
NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

NEW THERAPEUTIC APPROACHES FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Helena H. L. BORBA¹; Astrid WIENS²; Roberto PONTAROLO³

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPR

Email: h_hlb@hotmail.com

2. Doutora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPR

3. Professor do Departamento de Farmácia – UFPR

RESUMO:

Dentre as doenças reumáticas que vêm ganhando interesse nos últimos anos desacata-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença autoimune de qualidade crônica que acomete predominantemente mulheres em idade fértil. Apesar do progresso no prognóstico do lúpus verificado nos últimos anos, os pacientes que apresentam a doença ainda apresentam uma alta taxa de mortalidade, sendo os principais eventos causadores de óbito a falência dos órgãos nobres, infecções e doenças cardiovasculares. Embora a causa do lúpus ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, ambientais e hormonais contribuem para o seu desenvolvimento. A presença de autoanticorpos dirigidos contra o núcleo das células, principal característica imunológica da doença, é o grande responsável pelo dano tecidual em pacientes com LES. Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, bem como da ampla multiplicidade no curso da doença, o diagnóstico do lúpus é alcançado mediante a combinação de sinais e sintomas clínicos com achados laboratoriais. O tratamento do LES almeja o controle de períodos agudos da doença, a redução do risco de agravamento da mesma durante períodos em que ela encontra-se estável, e o controle de sintomas que podem incapacitar o paciente, melhorando a sua qualidade de vida. Uma vez que os tratamentos convencionais do LES podem ocasionar uma série de reações adversas graves aos pacientes, novas terapias têm sido alvo de estudos, a exemplo dos medicamentos imunobiológicos. As expectativas para os próximos anos quanto ao tratamento do LES incluem o diagnóstico precoce da doença, seguido de uma abordagem terapêutica moderna capaz de prevenir danos a múltiplos órgãos e que causem poucas reações adversas, garantindo, desta forma, o controle satisfatório da atividade da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, medicamentos imunobiológicos.

ABSTRACT:

Among rheumatic diseases that have been gaining interest nowadays stands Systemic Lupus Erythematosus (SLE), a chronic and autoimmune disease that affects predominantly women in childbearing age. Despite progress in lupus prognosis, patients still have a high mortality rate. The main events that cause death are noble organ failure, infections and cardiovascular disease. Although the cause of lupus is still unknown, it is known that genetic, environmental and hormonal factors contribute to disease development. The presence of autoantibodies directed against cell nuclei is the main immunological characteristic of the disease and is largely responsible for tissue damage in patients with SLE. Due to the wide variety of clinical and laboratory findings, as well as the wide variety in the course of the disease, lupus diagnosis is achieved by the combination of clinical signs and symptoms with laboratory findings. SLE treatment aims the control of acute periods of lupus, reduction of the risk of disease flare and control of symptoms that may incapacitate the patient, enhancing its quality of life. Since conventional treatments of SLE can cause several serious adverse reactions to patients, new therapies have been investigated, as biological agents. Expectations for the following years include early SLE diagnosis, followed by a modern therapeutic approach capable of preventing damage to multiple organs without cause adverse reactions, ensuring the satisfactory control of disease activity and improving patients' quality of life.

Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), immunobiological drugs

1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1.1 Histórico e etiologia do lúpus

O termo "lúpus" foi introduzido do século XIII para descrever a lesão facial de caráter erosivo (lesão em asa de borboleta característica da doença), uma vez que se acreditava que ela se assemelhava à mordida de um lobo. Em meados do século XIX, em virtude da retomada do interesse pela doença, constatou-se que o lúpus não se limitava somente à lesão na pele, mas que acometia diversos sistemas do organismo. No início do século XX foram realizados estudos em cadáveres e foi verificado que o acometimento dos órgãos internos em virtude da doença poderia ocorrer independentemente da presença da lesão na pele. Com o advento das novas tecnologias em exames laboratoriais, o entendimento da doença, bem como o seu diagnóstico, foram e têm sido bastante aprimorados (FU, 2011).

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é classificado como uma doença reumática, autoimune, de característica crônica, (ABBAS, 2008), a qual acomete predominantemente mulheres na idade reprodutiva (ACHOUR, 2012). A prevalência do

LES varia bastante dentre as diferentes etnias, sendo de aproximadamente 40 casos em 100.000 pessoas entre europeus, e de 200/100.000 dentre indivíduos negros (RAHMAN, 2008). Além disso, verifica-se uma grande diferença entre os gêneros, satisfazendo a razão de 10 mulheres para cada homem acometido pela doença (MANSON, 2006). Sabe-se que apesar da melhoria no prognóstico do lúpus, verificada nos últimos anos, os pacientes acometidos por esta doença ainda apresentam uma taxa de mortalidade cerca de cinco vezes maior em relação aos indivíduos saudáveis. Dentre os principais eventos que levam estes pacientes a óbito pode-se citar falência dos órgãos nobres, além de infecções e doenças cardiovasculares (CHING, 2006).

