte do osso de alguns dedos para corrigir deformações das mãos e /ou pés, de modo a que fiquem mais alinhados;
- Artroscopia para observar através de uma câmara dentro da articulação para limpeza da articulação e reparação de alguns tendões e ligamentos;
- Substituição de parte ou completa da articulação - prótese (artroplastia parcial ou total);
- Fixar uma articulação - fica fixa sem movimento (artrodese). (Reumatologia, 2018)

A sinovectomia dos tendões flexores possibilita a mobilização imediata e restitui a capacidade de flexão completa, readquirindo a função, uma vez que, a incapacidade de flexão completa dos dedos é devida à tumefação sinovial dos flexores no trajeto na palma e nos dedos. (Rubenstein et al., 2010)

O risco do aparecimento de complicações é frequente nas cirurgias, podendo desencadear uma infeção da pele ou da articulação, haver dificuldade na cicatrização da ferida pós-operatória, manter uma limitação da função e dor da articulação e a possibilidade de trombose da veia da perna (flebotrombose). Nem todas as intervenções cirúrgicas melhoram a função da articulação, porque o objetivo pode ser apenas o alívio da dor. (Reumatologia, 2018)

5. Terapêutica Farmacológica

Nos últimos anos, houve uma melhoria substancial no tratamento da AR. Por um lado, verificou-se uma melhoria nas estratégias de tratamento com o uso mais eficaz dos medicamentos modificadores de doença já existentes, e por outro lado desenvolveram-se diversos novos tratamentos. (Kalden, 2016)

No presente existem 4 classes de terapias para a AR e dividem-se em: anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), glucocorticóides (GC), DMARD não biológicos clássicos e DMARD biológicos. (Quan et al., 2009)

O tratamento deve ser iniciado particularmente nos primeiros 12 meses do aparecimento da doença (AR inicial), principalmente nas primeiras 12 semanas (AR muito inicial), sendo considerada uma janela de oportunidade terapêutica (Figura 28). Portanto, a identificação inicial do quadro e o início do tratamento podem resultar num melhor prognóstico para o doente enquanto aguarda consulta no serviço especializado em reumatologia. (Semerano, Minichiello, Bessis, & Boissier, 2016)

O objetivo do tratamento deve incidir no alívio da dor, suprimir o processo inflamatório, inibição da destruição da cartilagem, melhorar a sensação de bem-estar e prevenir a deformação articular. (Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial, 2010)

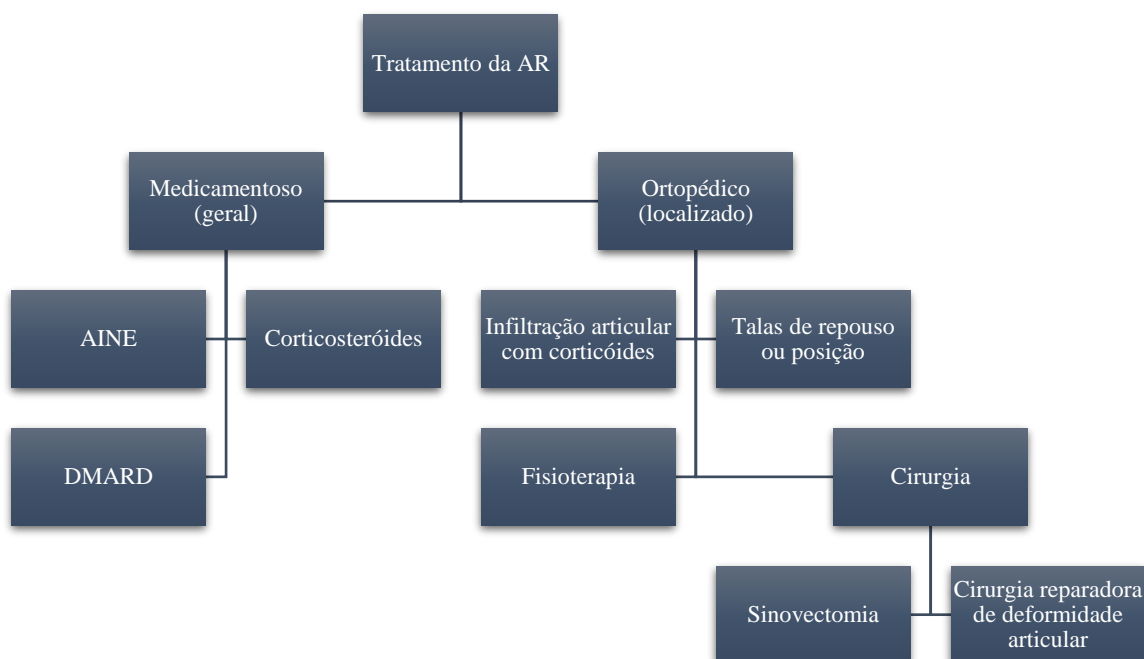


Figura 28 - Sinopse da intervenção terapêutica na AR. (Serra et al., 2012)

5.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)

5.1.1. Definição

As suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias dos AINE são utilizados para reduzir a dor nas articulações e o inchaço. (Walker & Whittlesea, 2012)

Os AINE são um grupo de compostos quimicamente heterogêneos, que partilham genericamente a ação terapêutica e efeitos adversos. Estes medicamentos possuem uma ação terapêutica anti-pirética, analgésica e anti-inflamatória. Como a AR é uma patologia de caráter inflamatório, os anti-inflamatórios não esteróides e os glucocorticóides são utilizados como primeira linha para diminuir a resposta inflamatória e reduzir a dor da mesma. (Quan et al., 2009)

São normalmente utilizados como terapia de ponte para os DMARD. No entanto, não devem ser utilizados isoladamente na AR diagnosticada, porque não existem dados clínicos que mostrem que retardam a progressão clínica ou radiográfica da doença. (Greene & Harris, 2008)

5.1.2. Mecanismo de Ação

Os anti-inflamatórios não esteróides são inibidores específicos da atividade da enzima ciclooxigenase (COX), essencial no metabolismo do ácido araquidónico derivado da membrana celular para a formação das prostaglandinas pró-inflamatórias. (Quan et al., 2009)

Existem duas isoformas da COX: COX-1 e COX-2 (Figura 29). A COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e está relacionada com a proteção da mucosa gástrica e agregação plaquetar. A COX-2 é uma isoenzima predominantemente indutível, expressa em tecidos limitados (por exemplo, rins, cérebro) e está relacionada com os processos:

- dor (sensibilização de recetores);
- febre (regulação do controlo hipotalâmico da temperatura);
- inflamação (recrutamento de células pró-inflamatórias). (Greene & Harris, 2008)

A ativação da COX-1 leva à formação de autacóides como prostaciclina protetoras na mucosa gástrica e endotélio vascular, prostaglandina E2 (PGE2) no rim e tromboxano (TXA2) nas plaquetas. Sabe-se que a COX-2 está relacionada com a febre, a modulação central da dor e início das contrações uterinas e expulsão fetal no parto. (Greene & Harris, 2008)

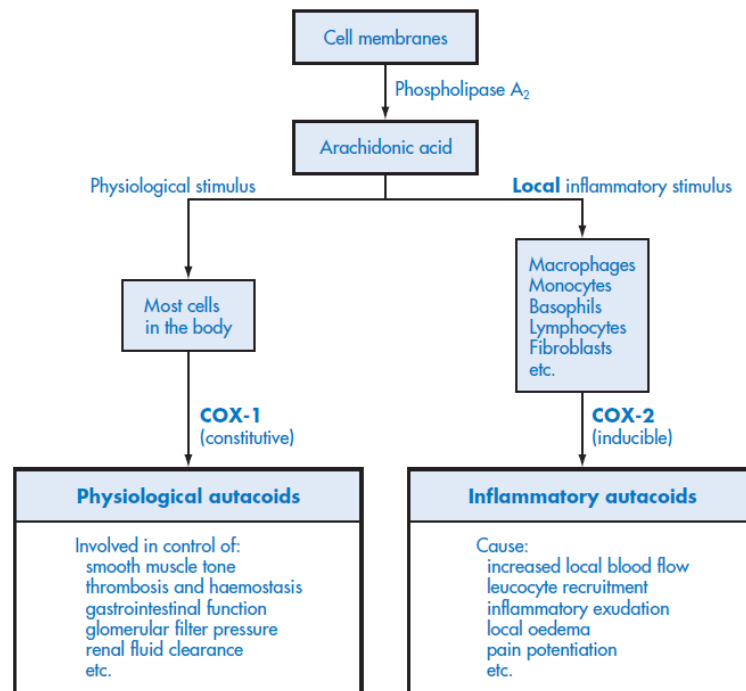


Figura 29 - Esquema simplificado da formação de autacóides fisiológicos e inflamatórios pela ciclooxigenase (COX). (Greene & Harris, 2008)

A COX-2 difere da COX-1 apenas pela substituição da isoleucina por valina no sítio ativo, produzindo um sítio maior de ligação de AINE. (Greene & Harris, 2008)

Os AINE tradicionais ligam-se ao centro ativo da COX-1 e COX-2, na região C-terminal, bloqueando o canal hidrofóbico do ácido araquidônico. No entanto, os AINE inibidores seletivos da COX-2 ligam-se à “bolsa” hidrofílica da COX-2. (Greene & Harris, 2008)

5.1.3. Segurança

A resposta e tolerância dos doentes aos AINE é variável, sendo por isso necessário tentar vários medicamentos para determinar o qual tem a melhor combinação de eficácia e tolerabilidade. (Greene & Harris, 2008)

A intensidade e a frequência de efeitos adversos altera com o fármaco em causa e com o doente. Os AINE são bem tolerados por períodos curtos, mas a longo prazo a administração pode resultar em efeitos adversos persistentes. (Quan et al., 2009)

As complicações gastrointestinais são as mais comuns, como dispepsia, hemorragia, úlceras, gastrite e colite. Numa tentativa de diminuir os efeitos gastrointestinais, desenvolveu-se os AINE inibidores seletivos da COX-2. A COX-2 é expressa constitutivamente no endotélio, onde leva à formação de prostaglandina, que possui um efeito vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, levando ao aumento do risco cardiovascular/trombótico e aumento da pressão arterial. (Quan et al., 2009)

Os AINE são ácidos fracos, não ionizados no pH gástrico que migram através das membranas das células epiteliais, sofrendo ionização intracelular, ficando retidos na célula e provocando lesões epiteliais. (Quan et al., 2009)

Outro efeito adverso comum é a nefrotoxicidade potencial, resultando em síndrome nefrótica e nefrite intersticial. Podem também ocorrer hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade. (Quan et al., 2009)

5.1.4. Novas terapias com AINE

O principal objetivo do desenvolvimento de novos AINE incide na redução dos efeitos adversos e obter uma melhor eficácia terapêutica no tratamento da AR. (Quan et al., 2009)

Os efeitos inibitórios de monóxido de azoto na aderência de leucócitos induzidos por AINE foram explorados no desenvolvimento de NO-AINE, também denominados por “COX-inhibiting NO-donating drugs”. Esta classe de anti-inflamatórios não possui um perfil seletivo para as isoenzimas da COX, mas diminuem a pressão sanguínea sistémica, reduzem os efeitos gastrointestinais e são mais seguros do que os AINE inibidores seletivos da COX-2. (Quan et al., 2009)

AINE libertadores de sulfureto de hidrogénio (H₂S), outro mediador gasoso, foram recentemente desenvolvidos, com base na sua capacidade de causar vasodilatação e impedir a adesão de leucócitos. Esta classe de anti-inflamatórios causa menos complicações gástricas em comparação aos AINE tradicionais. (Quan et al., 2009)

5.2. Glucocorticóides (GC)

5.2.1. Definição

Os Glucocorticóides são uma classe de hormonas esteróides caracterizados pela capacidade de ligação com os recetores de cortisol e por desencadear vários efeitos biológicos. Possuem potentes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Estima-se que mais de 50% dos doentes com AR são tratados com GC. (Quan et al., 2009; Walker & Whittlesea, 2012)

A administração pode ser feita através da via oral, intramuscular ou intra-articular. Os GC atuam inibindo a libertação de citocinas e auxiliam no alívio rápido dos sintomas, bem como na redução da inflamação. (Walker & Whittlesea, 2012)

Em estudos realizados recentemente mostram que, com um tratamento de longo prazo de baixa dosagem, os GC podem diminuir substancialmente a taxa de progressão da erosão na AR, além das suas capacidades anti-inflamatórias e imunossupressoras com uso a curto e médio prazo. (Quan et al., 2009)

