

# Artrite reumatóide

Rheumatoid arthritis

Unitermos: artrite reumatóide, terapia biológica.  
Uniterms: rheumatoid arthritis, biologic therapy.

*A artrite reumatóide é uma doença bastante freqüente, que pode apresentar evolução progressiva em um grande número de pacientes. Alterações radiológicas de estruturas articulares podem ser observadas nos dois primeiros anos da doença. Após 5 a 10 anos de seu início, parte dos pacientes apresenta deterioração do estado funcional, incapacidade progressiva para o trabalho e evolução das lesões radiológicas.*

**Raíssa G. Silva**

**Andréa B. Vannucci**

Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.

**Luiz C. Latorre**

Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.

**Cristiano A. F. Zerbini**

Livre-docente pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Médico assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.

**Endereço para correspondência:**

R. Caçapava, 49 - conjunto 17  
Jardim Paulista - São Paulo - SP.  
CEP 01408-010  
E-mail: latorrel@terra.com.br

## Artrite reumatóide

### RESUMO

**A artrite reumatóide é uma doença bastante freqüente, que pode apresentar evolução progressiva em um grande número de pacientes. Alterações radiológicas de estruturas articulares podem ser observadas nos dois primeiros anos da doença. Após 5 a 10 anos de seu início, parte dos pacientes apresenta deterioração do estado funcional, incapacidade progressiva para o trabalho e evolução das lesões radiológicas. Morte prematura pode ocorrer tanto pela própria doença quanto pelas comorbidades. Estas evidências têm mudado a visão tradicional do prognóstico da artrite reumatóide, propondo que um tratamento mais agressivo talvez seja mais coerente com a evolução observada a médio e longo prazo. Novas opções terapêuticas têm surgido e prometem revolucionar o tratamento dos pacientes com artrite reumatóide.**

### CONCEITO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por poliartrite simétrica, principalmente das mãos, associada à rigidez matinal e fadiga. Geralmente coexistem sintomas sistêmicos, como cansaço, mal-estar e limitação nas atividades diárias. Em alguns casos outros órgãos e sistemas, além das articulações, podem estar envolvidos, como os olhos (uveíte), pulmões (pneumonia), glândulas salivares e lacrimais (síndrome de Sjögren) e sistema nervoso periférico (neuropatias). Geralmente a AR tem um curso crônico com períodos variáveis de remissão e exacerbação. Cerca de metade dos pacientes com AR apresentam incapacidade para o trabalho após dez anos de doença. Nos casos de quadro clínico progressivo e inflamação persistente pode ocorrer morte prematura. O reconhecimento precoce do diagnóstico

associado a recentes avanços no tratamento pode impedir a incapacidade na maioria dos pacientes<sup>(1)</sup>.

### PREVALÊNCIA

A artrite reumatóide acomete 0,5% a 1% da população. Embora a AR possa ter início em qualquer idade, o grupo com maior incidência da doença são mulheres entre 40 e 50 anos. Para cada cinco mulheres existem dois homens com diagnóstico de AR<sup>(2)</sup>. Se a doença for diagnosticada antes dos 16 anos de idade, o quadro clínico é denominado artrite reumatóide juvenil (ARJ). Este trabalho se resume apenas à doença do adulto.

### FISIOPATOLOGIA

O exame da membrana que envolve a articulação, a membrana sinovial, apresenta, nos pacientes com AR, um processo inflamatório intenso caracterizado por hipertrofia do tecido e transformação funcional das células componentes desta membrana, os sinoviócitos. A membrana sinovial normal geralmente composta por apenas uma camada de tecido pode atingir, quando inflamada, cerca de dez camadas celulares à custa de macrófagos (sinoviócitos tipo A) e fibroblastos transformados (sinoviócitos tipo B) e produtores de uma série de mediadores inflamatórios denominados interleucinas. As principais interleucinas mediadoras do processo inflamatório são a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF). O tecido sinovial povoado de células inflamatórias é rico em enzimas lesivas à articulação (metaloproteinasas), denomina-se *pannus*. O primeiro evento na estimulação do processo inflamatório que leva ao desenvolvimento do *pannus* parece ser a apresentação pelo macrófago (ou célula dendrítica) de uma proteína, até hoje não identificada, previamente processada e ligada à molécula superficial do sistema HLA-DRB1. Esta apresentação é feita para o linfócito T auxiliador (helper) através de seu receptor específico.