Embora a causa do lúpus ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, ambientais e hormonais contribuem para o seu desenvolvimento (POSTAL, 2012). Os genes envolvidos no aumento da susceptibilidade à ocorrência do LES incluem aqueles que controlam as respostas autoimunes frente a determinados tipos de autoantígenos, genes que regulam a ativação de células T e B, e genes os quais influenciam a expressão da resposta inflamatória em determinados órgãos (ROBSON, 2001). Especula-se que pacientes jovens e senis podem apresentar disparidades nos determinantes genéticos da doença, apresentando diferentes respostas aos mecanismos desencadeantes da mesma (CERVERA, 2005). Dentre os fatores ambientais mais relevantes para o surgimento do lúpus pode-se citar a exposição à radiação UV (RAHMAN, 2008), bem como infecções por alguns tipos de vírus, como o Epstein-Barr. Alguns alimentos também têm sido descritos como possíveis indutores do aumento da susceptibilidade ao LES, a exemplo do broto de alfafa (ROBSON, 2001). Além disso, está descrito o lúpus induzido pelo uso de determinados medicamentos, tais como a procainamida, hidralazina e quinidina. As manifestações renais e neurológicas são bastante raras nestes pacientes, os quais apresentam majoritariamente acometimento da pele e das articulações (RAHMAN, 2008). O fator hormonal também tem relevância, uma vez que a doença acomete dez vezes mais mulheres do que homens, evidenciando a contribuição dos hormônios para o aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento da doença (ABBAS, 2008).

1.2 Características imunológicas

Como mencionado anteriormente, o LES é uma doença de qualidade autoimune, caracterizada pela presença de autoanticorpos produzidos em virtude do reconhecimento errôneo de antígenos próprios. Neste contexto, apesar do destaque para a imunidade adaptativa no desenvolvimento da doença, recentemente foi reconhecida a importância da imunidade inata para este processo. Isso se deve à descoberta de que não somente antígenos externos, como vírus e bactérias exógenas, são capazes de ativar receptores Toll-like de células dendríticas e células B, mas

também materiais genéticos como DNA e RNA presentes em complexos imunes, os quais se encontram na circulação de pacientes com lúpus (HAHN, 2011). Os receptores toll-like (TLRs) são componentes críticos da imunidade inata, atuando como sensores de patógenos. Eles agem sobre as células da imunidade inata detectando padrões conservados de micro-organismos patogênicos. Estas células, quando ativadas por estes receptores, levam à maturação de células apresentadoras de antígenos e produção de citocinas inflamatórias (REYNOLDS, 2012; CONNOLLY, 2012).

Os antígenos próprios encontrados no lúpus abrangem proteínas e DNA que compõem a cromatina, proteínas do spliceossoma, e partículas Ro/La citoplasmáticas. Os autoanticorpos, por sua vez, compreendem os anti-fosfolípidos, anti-C1q (primeira molécula da via clássica do complemento), além de anticorpos contra as células do sistema hematopoiético, ocasionando citopenias (ROBSON, 2001). Especula-se que os anticorpos anti-fosfolípido podem reagir com hemácias e plaquetas de modo a ocasionar a sua destruição via sistema complemento. Estes anticorpos ainda são considerados um fator de risco para trombose, abortos recorrentes e trombocitopenia em pacientes com LES (CERVERA, 2005).

A grande maioria dos pacientes com LES (mais de 90%) apresenta autoanticorpos antinucleares, os quais são sensíveis, porém não específicos para a doença. Anticorpos anti-dsDNA e anti-nucleossomo são mais específicos para o LES, sendo que os primeiros são preditivos de complicações renais (MANSON, 2006). Além disso, quando anticorpos anti-C1q estão presentes juntamente com os anticorpos anti-dsDNA, ocorre uma aceleração do desenvolvimento da nefrite lúpica (NOWLING, 2011). Outros autoanticorpos encontrados na doença incluem o anti-Ro, anti-La e anti-Sm. O primeiro tem sido associado à presença de manifestações cutâneas subagudas; o anti-La com rash malar, lesões cutâneas subagudas, fotossensibilidade, serosite, artrite e trombose; por fim, os anticorpos anti-Sm têm sido associados à prevalência de úlceras orais e miosite (CERVERA, 2005).

Os autoantígenos presentes no lúpus formam-se a partir de debris celulares resultantes do processo de apoptose. Este processo ocorre em virtude da exposição inconveniente de antígenos na superfície das células em apoptose, os quais são reconhecidos pelo sistema imunológico (RAHMAN, 2008). Destarte, assume-se a importância do sistema complemento no desencadeamento da doença, o qual faz a remoção de complexos imunes e de células apoptóticas dos tecidos. Frente à deficiência neste sistema, ocorre o acúmulo destes complexos, culminando com o aumento do dano inflamatório no tecido e com a liberação de autoantígenos, os quais podem conduzir à resposta autoimune (ROBSON, 2001). A proteína C1q, integrante inicial do complemento, tem a função de se ligar a debris celulares permitindo a sua fagocitose por macrófagos que possuem receptores para esta proteína em sua superfície. Com este sistema defasado, a remoção de debris celulares torna-se, então, ineficiente (RAHMAN, 2008).