Dado o início lento dos DMARD tradicionais, os GC com baixa dosagem são normalmente utilizados como terapia de ponte para controlar sintomas até que estes se tornem eficazes. No entanto, a monoterapia de GC geralmente não é recomendado. (Quan et al., 2009)

A prednisolona é o GC oral mais utilizado. Uma dose diária de 7,5 mg de prednisolona diminui a taxa de destruição das articulações na AR moderada a grave com menos de 2 anos de duração. (Walker & Whittlesea, 2012)

As injeções intra-articulares, como metilprednisolona ou triamcinolona são administrados localmente nas articulações inflamadas onde desencadeia uma ação anti-inflamatória, resultando no alívio da dor e diminuição da deformidade. Os efeitos da injeção tendem a durar cerca de 4 semanas e normalmente não deve ser repetida a administração mais de três vezes por ano numa articulação afetada. As injeções intramusculares e intravenosas são

utilizadas como terapia de elevada dose para controlar estados agressivos da AR. (Walker & Whittlesea, 2012)

5.2.2. Mecanismo de Ação

Os fármacos deste grupo ligam-se ao recetor glucocorticóide, originando um complexo glucocorticóide-recetor (complexo GR). Este complexo sofre uma transformação estrutural, tornando-se capaz de penetrar no núcleo celular no qual se liga a regiões promotoras de genes sensíveis aos GC, denominadas elementos responsivos aos GC (GRE). Este processo designa-se de transativação e leva à indução da síntese, não apenas de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e I κ B, mas também de proteínas que atuam no metabolismo sistémico (por exemplo, proteínas que promovem a gliconeogénese). (Quan et al., 2009)

Os GC também atuam por meio do mecanismo genómico chamado de transrepressão em que monómeros de moléculas (homodímeros GR) e recetores de GC interagem com fatores de transcrição, como a proteína ativadora 1 (AP-1) e o fator nuclear κ B (NF- κ B), por interação proteína-proteína e promovem um efeito inibitório das suas funções. Por essa via, por exemplo, a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1, TNF- α e molécula de adesão celular vascular é reduzida. (Quan et al., 2009)

Diversos estudos têm demonstrado que a maior parte dos efeitos clínicos procurados ao se administrar um GC, ou seja, o efeito anti-inflamatório e o efeito imunossupressor, são desencadeados por mecanismos de transrepressão, enquanto grande parte dos efeitos adversos é relacionada aos mecanismos de transativação. (Quan et al., 2009)

Os GC funcionam também como inibidores seletivos da COX-2 e pelo aumento da síntese de lipocortina-1, uma proteína de 37 kDa que tem um efeito inibitório sobre a fosfolipase A2 (PLA2), regulando a produção de ácido araquidónico incluindo prostaglandinas e leucotrienos. Os GC também podem induzir diretamente a apoptose nas células T. (Quan et al., 2009)

5.2.3. Segurança

Idealmente, deverão ser usados regimes de diminuição gradual com a finalidade de atingir a menor dose de manutenção possível. Poderá ser necessária uma taxa de redução tão lenta quanto 1 mg por mês em determinados doentes. (Walker & Whittlesea, 2012)

O uso prolongado de GC tem um fator de risco elevado enquanto a dose total é de importância secundária. Os efeitos adversos podem ocorrer em diferentes órgãos e a gravidade pode variar desde situações ligeiras, a uma vida incapacitante ou até mesmo ser mortal. A aplicação sistêmica de GC geralmente provoca efeitos mais graves do que a aplicação tópica. Numa terapia de AR a longo prazo, a osteoporose é a complicação mais comum. Podem ser verificados outros efeitos adversos como insuficiência adrenal, cataratas, atrofia da pele, úlceras pépticas e infecções. (Quan et al., 2009)

Tendo em conta os efeitos adversos, poderá ser necessário utilizar um protetor gástrico na forma de antagonistas de H₂ ou inibidores da bomba de prótons. A adoção de uma terapia profilática, como suplementação em cálcio e vitamina D e bifosfonatos devem ter em consideração os doentes a fazer terapia de longo prazo com GC. (Khoja et al., 2018; Walker & Whittlesea, 2012)

Os GC continuam a ser muito usados na terapêutica de uma grande variedade de patologias reumáticas e, particularmente na AR é visível o potencial de modificação da doença. (Quan et al., 2009)

5.2.4. Novas terapias com Glucocorticóides

Vários estudos indicam que células diferentes podem responder de forma distinta à exposição dos GC. Assim, podem ser produzidas novas possibilidades terapêuticas para modular a resposta geral do organismo, utilizando agonistas seletivos de recetores de GC ou por administração de fármaco com especificidade para o tecido. (Quan et al., 2009)

As novas terapêuticas incidem no desenvolvimento de agonistas seletivos de recetores de GC que são ativos em transrepressão com pouca ou nenhuma transativação. Contudo, o desenvolvimento é ainda assim insuficiente, porque a seletividade do agonista é sempre relativa e o aplicativo de longo prazo ainda pode ser problemático. (Quan et al., 2009)

Num estudo recente, foram formulados comprimidos de libertação retardada (atraso de 4 horas) contendo prednisona para administração da tarde em doentes com AR. O objetivo deste estudo será a melhoria da terapia convencional de GC para adaptação aos ritmos circadianos do cortisol endógeno e dos sintomas da patologia. Este ajuste da forma de dosagem reduziu significativamente a duração da rigidez matinal das articulações dos doentes. Contudo, o perfil de segurança não difere da prednisona regular. (Quan et al., 2009)

Como já referido anteriormente, o NO apresenta efeitos anti-inflamatórios, auxiliando na diminuição da adesão dos leucócitos ao endotélio vascular, redução da ativação de mastócitos e supressão da síntese de mediadores inflamatórios (Figura 30). O NO parece exercer sinergismo anti-inflamatório quando associado aos GC. (Quan et al., 2009)

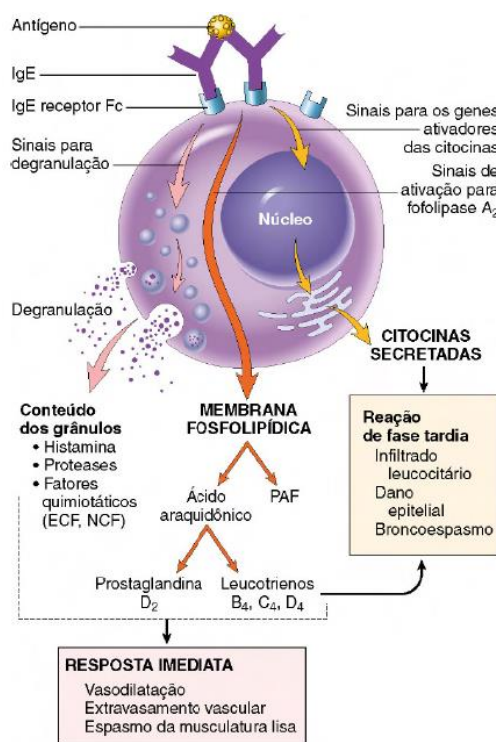


Figura 30 - Mediadores libertados pelos mastócitos. *ECF*, fator quimiotático do eosinófilo; *NCF*, fator quimiotático do neutrófilo; *PAF*, fator de ativação plaquetária. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Outra maneira de se melhorar o perfil de segurança dos GC seria usá-los veiculados em lipossomas. Os lipossomas são pequenas vesículas com bicamada lipídica e núcleo hidrofílico que podem “acolher” os GC no seu interior. A ligação de polímeros hidrofílicos na

superfície dos lipossomas previne a sua rápida degradação. Existem três importantes aspectos que devem ser considerados no desenvolvimento de GC ligados a lipossomas:

- acumulação seletiva no local inflamado;
- elevada concentração, por período prolongado, no local inflamado que promove ações genómicas e não genómicas (normalmente não obtidas nas doses tradicionalmente utilizadas de GC);
- embora a concentração sistémica do GC permaneça relativamente alta, existem menos efeitos adversos porque o esteróide está encapsulado no lipossoma. (Quan et al., 2009)

Atualmente, estão a decorrer estudos com pró-fármacos de GC, que executariam o seu efeito após biotransformação no órgão-alvo. (Quan et al., 2009)

5.3. DMARD não biológicos

5.3.1. DMARD não biológicos clássicos

Esta classe de medicamentos, apresentada na Tabela 7, possui a capacidade de suspender ou retardar a progressão radiográfica da doença. (Walker & Whittlesea, 2012)

Tabela 7 - DMARD utilizados no tratamento da AR. *BP*, pressão sanguínea; *CrCl*, clearance da creatinina; *FBC*, contagem total de sangue; *GI*, gastrointestinal; *IM*, intramuscular; *LFT*, testes de função hepática; *MTX*, Metotrexato; *TPMT*, ensaio da tiopurina metiltransferase; *U&E*, ureia e eletrólitos, incluindo creatinina. (Walker & Whittlesea, 2012)

Name	Dose	Adverse reactions	Monitoring		Time period to benefit
			Baseline	Long-term	
Auranofin (oral gold)	3 mg two to three times daily	Rash, oral ulceration, proteinuria, myelosuppression	FBC Urinalysis U&E LFTs	FBC and urinalysis every 4 weeks	4–6 months
Azathioprine	1–3 mg/kg/day	Myelosuppression, hepatic impairment	FBC U&E LFTs TPMT assay	FBC and LFTs weekly for 6 weeks, then every 2 weeks until dose is stable for 6 weeks, then monthly. If maintenance dose is achieved and stable for 6 months consider reducing monitoring to every 3 months U&E every 6 months	6 weeks to 3 months
Ciclosporin	2.5–4 mg/kg/day (in two divided doses)	Hypertension, renal dysfunction, gingival hyperplasia, electrolyte imbalance, hyperlipidaemia	FBC U&E LFTs Fasting lipids CrCl BP	FBC and LFTs monthly until dose and trend stable for 3 months, then every 3 months thereafter U&E every 2 weeks until dose and trend stable for 3 months, then monthly thereafter Periodic lipid check Regular BP check – maintain ≤ 140/90	3 months
D-penicillamine	Usual maintenance 500–750 mg daily	Nausea, anorexia, myelosuppression, rashes, taste disturbances	FBC U&E Urinary protein	FBC and urinalysis every 2 weeks until dose stable for 3 months, then monthly thereafter	3–6 months
Hydroxychloroquine	200–400 mg daily	Ocular toxicity, GI and visual disturbances	FBC U&E LFT Visual acuity	Annual review with optometrist	2–3 months
Leflunomide	10–20 mg daily Loading dose is not commonly used in practice due to GI side effects	Weight loss, hypertension, GI disturbances, myelosuppression	FBC U&E LFTs BP Weight	FBC and LFTs monthly for 6 months, then every 2 months thereafter if stable Monthly bloods should be continued long-term if co-prescribed with another immunosuppressant or potentially hepatotoxic agent Regular BP and weight checks	8–12 weeks, although longer if the loading dose is not given
Methotrexate	7.5–25 mg once weekly	Hepatotoxicity, myelosuppression, pneumonitis, nausea and vomiting	FBC U&E LFTs Chest X-ray	FBC, U&E, LFTs every 2 weeks until MTX dose and monitoring stable for 6 weeks, then monthly thereafter until dose and disease stable for 1 year. Following this, reduction in frequency of monitoring may be considered depending on various patient factors, for example renal impairment	6 weeks to 3 months

Name	Dose	Adverse reactions	Monitoring		Time period to benefit
			Baseline	Long-term	
Sodium aurothiomalate (IM gold)	10 mg test dose, then 50mg weekly until significant response or total dose of 1000mg has been given	Rash, oral ulceration, proteinuria, myelosuppression	FBC Urinalysis U&E LFTs	FBC and urinalysis every 4 weeks	Usually when 500mg cumulative dose has been reached
Sulphasalazine	500 mg to 3 g daily	GI disturbances, myelosuppression, hepatotoxicity	FBC U&Es LFTs	FBC and LFTs monthly for first 3 months, then every 3 months thereafter. Reduce frequency after first year if dose and results are stable	3 months

O DMARD de ação mais rápida é o Metotrexato (MTX), que geralmente leva cerca de 4 a 6 semanas para surtir efeito. Os restantes DMARD podem levar até 3 a 6 meses para ser eficaz, à exceção das cápsulas orais de ouro que pode ir de 6 meses a 1 ano. (Assayag Deborah, Assayag, Lee, & King, 2014; Walker & Whittlesea, 2012)