Forma-se assim um complexo de três moléculas: a molécula HLA, a proteína

não identificada e a molécula do receptor do linfócito. Após a formação deste complexo trimolecular o linfócito T auxiliador muda suas características fenotípicas e passa a lançar interleucinas estimuladoras da proliferação de linfócitos e macrófagos (IL-2 e interferon-gama, respectivamente), passando a ser denominado linfócito Th1. A partir deste ponto o processo inflamatório se desenvolve em várias etapas, com produção e interferência de vários mediadores, culminando com o aparecimento do *pannus*<sup>(3)</sup>. Agentes infecciosos têm sido implicados na etiologia do processo inflamatório. Embora vários candidatos tenham surgido (vírus, fungo, micoplasma, *Mycobacterium tuberculosis*), nenhuma prova concreta de seu envolvimento foi obtida. Outras moléculas como frações do colágeno tipo II ou a proteína do choque térmico foram postuladas como agentes incitantes iniciais do processo desencadeante da AR, porém resultados conclusivos novamente não foram obtidos. Falta de regulação endógena do controle do sistema imune associada a propensão genética do paciente (presença do HLA-DRB1) deve, provavelmente, estar na origem do desenvolvimento da artrite reumatóide<sup>(4)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

#### História

Dados importantes da história incluem dor e edema em várias articulações, geralmente em padrão simétrico. Embora várias articulações possam ser acometidas, os sinais inflamatórios são mais freqüentes na segunda e terceira articulações metacarpofalangeanas, as interfalangeanas proximais (mãos), metatarsofalangeanas (pés), punhos, joelhos, cotovelos e ombros. Outro local caracteristicamente acometido na AR é a articulação têmporo-mandibular (ATM) que algumas vezes é confundida com dor de ouvido ou dor na arcada dentária (dente do siso)<sup>(5)</sup>. O Quadro 1 mostra o envolvimento articular na AR por ordem de freqüência. Um aspecto importante da artrite reumatóide é a presença de rigidez matinal descrita pelo paciente como dificuldade de abrir e fechar as mãos ao acordar. A rigidez é

## Artrite reumatóide

**Quadro 1 - Distribuição articular por frequência de envolvimento na AR**

Articulação	% pacientes
Metacarpo falangeanas	91
Interfalangeanas proximais	91
Punhos	78
Joelhos	65
Ombros	65
Tornozelos	50
Pés	43
Cotovelos	38
Quadris	17
Têmporo-mandibular	8
Coluna cervical	4
Esternoclavicular	2

diretamente proporcional ao processo inflamatório, sendo mais prolongada nos pacientes com maior intensidade da inflamação. Como vimos acima, embora a artrite reumatóide se manifeste principalmente por sintomas articulares, também podem ocorrer problemas extra-articulares, como dor no olho, irritação local (olhos vermelhos) e dificuldade de enxergar. Estes sintomas podem estar associados à presença de inflamação ocular (uveíte anterior). Outra queixa extra-articular frequente é a secura ocular e oral, que sugerem síndrome de Sjögren.

### Exame físico

Dor e edema são sinais inflamatórios válidos para todas as articulações, exceto ombros e quadris em que a inflamação se caracteriza por dor à movimentação. Articulações dos dedos das mãos podem estar aumentadas de tamanho devido ao edema local, assumindo a forma característica de fusão, sendo dolorosas à palpação e ao movimento (Figura 1).

A persistência da inflamação pode levar a articulação, levando à deformidade e limitação funcional. São característicos os dedos das mãos em “botoeira” ou “pescoço de cisne” (Figura 2). Podemos dizer que, em relação às articulações, dor à movimentação se correlaciona com inflamação local e limitação à movimentação

**Figura 1 -** Aumento de volume (inflamação) da articulação interfalangeana proximal do quarto dedo da mão direita em paciente com artrite reumatóide (dedo em fusão).



com deformidade local<sup>(6)</sup>. O exame físico deve também procurar manifestações extra-articulares da artrite reumatóide como nódulos subcutâneos, geralmente em faces de extensão como nos cotovelos (Figura 3), sinais de olhos secos e boca seca, alterações relativas à inflamação ocular, esplenomegalia (nos raros casos da síndrome de Felty) e possíveis evidências de vasculite (muito rara na AR), como púrpura palpável e dor abdominal<sup>(7)</sup>. Avaliações da força muscular e dos sinais neurológicos também devem ser realizadas.