A principal característica imunológica da doença é a presença de autoanticorpos contra componentes do núcleo das células (POSTAL, 2012). Estes anticorpos patogênicos, por sua vez, consistem na principal causa de dano tecidual em pacientes com LES (RAHMAN, 2008), sendo a sua presença, bem como a sua persistência no organismo do paciente, reflexos da falha na autotolerância do indivíduo. Esta falha decorre da apresentação anormal de autoantígenos juntamente com desordens na função de linfócitos T e B (MANSON, 2006). A importância das células B no desenvolvimento do lúpus reside em alguma de suas funções, tais como na apresentação de antígenos, regulação do processo inflamatório por meio de citocinas, além da produção dos autoanticorpos característicos da doença (POSTAL, 2012).

Dentre os marcadores para o LES pode-se mencionar os anticorpos anti-DNA nativo. Estes anticorpos são de extrema importância, uma vez que seus níveis séricos indicam a atividade da doença na maioria dos pacientes, além de serem altamente específicos (encontram-se presentes em 70% dos pacientes com lúpus e ocorrem em menos de 0,5% dos indivíduos saudáveis ou com outras doenças autoimunes) (RAHMAN, 2008). O FAN (Fator Anti-Nuclear) é encontrado em cerca de 95% dos pacientes com a doença ativa, no entanto, a pesquisa destes anticorpos é considerada pouco específica para o lúpus. Por outro lado, anticorpos anti-DNA nativo e anti-Sm são classificados como testes específicos, porém de baixa sensibilidade. Sendo assim, é importante ressaltar que a presença de autoanticorpos tem valor clínico somente quando encontrados em pacientes cujas manifestações sejam compatíveis com o diagnóstico do lúpus (MAGALHÃES JÚNIOR, 2012).

1.3 Manifestações clínicas

O LES é uma doença clinicamente heterogênea (MANSON, 2006), cujas manifestações clínicas perfazem uma grande variabilidade (ROBSON, 2001). Destarte, o lúpus é considerado a doença autoimune com a maior diversidade de manifestações clínicas e imunológicas, uma vez que pode comprometer qualquer órgão do corpo (CERVERA, 2005). A doença pode se apresentar na forma suave, com acometimento das articulações e da pele, bem como na forma grave, havendo comprometimento renal e neurológico (O'NEILL, 2005). Dentre as manifestações clínicas mais pronunciadas destacam-se erupções cutâneas, artrite, glomerulonefrite, podendo ainda ser observados quadros de anemia hemolítica e trombocitopenia (ABBAS, 2008). Além disso, pode haver comprometimento de cunho neurológico, caracterizado pela presença de convulsões e até mesmo de psicose (RAHMAN, 2008).

1.4 Diagnóstico

A grande maioria dos pacientes recebe o diagnóstico do lúpus entre 10 e 50 anos de idade, embora formas tardias da doença já tenham sido constatadas. A forma tardia da doença é bastante rara, apresentando-se com uma menor frequência da incidência de convulsões e psicose lúpica (ACHOUR, 2012). É possível que a expressão menos exuberante do lúpus em indivíduos mais velhos ocorra em virtude da senescência do sistema imunológico característica destes pacientes (CERVERA, 2005). Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, bem como da ampla multiplicidade no curso da doença (ACHOUR, 2012), o diagnóstico do lúpus ganha certa complexidade. Além disso, foi constatado que os autoanticorpos característicos da doença encontram-se presentes no organismo do paciente anos antes do diagnóstico. Foi verificado em estudos clínicos que este período de latência pode se estender por mais de nove anos (FU, 2011). Desta forma, o diagnóstico do LES é feito a partir da combinação de sinais e sintomas com achados laboratoriais, segundo a ACR (American College of Rheumatology) (MANSON, 2006). Dentre os exames laboratoriais, destacam-se a velocidade de hemossedimentação (VHS), uréia e creatinina, complementos (CH50, C3 e C4), hemograma completo com contagem de plaquetas e avaliação dos autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-La, anti-Ro, entre outros). O diagnóstico da doença é estabelecido somente quando o paciente atende a pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer etapa da vida, estabelecidos pelo ACR em 1982 e revisados em 1997 (MAGALHÃES JÚNIOR, 2012):

1. Rash malar
2. Rash discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras orais
5. Artrite
6. Serosite (pleurite ou pericardite)
7. Desordens renais (proteinúria elevada ou presença de células na urina)
8. Desordens neurológicas (convulsões ou psicose)
9. Desordens hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia)
10. Desordens imunológicas (anticorpos anti-DNA, anti-fosfolipídeos e anti-Sm)
11. Anticorpos antinucleares