O MTX é reconhecido como um DMARD padrão no tratamento da AR. A sua administração é semanal, através da via oral ou parentérica (intramuscular ou subcutânea). A via parentérica é utilizada em doentes que não respondam adequadamente por via oral ou que sofram de efeitos gastrointestinais. As doses estipuladas são similares, embora a biodisponibilidade seja maior na administração parentérica. (Assayag Deborah et al., 2014; Walker & Whittlesea, 2012)

O MTX está associado a toxicidade no pulmão, fígado e medula óssea. Deste modo, uma monitorização rigorosa é aconselhável e a ingestão de álcool deve ser evitada. A pneumonite sob terapia com MTX normalmente é vista no primeiro ano de tratamento, mas às vezes pode ocorrer após o tratamento de longo prazo. A mielossupressão pode causar quedas significativas na contagem de células sanguíneas. (Assayag Deborah et al., 2014; Walker & Whittlesea, 2012)

Cada vez mais, os doentes inciam mais cedo a terapia com DMARD, pois as consequências de retardar a terapêutica superam os riscos dos efeitos adversos para os doentes. Após o diagnóstico de AR, o início da terapia deverá ser dentro de 3 meses. (Quan et al., 2009)

Dados recentes indicam que o MTX pode reduzir a mortalidade (especialmente ao nível cardiovascular) em comparação com outros DMARD. No entanto, todos os DMARD possuem problemas de toxicidade e eficácia limitada. (Quan et al., 2009)

5.3.2. Novos DMARD não biológicos

5.3.2.1. Inibidores da Fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K)

A enzima Fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) pertence a uma família bem conservada e única de cinases intracelulares. Esta enzima encontra-se nos mamíferos e são classificadas em classes I, II e III, sendo que a classe I se subdivide em classe A e B. As diferentes classes possuem funções distintas na sinalização celular e levam à ativação de várias vias de sinalização responsáveis pelo metabolismo, subsistência, crescimento, diferenciação celular e tráfego de vesículas intracelulares. (Balista, 2010)

As PI3K, principalmente o PI3KD e PI3K - pertencem à classe I - têm uma aplicação importante e específica nos diferentes estádios de progressão da AR, envolvendo a sinalização antigénica nas células B e T, recetores de citocinas e quimiocinas, macrófagos, neutrófilos e sinoviócitos. (Balista, 2010)

A ativação de PI3K desencadeada por autofosforilação pode ser bloqueada pelas substâncias Wortmanina e LY294002. A Wortmanina é um metabolito fúngico descoberto em 1987, consistindo num inibidor potente e específico do PI3K e foi o primeiro a inibir uma resposta celular após estimulação do recetor *in vivo*. Estas substâncias são potentes inibidores de PI3K e foram bastante utilizadas para análise das vias de PI3K em estudos *ex vivo*. No entanto, estas moléculas não mostram especificidade e inibem outras enzimas relacionadas, de modo que provocam toxicidade e não estão indicadas como terapêuticas. (Balista, 2010)

Atualmente, estão a decorrer estudos numa empresa farmacêutica de PI3K de classe I, incluindo o PI3Ky. (Quan et al., 2009)

5.3.2.2. Inibidores de Metaloproteinases de matriz (MMP)

As Metaloproteinases de matriz constituem uma família de enzimas com atividade proteolítica dependente de zinco. Estas endopeptidases estão envolvidas em vários processos biológicos do organismo humano como por exemplo cicatrização, remodelação de tecidos e na angiogénese. A sua principal função é a degradação de proteínas da matriz extracelular, controlando desta forma a extensão da remodelação da mesma. (Murphy & Nagase, 2008; Nagase, Visse, & Murphy, 2006)

Estas enzimas são expressas nas membranas sinoviais, cartilagens, tendões e junções musculares na AR, estando diretamente relacionadas com a destruição de tecido. Os mediadores inflamatórios estão envolvidos na produção de MMP que degradam a maior parte dos componentes celulares da matriz. (Murphy & Nagase, 2008; Nagase et al., 2006)

Podem ser divididas em várias subfamílias: colagenases intersticiais (MMP-1, MMP-8 e MMP-13), gelatinases (MMP-2, MMP-9), estromelinas (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11), tipo de membrana (MT) - MMP e outras. (Quan et al., 2009)

Normalmente, existe um equilíbrio entre a atividade das MMP e a atividade dos seus inibidores endógenos. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio, o organismo deixa de ter a capacidade de regular as MMP, expressando uma atividade elevada podendo dar origem a AR, daí a sua importância nesta patologia. (Murphy & Nagase, 2008; Nagase et al., 2006)

Os inibidores de MMP são eficientes em modelos experimentais de artrite pelo que existe um interesse por parte dos investigadores o seu uso na terapia da AR. (Murphy & Nagase, 2008; Nagase et al., 2006)

O Cipemastat é o único inibidor seletivo de MMP-1 submetido a avaliação em ensaio de Fase III na AR. No entanto, não apresentou eficiência clínica, o que levou à descontinuação das investigações. (Fisher & Mobashery, 2006)

A MMP-14, também designada por MT1-MMP, é uma proteínase transmembranar do tipo I e está relacionada com a degradação de moléculas da matriz extracelular e também participa na degradação do colagénio tipo I, II e III. Esta enzima é uma colagenase celular envolvida com o sistema esquelético, metástases do cancro, crescimento e angiogénese. A descoberta de como inibir a atividade funcional da MMP-14 poderá ser um caminho para novos possíveis tratamentos para doenças como cancro e AR. (Quan et al., 2009)

5.3.2.3. Inibidores de Catepsinas

As Catepsinas são proteases de cisteína envolvidas na degradação do colagénio e assim, na degradação na matriz extracelular. (Quan et al., 2009)

Em modelos animais (murganhos) com deficiência em catepsina S apresentaram resistência ao desenvolvimento de artrite induzida por colagénio devido à sua interferência no processo de apresentação de antigénios. (Quan et al., 2009)

A atividade anormal da catepsina B está associada a patologias reumatológicas, como a AR. (Quan et al., 2009)

A catepsina K cliva proteínas da matriz óssea, colagénio de tipo I e II e está relacionada com o metabolismo da matriz extracelular essencial para o crescimento e remodelação do osso normal. (Quan et al., 2009)

Tendo em conta as funções fisiopatológicas de catepsinas, estão a ser desenvolvidos inibidores de catepsinas como novos DMARDs. (Quan et al., 2009)

Os derivados de *6-fenil-1H-imidazo [4,5-c] piridina-4-carbonitrilo* são inibidores das catepsinas K e S. (Quan et al., 2009)

A elevação da atividade da catepsina Z em células dendríticas está associada ao aumento da apresentação de antigénios nas mesmas, levando à ativação e diferenciação de células Th1. Nas doenças auto-imunes, como a AR, o acréscimo da ativação e diferenciação de células Th1 relaciona-se diretamente com a progressão da condição. Assim, espera-se que o uso de inibidores de catepsina Z auxilie no controlo da patologia. (Quan et al., 2009)

5.3.2.4. Inibidores das Glicosidases

A inibição das glicosidases no fluído sinovial apresenta uma função condroprotetora no tratamento de doenças relacionadas à degradação de cartilagem. A erosão da cartilagem deriva do grande catabolismo de glicosaminoglicano (GAG) do complexo de proteoglicano-hialuronato. Na AR, as glicosidases dominantes são as hexosaminidases, que estão relacionadas com a libertação de GAG da cartilagem. Estas enzimas podem atuar isoladamente ou em associação com outras glicosidades. Assim, o desenvolvimento de inibidores de glicosidases

poderá ser no futuro uma opção terapêutica na AR para atenuar o desgaste das cartilagens. (Quan et al., 2009)

5.4. DMARDs biológicos

Os DMARD biológicos mostraram eficácia para a maioria dos doentes que não responde às restantes terapêuticas existentes. O papel pró-inflamatório das citocinas, a implicação de diferentes tipos de células e de moléculas de superfície na patogenia da AR, justificam o desenvolvimento de terapias biológicas altamente específicas. (Quan et al., 2009)

5.4.1. DMARD biológicos atuais utilizados na AR

A maior parte dos DMARD biológicos aprovados afetam a ligação de citocinas pró-inflamatórias para os seus recetores, nomeadamente o TNF- α e a IL-1 (Tabela 8). (Walker & Whittlesea, 2012)

Tabela 8 - DMARD biológicos utilizados no tratamento da AR e regimes de dose típicos em adultos. (Walker & Whittlesea, 2012)

Fármaco	Dose usual	Via
Adalimumab	40 mg a cada 2 semanas	Subcutânea
Certolizumab pegol	400 mg na semana 0, 2 e 4 e depois 200 mg a cada 2 semanas	Subcutânea
Etanercept	25 mg 3x/semana ou 50mg semanalmente	Subcutânea
Golimumab	50 mg mensalmente	Subcutânea
Infliximab	3 mg/kg na semana 0, 2 e 6, e depois a cada 8 semanas	Intravenosa Infusão
Rituximab	1 g e depois novamente 1 g após 2 semanas	Intravenosa Infusão
Abatacept	750 mg na semana 0, 2 e 4, e depois a cada 4 semanas	Intravenosa Infusão
Anakinra	100 mg diariamente	Subcutânea
Tolicizumab	8 mg/kg a cada 4 semanas	Intravenosa Infusão

5.4.1.1. Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

O fator de necrose tumoral é uma citocina inflamatória, produzida principalmente por macrófagos e células dendríticas. Funciona como um estimulador autócrino e um potente indutor parácrino de citocinas inflamatórias. (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2017)

O TNF- α é um dos principais contribuintes da inflamação em várias patologias inflamatórias humanas e os agentes anti-TNF são o suporte para o tratamento. (Abbas et al., 2017)

Existem dois recetores do TNF- α distintos denominados por tipo I (TNF-R1) e tipo II (TNF-R2). Ambos os recetores estão presentes na maioria dos tipos de células. Os recetores do TNF- α são membros de uma grande família de proteínas denominada por superfamília dos recetores de TNF- α , muitos dos quais estão envolvidos em respostas imunes e inflamatórias. (Figura 31). (Abbas et al., 2017)

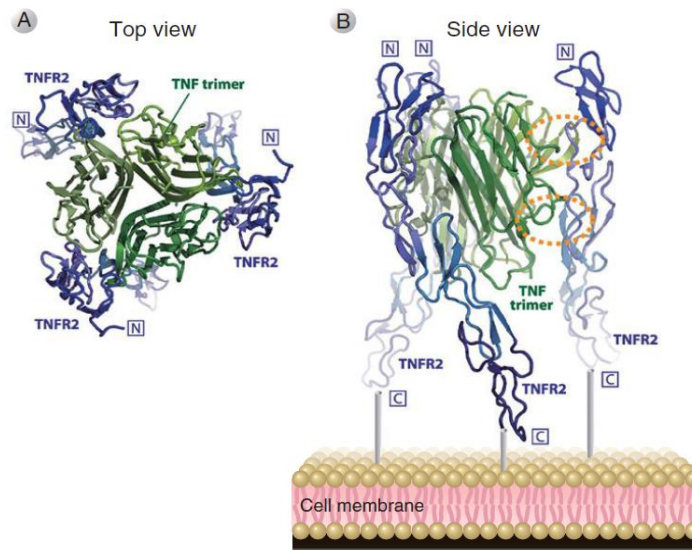


Figura 31 - Estrutura do recetor do TNF- α com a ligação do TNF- α . **A**, vista de cima; **B**, vista lateral. (Abbas et al., 2017)

Os antagonistas do TNF- α apresentaram eficácia clínica e significativa para o tratamento da AR. Os inibidores de TNF usados na AR são o Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab e Certolizumab. Possuem uma resposta rápida, bem como uma eficiência superior comparativamente ao MTX e a terapia em associação é melhor do que em monoterapia. (Quan et al., 2009; Walker & Whittlesea, 2012)

O uso de antagonistas do TNF- α é, no entanto, limitado devido aos custos elevados e pelos efeitos adversos que provoca. (Quan et al., 2009)

5.4.1.2. Inibidores de IL-1

A IL-1 é um mediador da resposta inflamatória aguda, com ações semelhantes ao TNF- α . A principal fonte celular de IL-1, como do TNF- α , são fagócitos mononucleares ativadas. Ao contrário do TNF- α , a IL-1 pode ainda ser produzida por outros tipos de células diferentes dos macrófagos, como os neutrófilos, células epiteliais (por exemplo, queratinócitos) e células endoteliais. (Abbas et al., 2017)

A IL-1 liga-se a dois tipos de recetores de superfície celular. Os recetores do tipo I possuem um domínio citoplasmático e detêm a capacidade de sinalização intracelular ao possibilitar o envolvimento da proteína acessória do recetor de IL-1 (IL-1 RacP). Os recetores do tipo II ligam-se à IL-1 circulante, mas não entregam sinais intracelulares. O recetor do tipo I expressa-se em menor quantidade em muitas células, enquanto o recetor do tipo II apresenta-se maioritariamente em neutrófilos, monócitos e células B. (Quan et al., 2009)

Anakinra

O Anakinra é um antagonista recombinante do recetor humano da IL-1 aprovado na AR na dose de 100 mg por dia por via subcutânea. É um fármaco de elevada eficácia em várias doenças auto-inflamatórias. Liga-se o recetor de tipo I com elevada afinidade, mas não permite o envolvimento de IL-1 RacP, facultando desse modo outro mecanismo para a inibição da atividade de IL-1. Os efeitos adversos mais frequentes são dependentes da dose administrada. Podem ser verificados a irritação da pele no local da injeção e uma maior suscetibilidade a infeções. O Anakinra embora apresentasse superioridade relativamente ao placebo em ensaios clínicos, não revelou na prática clínica a mesma eficácia que os outros fármacos biotecnológicos, pelo que não é atualmente utilizado na terapêutica da AR. (Ponce & Mendes, 2017; Quan et al., 2009).