### Radiologia

No início da AR as alterações radiológicas são mínimas ou inexistentes. Pode ser notado apenas aumento de partes moles ao lado das articulações e também osteopenia periarticular. À medida que a doença progride pode haver destruição da cartilagem que radiograficamente se manifesta como estreitamento do espaço articular e erosão (Figura 4). A progressão da destruição articular aos raios X se correlaciona de forma bastante apropriada com a evolução desfavorável da AR. Podemos dizer que a efetividade do tratamento clínico é diretamente proporcional ao retardo das anormalidades articulares vistas ao exame radiológico<sup>(8)</sup>.

### Laboratório

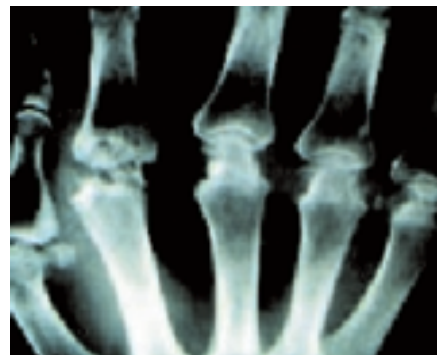
O diagnóstico da AR é clínico e pode ser feito mesmo sem a ajuda de anormalidades laboratoriais. De alguma forma, porém, existem testes que podem ajudar tanto no diagnóstico como no seguimento e prognóstico dos pacientes. O hemograma pode mostrar anemia de doença crônica moderada a intensa. Esta anemia é normocítica/normocrômica no início da



**Figura 2 -** Deformidade em extensão das interfalangeanas proximais e em flexão das interfalangeanas distais caracterizando dedos em “pescoço de cisne” em paciente com artrite reumatóide. Notar aumento de volume das metacarpofalangeanas.



**Figura 3 -** Nódulo reumatóide e inflamação da articulação do cotovelo direito em paciente com artrite reumatóide.



**Figura 4 -** Radiografia de mão direita mostrando porose justarticular em metacarpofalangeanas com erosão no dedo indicador.

doença passando a microcítica/hipocrômica se o processo inflamatório não for controlado. Podemos encontrar trombocitose que se correlaciona com a presença de inflamação. A velocidade de hemossedimentação (VHS), a alfa-1-glicoproteína ácida e a proteína C reativa (PCR) estão aumentadas na presença de inflama-

## Artrite reumatóide

ção ativa. Alguns pacientes podem ter estas provas de atividade inflamatória (PAI) normais, o que não exclui o diagnóstico de AR. O fator reumatóide é uma imunoglobulina IgM anti-IgG presente no soro em cerca de 80% dos pacientes com AR. O fator reumatóide não é específico para a artrite reumatóide, podendo estar presente em estados de estimulação imunológica crônica como na tireoidite autoimune, em outras doenças reumatológicas (lúpus, síndrome de Sjögren), algumas doenças infecciosas (tuberculose, lepra, endocardite bacteriana, hepatite crônica) e mesmo em pacientes normais. Assim sendo, a presença do fator reumatóide por si não estabelece o diagnóstico de artrite reumatóide, porém, associado ao quadro clínico, pode confirmar o diagnóstico e em altos títulos pode indicar doença mais agressiva<sup>(9)</sup>.

Recentemente novos auto-anticorpos foram descritos em pacientes com AR: o anticorpo antifilagrina, que apresenta sensibilidade de 46%-55% e especificidade de 94%-98% para o diagnóstico de AR; antiprolifagrina, com sensibilidade de 75%-85% e especificidade de 85%-90% para o diagnóstico de AR, sendo que títulos acima de 1/80 ocorrem quase exclusivamente na AR<sup>(10)</sup>; e antipeptídeo citrulinado cíclico, com sensibilidade de 80% e especificidade de 95% para AR, positivo nas fases iniciais da doença, podendo identificar até 50% dos casos negativos para o fator reumatóide<sup>(11,12)</sup>.

### CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS

Alguns critérios foram estabelecidos para se dizer que um paciente tem artrite reumatóide. Estes critérios foram descritos para utilização em pesquisas, sendo denominados critérios "classificatórios" mais do que "diagnósticos". A crítica que se faz à sua utilização para fins de diagnóstico em um paciente individual é que estes critérios não são sensíveis o suficiente para detectar casos iniciais. Assim, um paciente no início da artrite reumatóide nem sempre apresenta sinais e sintomas suficientes para satisfazer um número mínimo de critérios, embora a doença já esteja

### Quadro 2 - Critérios para classificação da artrite reumatóide (ACR - 1988)

1. Rigidez matinal articular (pelo menos uma hora)
2. Artrite de três ou mais áreas articulares (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, pés)
3. Artrite das articulações das mãos
4. Artrite simétrica (ambos os lados do corpo)
5. Nódulos reumatóides
6. Presença do fator reumatóide
7. Alterações radiológicas (erosões e/ou porose justarticular)