Os anticorpos anti-DNA, anti-nucleossomo e anti- α -actina estão fortemente relacionados à manifestação renal da doença. A proteína α -actina desempenha um importante papel na manutenção da atividade dos podócitos renais, os quais participam da filtração glomerular. Já os anticorpos contra receptores de NMDA (N-methyl-D-aspartate), um aminoácido excitatório liberado pelos neurônios, aparentam

deter uma importante influência sobre a forma neural do lúpus (RAHMAN, 2008). O lúpus neuropsiquiátrico é visto em aproximadamente 20% dos casos, sendo de difícil diagnóstico, uma vez que não são realizados exames laboratoriais para esta finalidade. As síndromes neuropsiquiátricas que podem ser associadas ao lúpus incluem psicose, dores de cabeça, mielopatia, convulsões e disfunção cognitiva, as quais estão envolvidas com o sistema nervoso central. Além destas, podem ser observados quadros relacionados ao sistema nervoso periférico, tais como polineuropatia, miastenia gravis e neuropatia craniana (MANSON, 2006). Apesar de os anticorpos anti- α -actina não serem específicos para o lúpus, eles podem ser analisados como marcadores para o comprometimento renal da doença (RAHMAN, 2008). O lúpus tem como melhor marcador, em termos de atividade, os altos títulos de anticorpos anti-dsDNA (anti-DNA de cadeia dupla/nativo). Estes autoanticorpos também estão associados com a presença de manifestações como nefropatia, anemia hemolítica e febre (CERVERA, 2005).

Complicações renais podem ocorrer em cerca de 30% dos pacientes, geralmente nos primeiros anos da doença, sendo que estas perfazem uma das maiores causas de mortalidade relacionada ao LES (MANSON, 2006). Frente a isso, pode-se inferir que os três primeiros anos da doença são altamente críticos, devendo ser estritamente monitorados a fim de alcançar o controle da atividade da mesma (CHING, 2006). O dano aos glomérulos é desencadeado pelos autoanticorpos anti-DNA, os quais de ligam a nucleossomos que entraram na corrente sanguínea. Estes complexos formados por anticorpo-nucleossomo, por sua vez, depositam-se na membrana do glomérulo, ativando o sistema complemento, o que culmina com o surgimento da glomerulonefrite (RAHMAN, 2008).

1.5 Tratamento

Sabe-se hoje que a idade em que a doença se inicia, bem como o sexo e os tipos de autoanticorpos presentes, constituem fatores que influenciam a forma como o lúpus se expressa (CERVERA, 2005). Frente a isso, os objetivos do tratamento do LES incluem o controle de períodos agudos da doença, os quais podem levar o indivíduo a óbito, minimizar o risco de agravamento da doença durante períodos em que ela encontra-se estável, e controlar os sintomas que podem incapacitar o paciente, melhorando a sua qualidade de vida (MANSON, 2006). Em meados do século vinte, os antimaláricos ganharam grande importância no tratamento do lúpus, permanecendo até os dias de hoje como primeira linha de tratamento da doença, uma vez que são capazes de reproduzir taxas de resposta entre 75 e 95% (EZRA, 2012). Destarte, a abordagem terapêutica inicial padrão para o tratamento da forma suave do lúpus é composta por anti-inflamatórios não esteroidais e antimaláricos (hidroxicloroquina).

O metotrexato também tem seu emprego no tratamento do lúpus, principalmente nos casos de acometimento da pele e articulações, além de ser considerado um agente poupador de esteroides (O'NEILL, 2005). Em se tratando do lúpus com manifestação renais, a terapia medicamentosa engloba a associação de dois medicamentos imunossupressores, ou seja, altas doses de corticosteroides em conjunto com a ciclofosfamida (MANSON, 2006). Embora a ciclofosfamida apresente bons resultados para a remissão da doença, ela é bastante tóxica, fazendo com que outros agentes imunossupressores mais seguros, tais como azatioprina e micofenolato mofetil, sejam preferidos para o tratamento da doença. A azatioprina é um análogo de purina considerado um agente poupador de corticosteroide, e tem a vantagem de apresentar segurança no seu uso durante a gestação. Já o micofenolato mofetil apresenta como mecanismo de ação o bloqueio da proliferação de linfócitos T e B ativados, tendo como metabólito ativo um inibidor da síntese de purina (O'NEILL, 2005).

Os tratamentos convencionais do LES podem ocasionar uma série de reações adversas graves aos pacientes, a exemplo da hidroxicloroquina, a qual pode levar à perda irreversível da visão (EZRA, 2012). Além disso, podem ser verificados efeitos adversos advindos do uso de medicamentos imunossupressores, tais como osteoporose, cistite hemorrágica e infertilidade. Frente a isso, novas terapias têm sido alvo de estudos (MANSON, 2006). Dentre estas, destacam-se os medicamentos imunobiológicos, uma vez que novos alvos terapêuticos tais como células B, as quais são a fonte dos autoanticorpos, células T, citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e o sistema complemento, têm sido descritos (POSTAL, 2012).