5.4.1.3. Inibidores de células B e T

A ativação completa das células T compreende:

- ligação do recetor celular T ao complexo antigénio - MHC na célula apresentadora de antigénio (CAA)

- sinal coestimulador provido pela ligação da proteína CD28 da célula T ao B7 (CD80/CD86) na APC. (Quan et al., 2009)

O CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) é o antígeno de linfócitos T citotóxicos e pertence à família do recetor CD28, encontrando-se maioritariamente expresso em células T CD4+. (Quan et al., 2009)

O CTLA4 inibe a célula T, modulando a resposta imune, podendo ser uma potencial terapia para doenças auto-imunes como a AR. Por outro lado, quando CD28 está ligado ao recetor de células T verifica-se uma melhoria da função celular. (Quan et al., 2009)

Abatacept

O Abatacept é uma proteína de fusão recombinante do domínio extracelular da CTLA4 humana com o fragmento cristalizado da imunoglobulina G1 humana que diminui a ativação das células T, inibindo assim a libertação de citocinas inflamatórias (Figura 32). (Ponce & Mendes, 2017)

A sua função é a ligação às moléculas coestimuladoras CD80 e CD86 das células apresentadoras de antígeno, inibindo a interação com CD28 das células T, impedindo um dos sinais de co-estimulação essenciais para a ativação completa das células T. (Bonelli & Scheinecker, 2018; Tabares et al., 2014)

Embora a prevenção da ativação das células T ao interferir com a sinalização via CD28 represente o mecanismo de ação principal, o Abatacept atua ainda sobre populações de células adicionais, incluindo células T reguladoras (Treg), monócitos/macrófagos, osteoclastos e células B. (Bonelli & Scheinecker, 2018; Tabares et al., 2014)

Os efeitos adversos que poderão ocorrer são infeções graves, reações alérgicas e tumores malignos. (Bonelli & Scheinecker, 2018)

A combinação de Abatacept com MTX é utilizada no tratamento da AR ativa moderada a grave em adultos com resposta insuficiente ou intolerância a outros DMARD. (Walker & Whittlesea, 2012)

Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, provocando a depleção das células B (Figura 32). É administrado por via endovenosa, em duas administrações de 1000 mg com 2 semanas de intervalo. Deverá ser avaliada a necessidade de retratamento nos doentes que responderam ao fim de 16-24 semanas. (Ponce & Mendes, 2017)

O CD20 é expresso na maioria das células B normais e malignas, funcionando como um ativador de células B. (Quan et al., 2009)

O Rituximab foi aprovado em combinação com o metotrexato para o tratamento da AR moderadamente ativa em doentes com resposta insuficiente a uma ou mais terapias de antagonistas de TNF- α . (Quan et al., 2009)

Os efeitos secundários mais frequentes compreendem as reações anafiláticas durante a infusão, principalmente urticária, hipotensão e angioedema. Está também relacionado ao aumento do risco de infeções, particularmente pneumonias. (Ponce & Mendes, 2017)

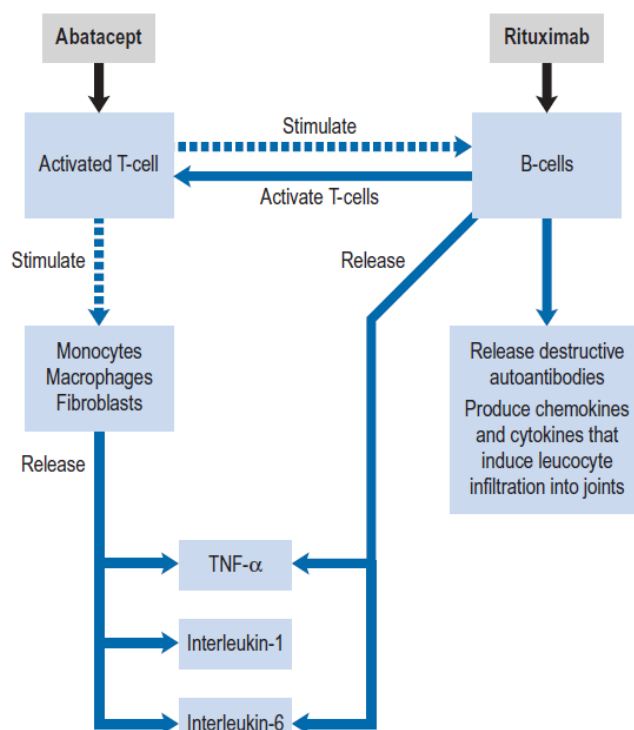


Figura 32 - Alvos dos DMARD biológicos Abatacept e Rituximab no processo inflamatório. (Walker & Whittlesea, 2012)

5.4.1.4. Inibidores de IL-6

A IL-6 é uma citocina importante na resposta da inflamação aguda com efeitos locais e sistêmicos, contribuindo para várias doenças inflamatórias humanas, incluindo a AR. Os anticorpos específicos para o receptor da IL-6 são utilizados para tratar algumas formas de artrite. (Abbas et al., 2017)

A IL-6 pode ser sintetizada por fagócitos mononucleares, células dendríticas, células endoteliais vasculares, fibroblastos e outras células, em resposta a padrões moleculares associados a patogénios (PAMP) e em resposta à IL-1 e TNF- α . Diversos estudos indicam que a diminuição da atividade da IL-6 pode reduzir a inflamação das articulações, prevenir danos a longo prazo e atenuar efeitos adversos da AR como a anemia, fadiga e osteoporose. (Abbas et al., 2017; Quan et al., 2009)

O Tocilizumab (TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante contra o recetor da IL-6, administrado por via endovenosa a cada 4 semanas na dose de 8 mg/kg. Em caso de toxicidade, pode considerar-se a redução da dose para 4 mg/kg. O fármaco está também disponível em formulação subcutânea na dose de 162 mg/semana. (Ponce & Mendes, 2017)

O TCZ tem sido associado ao aumento do risco de infeções, elevação das transaminases, neutropenia, alteração do perfil lipídico e a casos de perfuração intestinal. Por este motivo será necessário fazer mais estudos de segurança e eficácia a longo prazo para confirmar o risco-benefício. (Ponce & Mendes, 2017)

5.4.2. Novos DMARD biológicos

5.4.2.1. Novos Inibidores de TNF- α

O domínio de montagem de ligação pré-ligando (PLAD) é uma porção da região extracelular dos recetores de TNF- α que medeiam a associação da cadeia recetora essencial para a sinalização. Diversos dados *in vivo* e *in vitro* afirmam que as proteínas PLAD dos recetores de TNF- α podem inibir fortemente o TNF- α , melhorando a artrite inflamatória experimental. (Quan et al., 2009)

5.4.2.2. Vacinação anti-TNF α

Encontra-se em desenvolvimento uma vacina anti-TNF que utiliza um conjugado biologicamente inativado de moléculas de TNF- α e o neoantigénio de hemocianina de lapa (KLH) como uma proteína transportadora (TNFK). TNFK estimula a formação de anticorpos policlonais anti-TNF. Os anticorpos policlonais possuem uma menor afinidade do que os anticorpos monoclonais, mas beneficiam de uma elevada avidéz global, prevenindo o problema dos anticorpos anti-fármacos que limitam a eficácia e tolerância de anticorpos monoclonais anti-TNF α . (Semerano et al., 2016)

Em estudos recentes, o TNFK reduziu a destruição das articulações e a diminuição da inflamação em murganhos. O TNFK levou a um tratamento anti-TNF dose-resposta dependente e foi bem tolerado. Os doentes com respostas de anticorpos anti-TNF apresentaram uma maior redução na PCR, melhores contagens de articulações sensíveis e inchadas e valores de *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) relativamente aos controlos. (Semerano et al., 2016)

5.4.2.3. Inibidores de PLA2

A fosfolipase A2 (PLA2) é uma enzima interveniente na produção de diversos mediadores de condições inflamatórias. A família desta enzima compreende dez isoformas secretoras (sPLA2) e três isoformas celulares (cPLA2), envolvidas na transdução de sinal. As isoformas apresentam funções importantes no ácido araquidónico durante a inflamação aguda. (Quan et al., 2009)

A fosfolipase secretora (sPLA2) é considerada como um pró-inflamatória *in vivo* e está relacionada com o início da AR. Os níveis de sPLA2 no fluído sinovial correlacionam-se com a gravidade da doença em doentes com AR. Tendo em conta a conhecida função da sPLA2 na AR, a enzima consiste num alvo terapêutico potencial para o desenvolvimento de medicamentos. (Quan et al., 2009)

Recentemente, um péptido com atividade inibidora dupla contra a secreção de fosfolipase A2 (sPLA2) e MMP foi desenvolvido. (Quan et al., 2009)

5.4.2.4. Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

A angiogénese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos a partir da vascularização existente, sendo um processo essencial para o desenvolvimento normal e a homeostase dos tecidos. Executa uma função importante na fisiopatologia da AR, nomeadamente a proliferação ativa de tecido sinovial inflamatório. (Quan et al., 2009)

Entre todos os fatores envolvidos na angiogénese, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um papel essencial tanto nos processos fisiológicos como patológicos. (Quan et al., 2009)

O VEGF é membro de uma família de citocinas que exercem funções críticas na angiogénese fisiológica e patológica. (Quan et al., 2009)

Estudos iniciais afirmam que o anticorpo anti-VEGF auxilia na melhora dos sintomas de artrite. (Quan et al., 2009)

Outros medicamentos anti-angiogénese inibem a atividade do recetor 2 do VEGF (VEGFR2), impedindo também a atividade de outros recetores da família tirosina quinase envolvidos na angiogénese. (Quan et al., 2009)

5.4.2.5. Inibidores de Fator estimulador de colónia (CSF)

O fator estimulador de colónias (CSF) consiste num fator de crescimento específico com associação das capacidades quimiotrantes das quimiocinas e impelindo a acumulação e/ou ativação *in vitro* e *in vivo* de células integrantes do processo inflamatório. (Quan et al., 2009)

O fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) está relacionado com a ativação, diferenciação e subsistência de neutrófilos e macrófagos. (Kalden, 2016)

Uma empresa farmacêutica desenvolveu agentes que inibem a produção, libertação ou atividade de CSF que podem ser usados em doenças inflamatórias como a AR. (Quan et al., 2009)

5.4.2.6. Antígenos de superfície celular: células T

Os anticorpos monoclonais anti-CD4 induzem remissões que perduram após o período de tratamento em modelos animais de AR e outras doenças auto-imunes. (Quan et al., 2009)

Podem estar envolvidos dois mecanismos:

- O bloqueio funcional da função co-receptora de CD4 durante a doença ativa, que origina a longo prazo uma falta de resposta de células T específicas de autoantígeno;
- O tratamento resulta em uma mudança de Th1 para o predomínio de Th2. (Quan et al., 2009)

Contudo, os efeitos adversos graves, como a linfopenia CD4 inaceitável e a erupção cutânea limitaram o desenvolvimento de imunoterapia anti-CD4+. (Quan et al., 2009)

Uma empresa farmacêutica divulgou um outro anticorpo, com afinidade de ligação para o complexo antígeno CD3, com aplicação na terapêutica da inflamação articular crônica. (Quan et al., 2009)

5.4.2.7. Moléculas de adesão

Quando existe um processo inflamatório, as células endoteliais vasculares ativadas que se encontram no local da lesão, expressam moléculas que promovem a adesão dos leucócitos. (Quan et al., 2009)

As moléculas de adesão são importantes no recrutamento celular para os locais de inflamação. A diminuição da acumulação e modificação do processo inflamatório pode ser obtida através da interferência com o método de adesão (Figura 33). (Quan et al., 2009)

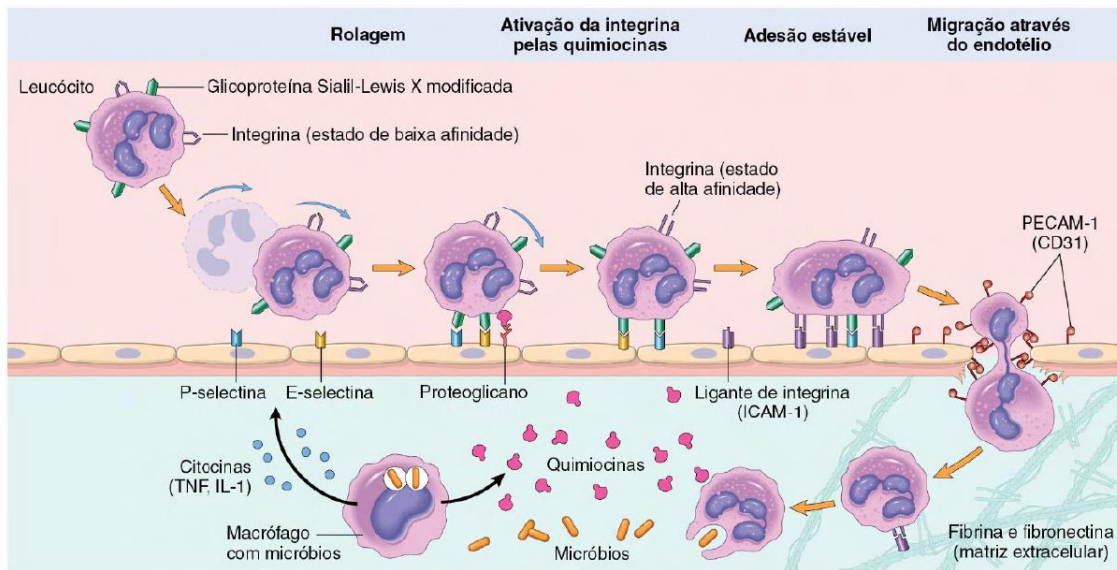


Figura 33 - Mecanismos de migração dos leucócitos através dos vasos sanguíneos para o local da inflamação. *ICAM-1*, molécula 1 de adesão intercelular; *IL-1*, interleucina 1; *PECAM-1*, molécula 1 de adesão celular endotelial à plaqueta; *TNF- α* , fator de necrose tumoral. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Tabela 9 - Moléculas de adesão leucócito-endotélio. *ICAM-1*, molécula 1 de adesão intercelular; *LFA-1*, antígeno associado à função leucocitária; *MAC-1*, antígeno macrófago 1; *VCAM-1*, molécula 1 de adesão às células vasculares; *VLA-4*, antígeno-4 muito tardio. (Abbas & Lichtmann, 2013)

Molécula Endotelial	Molécula do Leucócito	Papel Principal
Selectinas e Ligantes de Selectinas		
P-selectina	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	Rolamento
E-selectina	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	Rolamento e adesão
GlyCam-1, CD34	L-selectina*	Rolamento (neutrófilos, monócitos)
Integrinas e Ligantes de Integrinas		
ICAM-1 (família das imunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Adesão firme, parada, transmigração (neutrófilos, monócitos, linfócitos)
VCAM-1 (família das imunoglobulinas)	Integrina VLA-4	Adesão
Outras		
CD31	CD31 (interação homotípica)	Transmigração dos leucócitos através do endotélio

VLA-4

Um centro de pesquisa e tratamento de cancro identificou o antígeno-4 muito tardio (VLA-4), pertencente às integrinas $\beta 1$ da família de recetores de superfície celular. A adesão intercelular mediada por VLA-4 e outros recetores de superfície celular estão associados ao início de respostas inflamatórias (Tabela 9). (Quan et al., 2009)

Existem várias empresas que investigam novas terapias para a AR, nas quais o mecanismo utilizado é a inibição da adesão de leucócitos através da ligação de VLA-4. (Quan et al., 2009)

ICAM-1

A ICAM-1 é um tipo de molécula de adesão intercelular que está presente continuamente em reduzidas concentrações nas membranas dos leucócitos e células endoteliais. (Quan et al., 2009)

Litzenburger Tobias descreveu uma invenção aplicando regiões recombinantes de ligação ao antígeno e anticorpos e fragmentos funcionais, contendo as regiões de ligação ao antígeno que são específicas para ICAM-1. (Quan et al., 2009)

O VLA-4 e o ICAM-1 podem ser então utilizados para o tratamento da AR e outras manifestações relacionadas com a inflamação. (Quan et al., 2009)

5.4.2.8. Inibição das cascatas de transdução de sinal: via MAPK

As duas vias principais de transdução de sinal ativadas por TNF- α e IL-1 são:

- Proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK);
- Fator nuclear kappa B (NF-kB). (Quan et al., 2009)

As moléculas destas cascatas de transdução de sinal têm sido detetadas na membrana sinovial da AR. (Quan et al., 2009)

p38

Como a MAPK p38 é predominante tanto nas células endoteliais como na camada de revestimento da membrana sinovial na AR, a inibição da p38 pode ter particular interesse (Figura 34). (Quan et al., 2009)

Uma empresa farmacêutica revelou uma nova terapia para a AR utilizando inibidores da MAPK p38. (Quan et al., 2009)

JNK

Outra MAPK relevante é a cinase JUN amino-terminal (JNK), que possui várias isoformas que fosforilam locais específicos em c-jun (Figura 34). (Quan et al., 2009)

A JNK contribui particularmente para a expressão gênica das MMP e erosões das articulações na AR. (Quan et al., 2009)

Estão a decorrer vários estudos para desenvolver novos tratamento para a AR que atuem ao nível da JNK. (Quan et al., 2009)

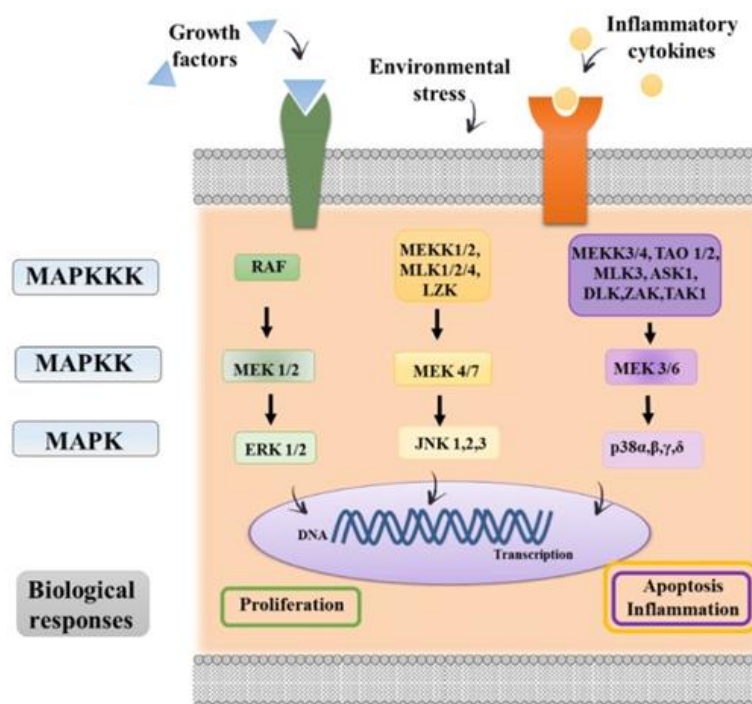


Figura 34 - Cascatas de transdução de sinal: via MAPK. (Veza et al., 2016)

5.4.2.9. Citocinas envolvidas na inflamação

Bloqueio da IL-6

A IL-6 é produzida por células dendríticas. Esta interleucina atua em associação com o TGF- β ativo para orientar a diferenciação de Th17. Contudo, na ausência de IL-6, o TGF- β estimula a diferenciação de células Treg. (Semerano et al., 2016)

Bloqueio da IL-17

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória responsável pela regulação da produção de citocinas relacionadas com a inflamação e pela regulação da produção de prostaglandinas pelos FLS sinoviais. No entanto, pode promover a degradação da cartilagem através do aumento da produção de MMP pelos FLS sinoviais e condrócitos articulares. (Quan et al., 2009)

O bloqueio de IL-17 *in vivo* suprime a inflamação, a destruição das articulações e a progressão da doença. (Quan et al., 2009)

Uma empresa farmacêutica divulgou um agente de ligação de IL-17 para terapêutica da AR. A mesma empresa farmacêutica descobriu casualmente que a co-administração de um antagonista do TNF- α e a IL-12 origina uma diminuição rápida e sustentada nos sinais e sintomas associado a doenças mediadas pelo TNF- α . (Quan et al., 2009)

O bloqueio da IL-17 simultaneamente com outras citocinas que detenham uma ação sinérgica como o TNF- α , demonstrou ser superior quando comparado com o bloqueio de uma única citocina, em melhorar a artrite num modelo animal, bem como na redução da produção de metaloproteinases de matriz (MMP) e citocinas pró-inflamatórias por FLS de doentes com AR. (Semerano et al., 2016)

Bloqueio da IL-21

A IL-21 interfere na co-estimulação de células T, na ativação das células B e na regulação da hematopoiese. Uma outra empresa farmacêutica demonstrou que a administração de IL-21 provoca uma redução das respostas auto-imunes e, desse modo, proporciona um

tratamento benéfico para doenças auto-imunes. Possivelmente os efeitos adversos são menos tóxicos em comparação com outras terapias utilizadas atualmente. (Quan et al., 2009)

Em doentes com AR e modelos animais - murinos CIA - que possuem artrite induzida por colagénio, a IL-21 demonstrou uma atividade pró-osteoclastogénica. Os níveis séricos de IL-21 correlacionaram-se com a atividade da doença, resposta à terapia e danos estruturais, discriminados entre o início indiferenciado da artrite e AR, sendo associados à progressão estrutural no início da AR. (Andersen et al., 2010; Di Fusco, Izzo, Figliuzzi, Pallone, & Monteleone, 2014; Gottenberg et al., 2012; Kwok et al., 2012; Semerano et al., 2016)

O bloqueio da IL-21 resultou na melhora da artrite e erosões ósseas em vários modelos murinos. (Di Fusco et al., 2014; Semerano et al., 2016)

Bloqueio da IL-22

A IL-22 é secretada pelas células Th17, mas a sua síntese é inibida pelo TGF- β e não está dependente dos genes ROR¹ (Castro et al., 2017).