2. IMUNOBIOLÓGICOS

Como representantes dos agentes anti-TNF- α tem-se o adalimumabe, o golimumabe, o certolizumabe pegol, o etanercepte e o infliximabe. Dentre os bloqueadores das células B pode-se citar o rituximabe e o belimumabe, e finalmente, os bloqueadores da coestimulação de células T incluem o abatacepte e o efalizumabe (POSTAL, 2012).

l) Adalimumabe (Humira): é um anticorpo monoclonal, inteiramente humano, (PAPP, 2012) e foi o primeiro de sua espécie descrito como tendo alta afinidade pelo TNF (VAN DER HEIJDE, 2006). É utilizado na dose de 40 mg, administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas; pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com o metotrexato (BÉRTOLO, 2009), ou outras DMCD. Foi constatado, após 24 semanas de tratamento, que a terapia combinada com o metotrexato é segura, proporcionando ainda um rápido controle da atividade da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002).

II) Golimumabe (Simponi): pertencente à classe dos agentes anti-TNF, o golimumabe é um anticorpo monoclonal humano com alta afinidade e especificidade pelo fator de necrose tumoral α , aprovado para uso em pacientes com artrite reumatoide (GENOVESE, 2012). Ele é usualmente administrado por via subcutânea, na dose de 50 mg, embora ensaios clínicos tenham demonstrado sua efetividade frente à administração por via intravenosa na dose de 2 mg/kg (WEINBLATT, 2012).

III) Certolizumabe pegol (Cimzia): indicado primariamente para o tratamento da doença de Crohn, corresponde à fração Fab' polietilenoglicolada de anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o fator de necrose tumoral alfa (CADA, 2008). A peguilação contribui na melhoria farmacocinética do composto, bem como na ampliação do seu tempo de meia-vida. Atualmente, a ANVISA recomenda o uso deste medicamento para a doença de Crohn e artrite reumatoide, nas doses de 400 mg via subcutânea (fracionados em duas doses de 200 mg nas semanas 2 e 4, e em seguida de 400 mg no intervalo de 4 semanas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

IV) Etanercepte (Enbrel): é uma proteína de fusão solúvel que se liga ao TNF atuando como antagonista desta citocina. É utilizado no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, entre outras doenças reumáticas, como a própria psoríase (CEPONIS, 2010). É administrado na dose de 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana; pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao metotrexato (BÉRTOLO, 2009). A estratégia terapêutica de associação com o metotrexato demonstrou ser bem tolerada e segura durante seis meses de tratamento, acarretando benefício adicional quando comparada ao uso do metotrexato como monoterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002).

V) Infliximabe (Remicade): é um anticorpo quimérico monoclonal contra o TNF (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). É administrado na dose de 3 mg/kg, via intravenosa, seguida da mesma dose nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas. Deve ser preferencialmente utilizado com o metotrexato (dose maior ou igual a 7,5 mg/semana), podendo também ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contraindicação para o uso do metotrexato (BÉRTOLO, 2009). O infliximabe foi efetivo durante cinquenta e quatro semanas de tratamento mostrando auxiliar na prevenção de alterações estruturais radiológicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). O infliximabe é geralmente bem tolerado pelo paciente, mas ainda podem ocorrer reações de hipersensibilidade frente à administração desta substância. Estas reações podem estar associadas à produção de anticorpos contra o medicamento, sendo que o uso concomitante de drogas imunossupressoras tais como o metotrexato, pode diminuir a produção destes anticorpos e, conseqüentemente, a ocorrência das reações adversas ao infliximabe. Isso indica que a associação entre infliximabe e metotrexato pode funcionar melhor do

II) Golimumabe (Simponi): pertencente à classe dos agentes anti-TNF, o golimumabe é um anticorpo monoclonal humano com alta afinidade e especificidade pelo fator de necrose tumoral α , aprovado para uso em pacientes com artrite reumatoide (GENOVESE, 2012). Ele é usualmente administrado por via subcutânea, na dose de 50 mg, embora ensaios clínicos tenham demonstrado sua efetividade frente à administração por via intravenosa na dose de 2 mg/kg (WEINBLATT, 2012).