Elevados níveis de IL-22 foram apontados como expressos na AR sinovial, produzidos por FLS e macrófagos. Além disso, a IL-22 promove também a osteoclastogénese através da quantidade excessiva de mRNA de RANKL em FLS de AR. (Masanes Toran, Navarro López, Sacanella, & López Soto, 2010; Shabgah, Navashenaq, Shabgah, Mohammadi, & Sahebkar, 2017)

Num estudo longitudinal de 2 anos, verificou-se que os níveis elevados de IL-22 estão relacionados de forma independente e significativa com a progressão da AR. (Shabgah et al., 2017)

¹ Genes ROR - recetores orfãos ligados ao ROR são recetores nucleares de fatores de transcrição intracelular. Existem três formas de ROR: ROR- α , ROR- β e ROR- γ . O domínio de ligação ao DNA é altamente conservado e o domínio de ligação ao ligando é moderadamente conservado entre RORs (Castro et al., 2017)

6. Outras terapias emergentes para a Artrite Reumatóide

A introdução de novos DMARD biológicos promoveu o aumento das opções de tratamento para doentes com AR. Contudo, apenas em cerca de dois terços dos doentes manifestam eficácia clínica. Um pequeno número de doentes apresentam uma resposta parcial ao tratamento com DMARD biológicos e simultaneamente são contra-indicados para outros, existindo, por isso, a necessidade de definir novos objetivos e desenvolver novos métodos de tratamento. (Kalden, 2016)

Atualmente, encontram-se em fase de desenvolvimento novas terapias para o tratamento da AR que se dirigem especialmente a doentes que não respondem aos medicamentos existentes disponíveis, incluindo os biológicos. As potenciais novas abordagens terapêuticas que se poderão integrar em regimes terapêuticos englobam a propagação de células T reguladoras e futuramente, as células B reguladoras. (Kalden, 2016)

6.1. Modulação imunológica por células T reguladoras

As células T reguladoras (Treg) integram um subgrupo de células T auxiliares CD4+. Podem ser divididas em células T reguladoras naturais (N-Treg) produzidas no timo, e em células T reguladoras induzidas (I-Treg), que se propagam em órgãos linfóides periféricos. As N-Treg podem ser ativadas pela IL-2, enquanto as I-Treg podem sofrer ativação e expansão pela IL-2, IL-10 ou através do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β). (Kalden, 2016)

A homeostase imunológica e a tolerância do hospedeiro é mantida pelas células Treg, pela secreção de IL-10 e TGF- β . A função comprometida das células Treg em doentes com AR pode ser normalizada pela terapia dirigida ao TNF- α . O Adalimumab, mas não o Etanercept, potencia uma população de células Treg estável essencial para melhorar a progressão da inflamação de IL-17. Este tipo de inflamação está associada à regulação de monócitos derivados de IL-6. (Kalden, 2016)

Embora a terapia celular com Treg aparente ser promissor são necessários mais ensaios para instituir como nova opção terapêutica, com menor probabilidade de ocorrer efeitos adversos. (Kalden, 2016)

6.1.1. Tratamento de baixa dose de IL-2

A disfunção de células Treg foi detetada em diversas doenças auto-imunes, que podem ser promovidas pela IL-2. (Semerano et al., 2016)

As células Treg são dependentes da IL-2 exógena para a sua subsistência e expressam elevados níveis de recetores com grande afinidade em comparação com as células Teff. Estima-se que o tratamento com baixa dose de IL-2 seja o necessário para ativar as células Treg sem influenciar as células Teff. Este método tem mostrado eficácia clínica na vasculite induzida pelo vírus da hepatite C, diabetes mellitus tipo 1, entre outras. A melhoria clínica observada nestas doenças está relacionada com a expansão das células Treg que expressam marcadores fenotípicos de ativação e atribuindo-lhes atividade supressora contra as células Teff. Presentemente, existem dois estudos de fase II a avaliar a eficácia e a segurança de vários regimes de tratamento de IL-2 na AR ativa. (Hartemann et al., 2017; Matsuoka et al., 2014; Saadoun et al., 2011)

6.1.2. Superagonistas de células T

Os superagonistas de células T, denominados por CD28SA, ativam as células T através de CD28. Possuem a capacidade de expandir a população de células Treg, apresentando resultados positivos em modelos pré-clínicos de roedores. (Semerano et al., 2016)

Num estudo de AR de fase I, foi confirmado que a primeira administração de CD28SA com o anticorpo monoclonal TGN1412/TAB08 induziu a propagação de citocinas devido à estimulação de CD28 em células Teff. Neste estudo, conseguiu-se estabelecer uma gama de dose do anticorpo monoclonal que ativa Tregs sem que ocorresse a produção de citocinas pró-inflamatórias de Teff. (Tabares et al., 2014)

6.2. Anticorpos monoclonais biespecíficos

Os anticorpos biespecíficos ligam-se a dois antígenos ou epitopos diferentes numa ou duas moléculas diferentes na superfície celular. A vantagem destes possíveis anticorpos é a sua avidéz. (Kalden, 2016)

Os anticorpos monoclonais biespecíficos são usados no tratamento de leucemias e linfomas. O anticorpo *Engager* biespecífico de células T (BITE) anti-CD19/anti-CD3 é um anticorpo monoclonal descoberto recentemente, que demonstrou eficácia para o tratamento da leucemia de células B e do linfoma de células B devido à ação de supressão das células B. Este anticorpo poderá ser aplicado a doenças auto-imunes caracterizadas por auto-anticorpos patogénicos, como a AR ou o lúpus eritematoso sistémico, e especialmente para doentes que não respondam a tratamentos atualmente disponíveis. (Kalden, 2016)

Em experiências *in vitro* recentes, verificou-se que existe um efeito sinérgico no bloqueio simultâneo de TNF- α e IL-17, originando a inibição da libertação de quimiocinas, linfocinas ou enzimas de matriz, levando ao impedimento da inflamação e destruição do osso e cartilagem. É relevante elaborar mais estudos para determinar se poderiam ser utilizados para o tratamento de doentes com AR. (Kalden, 2016)

6.3. Células B Reguladoras

As células B são capazes de produzir anticorpos e autoanticorpos para a ativação de células T através da apresentação de antígenos. A diferenciação de células B perante uma inflamação ou após a iniciação por células T auxiliares de tipo 1 (Th1) leva a uma elevada produção de citocinas pró-inflamatórias. (Kalden, 2016)

As células B reguladoras (Breg) são um subconjunto de células B com capacidade para formar uma grande quantidade de imunossuppressores IL-10 e IL15. Os estudos mais recentes, demonstraram que as células plasmáticas (ou plasmócitos) na imunoglobulina CD19⁺ CD38⁺, são o principal subconjunto de células B responsável pela produção de citocinas imunossuppressoras durante as doenças infecciosas e auto-imunes. A terapia com células Breg específicas necessitam de ser testadas e desenvolvidas para constituir uma possível opção de tratamento para a AR. Quanto ao subconjunto de células plasmáticas na imunoglobulina CD19⁺ CD38⁺, como está relacionado com a formação de citocinas imunossuppressoras, precisa de ser identificado e testado relativamente à sua eficácia na terapêutica. (Kalden, 2016)

6.4. Terapias dirigidas a células B

As células B são responsáveis pela produção de autoanticorpos, atuam como células apresentadoras de antígenos para as células T e proporcionam a estimulação para a sua diferenciação e a produção de citocinas, incluindo citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6, TNF- α e IL-17. (Semerano et al., 2016)

A ativação dos osteoclastos pode ser realizada através das células B pela expressão do RANKL e da formação de anticorpos de vimentina anti-citrulina, que ligam vimentina na superfície de pré-osteoclastos, provocando a sua diferenciação e ativação. (Tsushima, Okazaki, Ishihara, Ushijima, & Iwamoto, 2015; Whitaker, Farooq, Edwards, & Gilpin, 2016)

Uma das opções de tratamento atuais para a AR é o Rituximab - anticorpo monoclonal quimérico depletor de células B anti-CD20. Em estudos clínico realizados, o Rituximab foi capaz de induzir a depleção de células T CD4⁺. (Kalden, 2016)

Recentemente encontram-se disponíveis dois novos anticorpos monoclonais contra o antígeno CD20, porém ainda não licenciados: Ocrelizumab e Ofatumomab. O Ocrelizumab será testado como um possível tratamento para a eliminação de células B em doentes com AR. Por outro lado, o Ofatumomab tem como alvo o epítipo proximal da membrana na molécula CD20 e está aprovado para o tratamento da leucemia linfocítica crónica (CLL). (Kalden, 2016)

O ataque da molécula de superfície CD22 em células B por uma lectina de ligação a ácido siálico de tipo imunoglobulina, demonstrou ser uma opção de tratamento para o linfoma B. Esta nova opção terapêutica poderá no futuro ser direcionada para doenças como a AR ou o lúpus eritematoso sistémico (Figura 35). (Kalden, 2016)

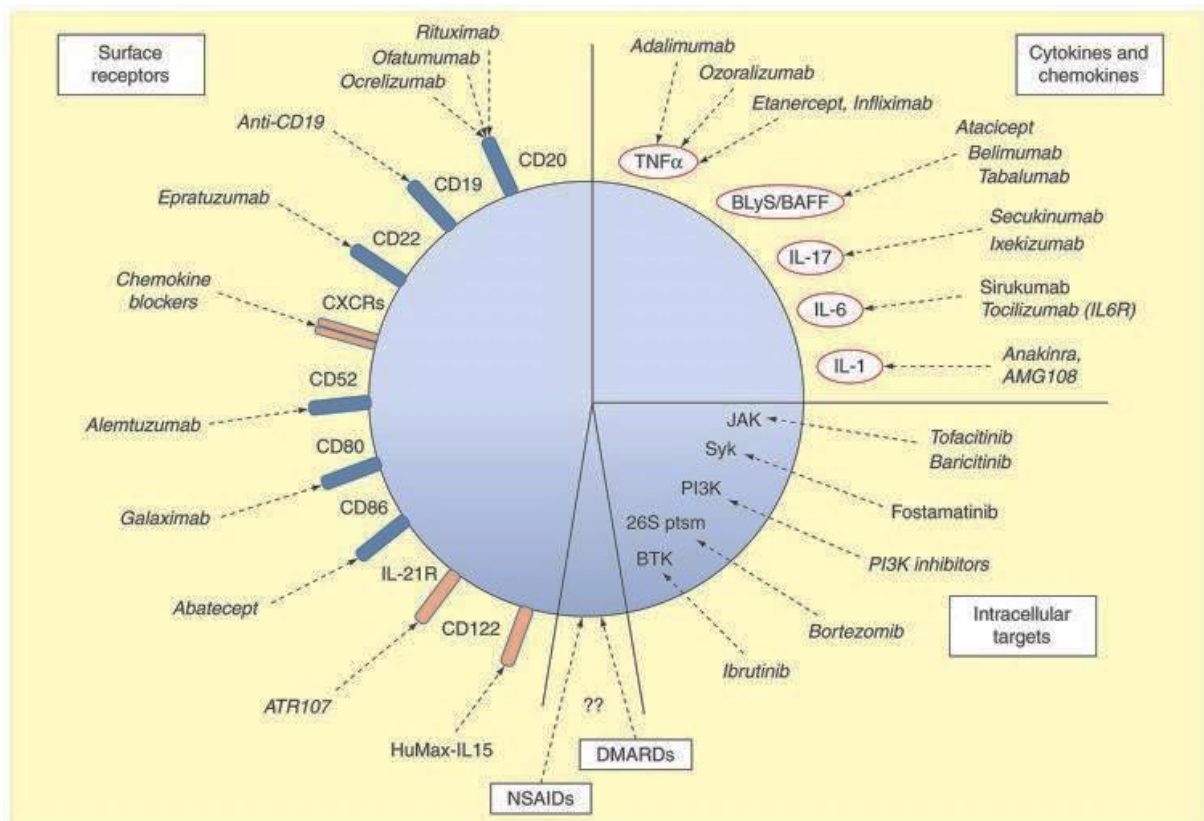


Figura 35 - Abordagens terapêuticas atuais e potenciais das células B para a AR. (Yang et al., 2015)

6.5. Bloqueio das vias de sinalização

A família da JAK aparenta ser o melhor alvo para a AR e outras doenças auto-imunes. É importante atingir esta família, dado que, constitui a principal via de sinalização de várias citocinas. (Semerano et al., 2016)

O bloqueio de uma ou mais cinases leva a uma modulação da função de diferentes estruturas celulares, como recetores de superfície, proteínas de sinalização e transcrição de proteínas nucleares, afetando o comportamento das células. (Kalden, 2016)

Os fármacos que atuam no bloqueio das vias de sinalização estão associados a um maior risco de infeções, especialmente na reativação de infeção pelo herpes zoster. Estão descritas também citopenias e alterações hepáticas. (Ponce & Mendes, 2017)

Relativamente ao seu posicionamento na estratégia terapêutica da AR é ainda pouco claro. Os ensaios clínicos mostraram eficácia em primeira linha, em doentes com resposta

inadequada ao MTX e também com resposta ineficaz aos anti-TNF. O respetivo posicionamento estará dependente da segurança e do custo. (Fleischmann et al., 2016; Kalden, 2016; Lee et al., 2014; Ponce & Mendes, 2017)

Tofacitinib

O Tofacitinib é um inibidor preferencial da janus quinase (JAK) 1 e JAK3 (Figura 36). (Ponce & Mendes, 2017)