III) Certolizumabe pegol (Cimzia): indicado primariamente para o tratamento da doença de Crohn, corresponde à fração Fab' polietilenoglicolada de anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o fator de necrose tumoral alfa (CADA, 2008). A peguilação contribui na melhoria farmacocinética do composto, bem como na ampliação do seu tempo de meia-vida. Atualmente, a ANVISA recomenda o uso deste medicamento para a doença de Crohn e artrite reumatoide, nas doses de 400 mg via subcutânea (fracionados em duas doses de 200 mg nas semanas 2 e 4, e em seguida de 400 mg no intervalo de 4 semanas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

IV) Etanercepte (Enbrel): é uma proteína de fusão solúvel que se liga ao TNF atuando como antagonista desta citocina. É utilizado no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, entre outras doenças reumáticas, como a própria psoríase (CEPONIS, 2010). É administrado na dose de 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana; pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao metotrexato (BÉRTOLO, 2009). A estratégia terapêutica de associação com o metotrexato demonstrou ser bem tolerada e segura durante seis meses de tratamento, acarretando benefício adicional quando comparada ao uso do metotrexato como monoterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002).

V) Infliximabe (Remicade): é um anticorpo quimérico monoclonal contra o TNF (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). É administrado na dose de 3 mg/kg, via intravenosa, seguida da mesma dose nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas. Deve ser preferencialmente utilizado com o metotrexato (dose maior ou igual a 7,5 mg/semana), podendo também ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contraindicação para o uso do metotrexato (BÉRTOLO, 2009). O infliximabe foi efetivo durante cinquenta e quatro semanas de tratamento mostrando auxiliar na prevenção de alterações estruturais radiológicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). O infliximabe é geralmente bem tolerado pelo paciente, mas ainda podem ocorrer reações de hipersensibilidade frente à administração desta substância. Estas reações podem estar associadas à produção de anticorpos contra o medicamento, sendo que o uso concomitante de drogas imunossupressoras tais como o metotrexato, pode diminuir a produção destes anticorpos e, conseqüentemente, a ocorrência das reações adversas ao infliximabe. Isso indica que a associação entre infliximabe e metotrexato pode funcionar melhor do

que ambos utilizados em monoterapia (MARZO-ORTEGA, 2005).

VI) Rituximabe (Mabthera): é um anticorpo monoclonal quimérico que possui como alvo células que expressam a molécula CD-20 em sua superfície, sendo, portanto, utilizado como um agente depletor de células B (TULLUS, 2012). No processo de maturação das células B são verificadas as seguintes linhagens celulares, em ordem crescente de maturação: células-tronco linfóides, células pró-B, células pré-B, células B imaturas, células B maduras, e plasmócitos. A molécula CD-20 encontra-se expressa em células B maduras e pré-B, de modo que não é verificada em células-tronco, células pró-B e plasmócitos. Desta forma, o rituximabe promove a depleção de células B presentes na circulação periférica com maior rapidez e eficiência do que quando comparado à depleção de células B presentes no tecido linfoide. Além disso, foi constatado que o rituximabe promove a depleção de células CD20+ presentes nos rins de pacientes com nefrite lúpica refratária, ocasionando melhora no quadro clínico (MOK, 2010). O rituximabe está descrito para o tratamento de doenças autoimunes, sendo utilizado em pacientes que não apresentaram boa resposta ao tratamento com os agentes anti-TNF, tendo sido introduzido em 2006 para o tratamento da AR (SOLIMAN, 2012). No caso do lúpus, o uso deste medicamento é feito frequentemente associado à ciclofosfamida. Sua administração é feita na dose de 1 g em duas infusões endovenosas, respeitando o intervalo de quinze dias entre uma infusão e outra (TULLUS, 2012). A administração do rituximabe pode ser acompanhada do uso de metilprednisolona via endovenosa e/ou prednisolona via oral com a finalidade de reduzir a gravidade e a frequência das reações adversas relativas ao processo de infusão (BÉRTOLO, 2009; TULLUS, 2012). As reações adversas mais comuns relatadas por pacientes em uso do rituximabe incluem infecções bacterianas e virais, neutropenia, trombocitopenia, reações relativas ao processo de infusão, náuseas, febre, cefaleia, prurido (THOMAS, 2012).

VII) Ocrelizumabe: é um anticorpo monoclonal humano recombinante, que atua como antagonista da porção CD20 dos linfócitos B (POSTAL, 2011).

VIII) Epratuzumabe: é um anticorpo totalmente humano dirigido contra a porção CD22 dos linfócitos B. CD22 atua modulando a função das células B, sem depletá-las (POSTAL, 2011).

IX) Abetimus: é um tolerogênio de células B, o qual faz ligações cruzadas com receptores anti-DNA nativo presentes na superfície de células B, levando à anergia ou apoptose. Além disso, também promove a redução dos títulos de anticorpos anti-DNA nativo. Ele é composto de quatro epítomos de DNA de cadeia dupla incorporados a uma plataforma de polietilenoglicol (POSTAL, 2011).

X) Edratide: assim como o Abetimus, também é um representante dos tolerogênios. O Edratide é um peptídeo composto por 19 aminoácidos baseados em regiões determinantes de complementaridade do anticorpo anti-DNA nativo humano (POSTAL, 2011).