O Tofacitinib é administrado por via oral na dose de 5 mg/2x ao dia, ou /1x ao dia para a forma de libertação prolongada de 11 mg. (Ponce & Mendes, 2017)

Baricitinib

O Baricitinib é um inibidor preferencial da JAK1 e JAK2. Encontra-se em fase avançada de aprovação e entrada no mercado. (Ponce & Mendes, 2017)

O Baricitinib é administrado por via oral na dose única de 4 mg/dia. (Ponce & Mendes, 2017)

Consiste numa escolha de tratamento efetiva para a AR incial ou de longa data. Apesar da seletividade para JAK1 e JAK2, a cinética da anemia linfopénica e as infeções foram comparáveis com os DMARD ou adalimumab e ligeiramente maiores do que placebo. (Kalden, 2016)

Decernotinib

O Decernotinib é um potente inibidor de JAK3 com potência limitada ou não mensurável contra outros isotipos da JAK ou proteínas não-JAK. (Semerano et al., 2016)

Em estudos recentes, foi demonstrado que é mais eficaz do que o placebo em ensaios de fase II em doentes com AR e MTX. (Semerano et al., 2016)

Perficitinib

O Perficitinib apresenta uma maior seletividade para JAK1 e JAK3. (Semerano et al., 2016)

A resposta clínica foi superior ao placebo com uma dose de 100 e 150 mg uma vez por dia. Atualmente, as doses estão a ser investigadas em estudos de Fase III da AR. (Semerano et al., 2016)

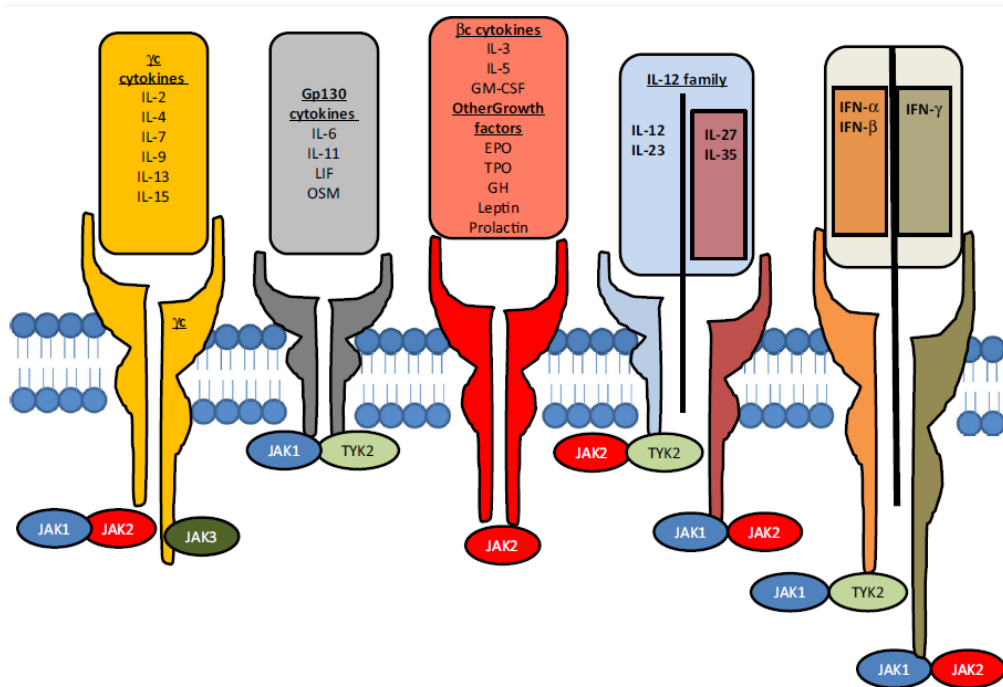


Figura 36 - Principais eventos regulatórios para inibidores de JAK no tratamento da AR. (Krüger, Rellecke, Schiffner-rohe, & Nolting, 2016; Louder et al., 2016)

6.6. Bloqueio do proteassoma

Bortezomib

O Bortezomib é um medicamento inibidor do proteassoma que se encontra indicado para o tratamento do mieloma. Porém, a inibição do imunoproteassoma pode também ser uma abordagem para o tratamento de doenças auto-imunes mediadas por anticorpos. Este e outros

novos inibidores de proteassoma são menos tóxicos e constituem uma alternativa para o tratamento da AR e de doentes com autoanticorpos patogénicos. (Kalden, 2016)

6.7. Segmentação da via Th17

As células Th17 estão envolvidas em doenças auto-imunes, como a AR, fazendo parte da população das células Teff. Existem vários alvos para intervir ao nível destas células: a montante, permitindo diminuir a sua diferenciação e expansão e a jusante, bloqueando as citocinas que secretam. (Semerano et al., 2016)

As células Th17 e Treg via alternativa estão ligadas através de uma de diferenciação de células T CD4 +, sob a ação do TGF- β . Dependendo do ambiente de citocinas, o TGF- β pode ter outras funções como o controlo de células Th17 potencialmente patogénicas. (Semerano et al., 2016)

As citocinas pró-inflamatórias como IL-21 e IL-23 são necessárias para a diferenciação completa de células Th17. A IL-21 em associação com o TGF- β , pode induzir a diferenciação celular Th17, mesmo na ausência de IL-6. (Razawy, van Driel, & Lubberts, 2018; Semerano et al., 2016)

Na AR, as células Th17 possuem um papel importante na sinovite. Em estudos recentes, foi demonstrado em modelos animais (ratinhos SCID enxertados com tecido sinovial de AR) que o bloqueio de IL-6 com Tocilizumab pode resultar em frequência Th17 reduzida. Os Treg de doentes com AR suprimem as células Th17 pela inibição da IL-6 derivada de monócitos, em resposta ao Adalimumab. (Semerano et al., 2016)

6.8. Moléculas de libertação de monóxido de carbono

O monóxido de carbono (CO) é uma substância de baixo peso molecular, que inibe a produção de TNF- α *in vitro* e *in vivo*, bem como demonstrou efeitos anti-inflamatórios em estudos de modelos animais. Deste modo, desenvolveu-se moléculas de libertação de CO (CORM) que atuam diretamente nos alvos terapêuticos, sem a formação de complexos intermediários de CO-hemoglobina. Diversos CORM foram indicados para uso no tratamento de patologias inflamatórias, com reações inflamatórias agudas ou crónicas. (Quan et al., 2009)

7. Conclusão

A Artrite Reumatóide é uma doença auto-imune e debilitante pelo que a etiologia ainda permanece desconhecida.

A complexidade de determinar um diagnóstico precoce tendo em conta os indícios da doença, salienta a importância da caracterização dos autoanticorpos como marcadores precoces e de pressuposição de doenças auto-imunes como a AR. Os autoanticorpos são avaliados como um potencial método para a prática clínica e na triagem de populações em risco.

O decorrer da doença da AR pode ser modificado utilizando fármacos anti-reumáticos. Na atualidade, o tratamento da AR é um processo contínuo e de elevada dificuldade, que obriga o acompanhamento frequente do doente, com avaliação do índice de atividade da doença, investigação de manifestações extra-articulares, monitorização de efeitos adversos e avaliação da capacidade funcional. No entanto, a terapêutica atual da AR tem como consequência o desenvolvimento de inúmeros efeitos adversos, permanecendo um enorme desafio para o futuro a diminuição ou cessação dos mesmos.

Os DMARD não biológicos possuem um alvo molecular muito específico, no entanto, a falta de especificidade do tecido pode apresentar ser um desafio. É necessário também verificar se os perfis de segurança são considerados admissíveis em termos de avaliação clínica. Em termos de custo, os DMARD não biológicos são mais baixos do que os DMARD biológicos.

Atualmente, estão a ser desenvolvidos novos compostos para o tratamento de doentes com AR e para doentes com outras doenças reumáticas auto-imunes pela definição de novos alvos terapêuticos. Os desenvolvimentos no âmbito da investigação de novos medicamentos é de extrema importância principalmente a doentes que são refratários aos produtos biológicos que existem disponíveis.

Contudo, apesar dos novos desenvolvimentos para a AR, é ainda necessário definir os marcadores dos doentes que poderão responder a um dado biológico. Estes marcadores melhorarão a abordagem à terapêutica individualizada e dará ao médico a informação do decorrer da doença.

No futuro, espera-se que outras estratégias, incluindo novos inibidores específicos de isoformas de janus quinase (JAK) e novos biológicos com alvo na IL-6 ou o recetor da IL-6 (IL-6R) possam integrar numa possível terapêutica.

Apesar dos avanços nos últimos anos, continuam a existir obstáculos e incertezas no controlo correto da doença. No entanto, atualmente os doentes com AR têm uma maior capacidade de manter a sua atividade profissional e qualidade de vida.

Como “não há mal que sempre dure, nem bem que não se acabe”, os últimos anos têm sido férteis para o aparecimento de novos fármacos, nos quais os reumatologistas e os doentes reumáticos depositam grandes esperanças para tratamento e, se possível a prevenção da AR.

8. Referências Bibliográficas

- A. Hitchon, C. (2011). The Synovium in Rheumatoid Arthritis. *The Open Rheumatology Journal*, 5, 107–114.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2017). Cellular and Molecular Immunology (9th ed., p. 608). Elsevier.
- Abbas, A. K., & Lichtmann, A. H. (2013). Robbins Patologia Básica. In *Robbins Patologia Básica* (9th ed., pp. 29–73). Elsevier.
- American College of Rheumatology. (2017). Rheumatoid Arthritis. Retrieved February 20, 2018, from <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>
- Andersen, T., Lund, M., Holm, C. K., Stengaard-pedersen, K., Deleuran, B., Hetland, M. L., ... Hørslev-petersen, K. (2010). Increased Interleukin 21 (IL-21) and IL-23 Are Associated with Increased Disease Activity and with Radiographic Status in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 37, 2014–2020.
- Antunes, I. B. S. (2015). Artrite Reumatóide - intervenção farmacológica e crenoterápica (p. 157).
- Assayag Deborah, L. J. S. K. J. T. E., Assayag, D., Lee, J. S., & King, T. E. (2014). Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina (Buenos Aires)*, 74, 158–165.
- Balista, P. A. (2010). Inibidores de fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e neuroproteção mediada pela cascata de sinalização da AKT na fase aguda do modelo de pilocarpina (pp. 8–11).
- Bonelli, M., & Scheinecker, C. (2018). How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology*, 30, 295–300.
- Borregaard, N. (2018). Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity*, 33, 657–670.
- Bugatti, S., Vitolo, B., & Caporali, R. (2014). B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *BioMed Research International*, 1–14.
- Carvalho Jr., F. F., Suehiro, R. M., Golmia, R., & Scheinberg, M. (2009). Biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis, *66*, 20–27.

- Castro-Santos, P., & Díaz-Peña, R. (2016). Genetics of rheumatoid arthritis: A new boost is needed in Latin American populations. *Revista Brasileira de Reumatologia*, *56*, 171–177.
- Castro, G., Liu, X., Ngo, K., De Leon-Tabaldo, A., Zhao, S., Luna-Roman, R., ... Fung-Leung, W.-P. (2017). ROR γ t and ROR α signature genes in human Th17 cells. *PLOS ONE*, *12*, e0181868.
- Di Fusco, D., Izzo, R., Figliuzzi, M. M., Pallone, F., & Monteleone, G. (2014). IL-21 as a therapeutic target in inflammatory disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *18*, 1329–1338.
- Firestein, G. S. (2014). The disease formerly known as rheumatoid arthritis, *16*, 114.
- Fisher, J., & Mobashery, S. (2006). Recent advances in MMP inhibitor design. In *Cancer metastasis reviews* (Vol. 25, pp. 115–136).
- Fleischmann, R. M., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A. F., Wilkinson, B., Kwok, K., DeMasi, R., & Van Vollenhoven, R. F. (2016). Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open*, *2*, e000262.
- Fonseca, J. E. C. da, Canhão, H., & Queiroz, M. V. de. (2013). Reumatologia Fundamental (pp. 45–51). LIDEL.
- Fonseca, J. E., Canhão, H., Mourão, A. F., Caetano-Lopes, J., Queiroz, M. V., & Cascão, R. (2010). *Synovial tissue highly infiltrated by neutrophils in the very early phase of rheumatoid arthritis*.
- Germano de Sousa: Centro de Medicina Laboratorial. (2010). Artrite Reumatóide. Retrieved from <https://www.germanodesousa.com/page/doencas/article/artrite-reumatoide/>
- Goeldner, I., Skare, T. L., & Reason, I. T. D. M. (2011). Artrite reumatóide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*, pp. 495–503.
- Gottenberg, J.-E., Dayer, J.-M., Lukas, C., Ducot, B., Chiochia, G., Cantagrel, A., ... Mariette, X. (2012). Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*, 1243–1248.