XI) Belimumabe (Benlysta): é um anticorpo monoclonal inteiramente humano, capaz de se ligar ao chamado estimulador de linfócitos B (BLyS, da sigla em inglês – *B-lymphocyte stimulator*), inibindo especificamente a sua atividade. O BLyS pertence à família das citocinas e atua promovendo a sobrevivência de células B, bem como a sua diferenciação e sua atividade como produtora de anticorpos (TULLUS, 2012). Desta forma, o bloqueio desta molécula diminui a ativação do sistema imunológico via célula B, reduzindo a atividade da doença (THOMPSON, 2011). O Belimumabe foi recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento do lúpus (POSTAL, 2012), e segundo este órgão, esta substância foi a primeira aprovada para o tratamento desta doença em mais de cinquenta anos. A dosagem recomendada é de 10 mg/kg, aplicados por infusão intravenosa, durante uma hora, respeitando o intervalo de duas semanas entre uma aplicação e outra para as três primeiras doses, e, posteriormente, as infusões devem ser administradas a cada quatro semanas. Ele é indicado para o tratamento de adultos que apresentam a doença ativa e positividade de autoanticorpos, e que já fazem uso da terapia padrão. Por se tratar de um medicamento novo, com pouca experiência de mercado, o belimumab não é indicado para pacientes com nefrite lúpica severa e para aqueles que apresentam a doença ativa com envolvimento do sistema nervoso central (SWEETMAN, 2011). As reações adversas mais comuns incluem náusea, diarreia e febre (THOMPSON, 2011).

XII) Atacicepte: é um ativador transmembrana solúvel, modulador de cálcio, pertencente à classe dos agentes bloqueadores do BLyS (POSTAL, 2012). O atacicepte é uma proteína de fusão que se liga ao BLyS, (membro da superfamília do fator de necrose tumoral), o qual encontra-se altamente expresso em pacientes com doenças autoimunes, bloqueando-o. Desta forma, este medicamento inibe a maturação das células B (CHUGH, 2012).

XIII) Abatacepte (Orência): é uma proteína de fusão a qual possui a capacidade de inibir a coestimulação de células T. Seu mecanismo de ação reside na sua propriedade de bloquear moléculas coestimulatórias, impedindo a ligação dos receptores CD28 e CTLA4 expressos na superfície de células T, com moléculas B7 presentes na superfície de células B (MOK, 2010). Normalmente é administrado como infusão endovenosa de duração de 30 minutos em diferentes doses dependendo da massa corpórea do paciente: 500 mg em pacientes com menos de 60 kg; 750 mg em pacientes entre 60 e 100 kg; 1000 mg em pacientes com mais de 100 kg. A segunda dose deve ser ministrada de duas a quatro semanas após a primeira infusão e posteriormente a administração deve ser realizada a cada quatro semanas (BÉRTOLO, 2009). O abatacepte é uma proteína de fusão cujo mecanismo de ação é a inibição da coestimulação de células T. Aparentemente, a eficácia deste medicamento é menos significativa quando comparada à dos agentes anti-TNF- α (CEPONIS, 2010).

XIV) Efalizumabe: é um anticorpo monoclonal que interfere na ativação das

células T, bem como na sua reativação, extravasamento, e migração da circulação para a pele. Desta forma, o efalizumabe é utilizado para o tratamento das manifestações cutâneas do LES (POSTAL, 2012).

XV) Sirolimus (Rapamicina): pertence à classe dos bloqueadores da coestimulação das células T, atuando através da interação com o mTOR (*Mammalian target of rapamycin*). Esta molécula exerce diversas funções na regulação da sinalização intracelular em células T e B, controlando a expressão de receptores de linfócitos T associados a proteínas sinalizadoras e aumenta o fluxo de cálcio intracelular (POSTAL, 2011).

XVI) Sifalimumabe: é um anticorpo monoclonal humano o qual atua por meio do bloqueio de diversos subtipos de interferon alfa (INF- α) (POSTAL, 2011).

XVII) Rontalizumabe: é um anticorpo dirigido contra o INF- α , assim como o Sifalimumabe (POSTAL, 2011).

XVIII) Anakinra: é uma versão não glicosilada do antagonista do receptor da interleucina 1 humana (IL-1). Este medicamento age neutralizando a atividade biológica da IL-1, tendo maiores indicações para o tratamento da artrite lúpica (POSTAL, 2011).

XIX) Tocilizumabe: é um anticorpo anti-interleucina 6 (anti-IL-6). Esta interleucina possui diversas ações sobre a atividade inflamatória, tais como a indução da diferenciação de células B em plasmócitos e da liberação de anticorpos, além de promover a proliferação de células T, a sua diferenciação em linfócitos T citotóxicos e a inflamação local. Foi verificado que a IL-6 encontra-se altamente expressa em pacientes com nefrite lúpica, o que sugere que o tratamento com o tocilizumabe seja bastante promissor nestes casos (POSTAL, 2011).

XX) Eculizumab: pertence à classe dos inibidores do sistema complemento, o qual amplifica a resposta inflamatória do paciente mediante sua ativação frente à deposição de complexos imunes característicos da doença. O Eculizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína C5 do sistema complemento, inibindo, portanto, todo o restante da cascata que leva à formação do complexo de ataque à membrana. Este medicamento já possui seu uso aprovado pelo FDA para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (POSTAL, 2011).

Devido à crescente incorporação de novas tecnologias no campo de equipamentos, produtos para a saúde e medicamentos, em sua maioria de elevado custo, é necessário ponderar a respeito do custo-benefício destas novas estratégias terapêuticas. Deste modo, torna-se imprescindível que o gestor público disponha de dados que sejam capazes de guiar a sua tomada de decisão no que concerne disponibilizar a tecnologia à população.

3. REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. x, 564 p.

ACHOUR, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus in the elderly. **Rheumatology International**, v. 32, n. 5, p.1225-9, 2012.

BÉRTOLO, M. B. *et al.* Consenso Brasileiro De Doenças Reumáticas: Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 10, n. 1, p. 6-14, 2009.

CADA, D. J.; LEVIEN, T. L.; BAKER, D. E. Certolizumab Pegol. **Hospital Pharmacy**, v.43, n.12, p.998-1010, 2008.

CEPONIS, A.; KAVANAUGH, A. Treatment of psoriatic arthritis with biological agents. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 29, n. 1, p.56-62, 2010.

CERVERA, R. *et al.* Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". **Autoimmunity Reviews**, v. 5, n. 3, p.180-6, 2006.

CHING, H. H. Management of systemic lupus erythematosus in the coming decade: potentials and challenges. **Journal of Rheumatology**, v. 9, n., p.419-424, 2006.

CHUGH, P. K. Lupus: novel therapies in clinical development. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p.212-8, 2012.

CONNOLLY, D. J.; O'NEILL, L. A. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics. **Curr Opin Pharmacol**, v. 12, n. 4, p.510-8, 2012.

EZRA, N.; JORIZZO, J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, n. 4, p.327-34, 2012.

FU, S. M.; DESHMUKH, U. S.; GASKIN, F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. **J Autoimmun**, v. 37, n. 2, p.104-12, 2011.

GENOVESE, M. C. *et al.* Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 6, p.1185-91, 2012.

HAHN, B. H. Targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes, failures and future. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70 Suppl 1, n., p.i64-i66, 2011.

MAGALHÃES JÚNIOR, H.M. Consulta Pública nº 3, de 16 de maio de 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/cop0003_16_05_2012.html
Acesso em: 19 de jun. de 2012.

MANSON, J. J.; RAHMAN, A. Systemic lupus erythematosus. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 1, n., p.6, 2006.

MARZO-ORTEGA, H. *et al.* Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 11, p.1568-75, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Certolizumabe Pegol para o tratamento da Doença de Crohn. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Certolizumabe_Pegol_Doenca_de_Crohn_CP.pdf. Acesso em: 14 de ago. de 2012.

MOK, M. Y. The immunological basis of B-cell therapy in systemic lupus erythematosus. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 13, n. 1, p.3-11, 2010.

NOWLING, T. K.; GILKESON, G. S. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. **Arthritis Res Ther**, v. 13, n. 6, p.250, 2011.

O'NEILL, S. G.; SCHRIEBER, L. Immunotherapy of systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 6, p.395-402, 2005.

PAPP, K. *et al.* Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., p.9, 2012.

POSTAL, M.; COSTALLAT, L. T.; APPENZELLER, S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. **International Journal of Rheumatology**, v. 2012, n., p.578641, 2012.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 9, p.929-39, 2008.

REYNOLDS, J. M. *et al.* Toll-like receptor 4 signaling in T cells promotes autoimmune inflammation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n. 32, p.13064-9, 2012.

ROBSON, M. G.; WALPORT, M. J. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Clinical and Experimental Allergy**, v. 31, n. 5, p.678-85, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina)**. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php. Acesso em: 11/5/2012.

SOLIMAN, M. M. *et al.* Rituximab or a second anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-TNF? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Care & Research**, v., n., 2012.

SWEETMAN, S. C. ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 2011. 4160pp. Available on: <http://www-thomsonhc-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_P/R/evidencexpert/CS/92F7E7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD_SYNC/A67A88/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=21348-y&contentSetId=30&title=Belimumab&servicesTitle=Belimumab&topicId=null> Accessed at: October 5, 2012.

THOMAS, L. *et al.* Incidence of New-onset and Flare of Preexisting Psoriasis During Rituximab Therapy for Rheumatoid Arthritis: Data from the French AIR Registry. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 5, p.893-8, 2012.

THOMPSON, C. A. First new lupus drug approved in half-century. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 8, p.646, 2011.

TULLUS, K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 5, p.727-32, 2012.

VAN DER HEIJDE, D. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-

controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 7, p.2136-46, 2006.

WEINBLATT, M. E. *et al.* Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n., 2012.