- Greene, R. J., & Harris, N. D. (2008). Pathology and Therapeutics for Pharmacists: A basis for clinical pharmacy practice (3rd ed., pp. 761–785). Pharmaceutical Press.
- Hartemann, A., Bensimon, G., Payan, C. A., Jacqueminet, S., Bourron, O., Nicolas, N., ... Klatzmann, D. (2017). Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *1*, 295–305.
- Horiuchi, A. C., Pereira, L. H. C., Kahlow, B. S., Silva, M. B., & Skare, T. L. (2015). Rheumatoid arthritis in elderly and young patients. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, *57*, 491–494.
- Jung, S. M., Kim, K. W., Yang, C.-W., Park, S.-H., & Ju, J. H. (2014). Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology Research*, *2014*, 1–15.
- Kalden, J. R. (2016). Emerging Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy*, *3*, 31–42.
- Kaplan, M. J. (2012). Neutrophil extracellular traps (NETs): Double-edged swords of innate immunity, *189*, 2689–2695.
- Kennedy, A., Fearon, U., Veale, D. J., & Godson, C. (2011). Macrophages in synovial inflammation. *Frontiers in Immunology*, *2*, 1–9.
- Khoja, S. O., El-Miedany, Y., Iyer, A. P., Bahlas, S. M., Balamash, K. S., & Elshal, M. F. (2018). Associations of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Genotypes with Patient-Reported Outcome/Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Laboratory*, *64*, 51–58.
- Klimek, E., Mikołajczyk, T., Sulicka, J., Kwaśny-Krochin, B., Korkosz, M., Osmenda, G., ... Skalska, A. (2014). Blood monocyte subsets and selected cardiovascular risk markers in rheumatoid arthritis of short duration in relation to disease activity. *BioMed Research International*, *2014*, 1–10.
- Krüger, K., Rellecke, J., Schiffner-rohe, J., & Nolting, H. (2016). Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach, *10*, 2217–2228.
- Kurowska-Stolarska, M., & Alivernini, S. (2017). Synovial tissue macrophages: friend or foe?

RMD Open, 3, 1–11.

- Kwok, S. K., Cho, M. La, Park, M. K., Oh, H. J., Park, J. S., Her, Y. M., ... Park, S. H. (2012). Interleukin-21 promotes osteoclastogenesis in humans with rheumatoid arthritis and in mice with collagen-induced arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 64, 740–751.
- Lee, E. B., Fleischmann, R., Hall, S., Wilkinson, B., Bradley, J. D., Gruben, D., ... van Vollenhoven, R. F. (2014). Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 370, 2377–2386.
- Louder, A. M., Singh, A., Saverno, K., Cappelleri, J. C., Aten, A. J., Koenig, A. S., & Pasquale, M. K. (2016). Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *American Health & Drug Benefits*, 9, 84–93.
- Masanés Toran, F., Navarro López, M., Sacanella, M. E., & López Soto, A. (2010). Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. *Fundación Española de Reumatología*, 1, 14–23.
- Matsuoka, K., Koreth, J., Kim, H. T., Bascug, O. G., Kawano, Y., Murase, K., ... Robert, J. (2014). Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease, 5, 43.
- Meirinhos, T., Ramos, F. O., Miranda, L. C., & Fonseca, J. E. C. da. (2016). Sociedade Portuguesa de Reumatologia: Manual de Interno (1st ed., pp. 1–133).
- Mizoguchi, F., Slowikowski, K., Wei, K., Marshall, J. L., Rao, D. A., Chang, S. K., ... Brenner, M. B. (2018). Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, 9, 789.
- Mourão, A. F., Canhão, H., Sousa, E., Cascão, R., da Costa, J. B., de Almeida, L. S., ... Fonseca, J. E. (2010). From a neutrophilic synovial tissue infiltrate to a challenging case of rheumatoid arthritis. *Ata Reumatologica Portuguesa*, 35, 228–231.
- Murphy, G., & Nagase, H. (2008). Progress in matrix metalloproteinase research. *Molecular Aspects of Medicine*, 29, 290–308.
- Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*, 69, 562–573.
- Narciso, L. (2012). Manual informativo para o doente com Artrite Reumatóide (pp. 1–28).

- Picerno, V., Ferro, F., Adinolfi, A., Valentini, E., Tani, C., Alunno, A., ... Tani, C. (2015). One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, pp. 551–558.
- Pinheiro, J. (2015). Terapêutica Nutricional da Artrite Reumatóide. *Ata Portuguesa de Nutrição*, pp. 26–30.
- Ponce, P., & Mendes, J. J. (2017). Artrite Reumatóide. In *Manual de Terapêutica Médica* (3rd ed., pp. 535–539). Lidel.
- Quan, L., Thiele, G. M., Tian, J., & Wang, D. (2009). The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis, pp. 723–738.
- Queiroz, M. V. de. (2011). Doenças Reumáticas: Guia e Exercícios para Doentes (pp. 11–24). LIDEL.
- Razawy, W., van Driel, M., & Lubberts, E. (2018). The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *European Journal of Immunology*, 48, 220–229.
- Reumatologia, S. P. de. (2018). Artrite Reumatóide e cirúrgias. Retrieved February 20, 2018, from <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/ar-e-cirurgias/175>
- Rubenstein, D., Wayne, D., & Bradley, J. (2010). Compêndio de Medicina Clínica (pp. 444–447). Piaget, Instituto.
- Saadoun, D., Rosenzweig, M., Joly, F., Six, A., Carrat, F., Thibault, V., ... Klatzmann, D. (2011). Regulatory T-Cell Responses to Low-Dose Interleukin-2 in HCV-Induced Vasculitis. *N Engl J Med*, 365, 2067–2077.
- Semerano, L., Minichiello, E., Bessis, N., & Boissier, M. C. (2016). Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. *Trends in Molecular Medicine*, 22, 214–229.
- Serra, L. M. A., Oliveira, A. F., & Castro, J. C. e. (2012). Critérios Fundamentais em Fraturas e Ortopedia (p. 498). LIDEL.
- Shabgah, A. G., Navashenaq, J. G., Shabgah, O. G., Mohammadi, H., & Sahebkar, A. (2017). Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections. *Autoimmunity Reviews*, 16, 1209–1218.

- Sherwood, L. (2012). Fundamentals of Human Physiology. In *Igarss 2014* (4th ed., pp. 1–590).
- Shoenfeld, Y., Cervera, R., & Gershwin, M. E. (2008). Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases (1st ed., pp. 15–19). Humana Press.
- Sousa, E., Lopes, J. C., Moura, R., & Weinmann, P. (2010). Uma nova visão das doenças reumáticas inflamatórias : um exemplo de interação da biologia celular e molecular com a clínica (1st ed., pp. 1–140). Bial.
- Tabares, P., Berr, S., Römer, P. S., Chuvpilo, S., Matskevich, A. A., Tyrsin, D., ... Hünig, T. (2014). Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *European Journal of Immunology*, *44*, 1225–1236.
- Tate, S. S. (2011). Anatomia & Fisiologia (pp. 284–285). Lusociência.
- Tsushima, H., Okazaki, K., Ishihara, K., Ushijima, T., & Iwamoto, Y. (2015). CCAAT/enhancer-binding protein β promotes receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand (RANKL) expression and osteoclast formation in the synovium in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *17*, 31.
- van de Sande, M. G., & Baeten, D. L. (2016). Immunopathology of synovitis: From histology to molecular pathways. *Rheumatology (United Kingdom)*, *55*, 599–606.
- Ventades, N. G., Laza, I. M., Hervella, M., & De-la-Rúa, C. (2018). A recording form for differential diagnosis of arthropathies. *International Journal of Paleopathology*, *20*, 45–49.
- Veza, T., Rodríguez-Nogales, A., Algeri, F., Utrilla, M. P., Rodriguez-Cabezas, M. E., & Galvez, J. (2016). Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review. *Nutrients*, *8*, 211.
- Walker, R., & Whittlesea, C. (2012). Clinical Pharmacy and Therapeutics (5th ed., pp. 830–847).
- Whitaker, A. M., Farooq, M. A., Edwards, S., & Gilpin, N. W. (2016). HHS Public Access, *19*, 69–77.
- Wright, H. L., Moots, R. J., & Edwards, S. W. (2014). The multifactorial role of neutrophils

in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10, 593.

Yang, G., Sau, C., Lai, W., Cichon, J., & Li, W. (2015). Regulation of B lymphocytes and plasma cells by innate immune mechanisms and stromal cells in rheumatoid arthritis, *344*, 1173–1178.

Anexo I

Tabela 7 - DMARD utilizados no tratamento da AR. *BP*, pressão sanguínea; *CrCl*, clearance da creatinina; *FBC*, contagem total de sangue; *GI*, gastrointestinal; *IM*, intramuscular; *LFT*, testes de função hepática; *MTX*, Metotrexato; *TPMT*, ensaio da tiopurina metiltransferase; *U&E*, ureia e eletrólitos, incluindo creatinina. (Walker & Whittlesea, 2012)

Name	Dose	Adverse reactions	Monitoring		Time period to benefit
			Baseline	Long-term	
Auranofin (oral gold)	3 mg two to three times daily	Rash, oral ulceration, proteinuria, myelosuppression	FBC Urinalysis U&E LFTs	FBC and urinalysis every 4 weeks	4-6 months
Azathioprine	1-3 mg/kg/day	Myelosuppression, hepatic impairment	FBC U&E LFTs TPMT assay	FBC and LFTs weekly for 6 weeks, then every 2 weeks until dose is stable for 6 weeks, then monthly. If maintenance dose is achieved and stable for 6 months consider reducing monitoring to every 3 months U&E every 6 months	6 weeks to 3 months
Ciclosporin	2.5-4 mg/kg/day (in two divided doses)	Hypertension, renal dysfunction, gingival hyperplasia, electrolyte imbalance, hyperlipidaemia	FBC U&E LFTs Fasting lipids CrCl BP	FBC and LFTs monthly until dose and trend stable for 3 months, then every 3 months thereafter U&E every 2 weeks until dose and trend stable for 3 months, then monthly thereafter Periodic lipid check Regular BP check - maintain \leq 140/90	3 months
D-penicillamine	Usual maintenance 500-750 mg daily	Nausea, anorexia, myelosuppression, rashes, taste disturbances	FBC U&E Urinary protein	FBC and urinalysis every 2 weeks until dose stable for 3 months, then monthly thereafter	3-6 months
Hydroxychloroquine	200-400 mg daily	Ocular toxicity, GI and visual disturbances	FBC U&E LFT Visual acuity	Annual review with optometrist	2-3 months
Leflunomide	10-20 mg daily Loading dose is not commonly used in practice due to GI side effects	Weight loss, hypertension, GI disturbances, myelosuppression	FBC U&E LFTs BP Weight	FBC and LFTs monthly for 6 months, then every 2 months thereafter if stable Monthly bloods should be continued long-term if co-prescribed with another immunosuppressant or potentially hepatotoxic agent Regular BP and weight checks	8-12 weeks, although longer if the loading dose is not given
Methotrexate	7.5-25 mg once weekly	Hepatotoxicity, myelosuppression, pneumonitis, nausea and vomiting	FBC U&E LFTs Chest X-ray	FBC, U&E, LFTs every 2 weeks until MTX dose and monitoring stable for 6 weeks, then monthly thereafter until dose and disease stable for 1 year. Following this, reduction in frequency of monitoring may be considered depending on various patient factors, for example renal impairment	6 weeks to 3 months

Name	Dose	Adverse reactions	Monitoring		Time period to benefit
			Baseline	Long-term	
Sodium aurothiomalate (IM gold)	10 mg test dose, then 50 mg weekly until significant response or total dose of 1000 mg has been given	Rash, oral ulceration, proteinuria, myelosuppression	FBC Urinalysis U&E LFTs	FBC and urinalysis every 4 weeks	Usually when 500 mg cumulative dose has been reached
Sulphasalazine	500 mg to 3 g daily	GI disturbances, myelosuppression, hepatotoxicity	FBC U&Es LFTs	FBC and LFTs monthly for first 3 months, then every 3 months thereafter. Reduce frequency after first year if dose and results are stable	3 months