\* O paciente com AR deve ter pelo menos quatro dos critérios acima. Os critérios 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

presente. O Quadro 2 descreve os critérios classificatórios para a AR *do American College of Rheumatology* (ACR)<sup>(13)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da artrite reumatóide inclui outras poliartrites, a osteoartrose, a fibromialgia, algumas doenças sistêmicas auto-imunes e outras doenças sistêmicas que podem apresentar dores articulares. Osteoartrose (OA) tem seu início em idade mais avançada, geralmente apresenta poucos e breves sinais inflamatórios e seus sintomas e sinais não são generalizados e/ou sistêmicos como na AR. A osteoartrose de mãos se caracteriza pelo acometimento das interfalangeanas distais (nódulos de Heberden), diferentemente da AR na qual predomina o acometimento das interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas. A incapacidade funcional só ocorre nos pacientes com OA quando existe acometimento intenso dos quadris ou joelhos. Alguns pacientes em idade avançada podem

apresentar fator reumatóide positivo (comum em idosos). Fibromialgia é uma doença que acomete principalmente mulheres jovens e se caracteriza por dores em várias regiões do corpo em pontos bem determinados extra-articulares. As pacientes se queixam, também, de distúrbios do sono e podem relatar outros problemas associados à dor tais como a síndrome do cólon irritável e enxaquecas frequentes. Embora as queixas da fibromialgia e da AR sejam, em princípio, diferentes, em alguns casos o diagnóstico diferencial se torna difícil, pois alguns pacientes com AR podem apresentar dores difusas musculares e outros pacientes podem ter as duas entidades (AR e fibromialgia) concomitantemente.

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) podem apresentar dores articulares intensas, porém inflamação persistente e deformidades articulares são raras nesta doença. O LES geralmente tem acometimento sistêmico importante que é raramente visto na artrite reumatóide. Uma das fontes de confusão no diagnóstico diferencial destas duas doenças é a presença do fator antinúcleo. Este anticorpo, positivo na quase totalidade dos pacientes com LES, também pode estar presente no soro dos pacientes com artrite reumatóide, porém em quantidades menores e com implicações clínicas pouco definidas. Outras doenças que podem, eventualmente, ser confundidas com a AR são as denominadas espondiloartropatias soronegativas. A espondilite anquilosante, a síndrome de Reiter (artrite reativa), a artrite psoriásica e as artrites asso-

### Quadro 3 - Diagnóstico diferencial da artrite reumatóide

- Espondiloartropatias
- Lúpus, esclerodermia, polimiosite
- Vasculites
- Gota
- Osteoporose
- Síndrome de Sjögren
- Artrites infecciosas
- Fibromialgia

## Artrite reumatóide

ciadas a problemas intestinais podem apresentar quadro clínico articular bastante semelhante ao da AR. O envolvimento das articulações sacroilíacas e da coluna lombar, as manifestações extra-articulares características (dermatite, uretrite, diarréia etc.) e a persistência do fator reumatóide negativo são diferenciais com a AR utilizados no raciocínio diagnóstico. Embora a esclerose sistêmica (esclerodermia), a polimiosite e muitas vasculites possam apresentar quadros de dor e inflamação articular, estes geralmente são de curta duração e de menor intensidade quando comparados ao envolvimento articular da AR. Algumas doenças sistêmicas podem apresentar dores articulares como parte de seu quadro clínico, incluindo a endocardite bacteriana, o eritema nodoso, o hipotireoidismo, a anemia falciforme, a febre reumática e a febre familiar do mediterrâneo, entre outras. Na grande maioria destas doenças as dores articulares são de curta duração, não evoluem para deformidades e geralmente fazem parte de uma ampla constelação de sintomas e sinais que não estão presentes na AR. O Quadro 4 mostra os principais diagnósticos diferenciais da artrite reumatóide<sup>(14)</sup>.

### CURSO E PROGNÓSTICO

O curso da artrite reumatóide é variável. Um contato freqüente entre paciente e médico nos primeiros três meses de evolução do quadro clínico é a melhor forma de prever o curso clínico da AR e estabelecer um tratamento individualizado. Estudos têm sugerido que, de uma forma geral, três tipos de evolução podem ocorrer nos pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico se caracteriza por um curso autolimitado (até um ano) de dor e rigidez articular que desaparece com pouca ou nenhuma medicação. Embora os pacientes inicialmente possam preencher os critérios para o diagnóstico de AR, os sintomas e sinais regredem, causando a impressão clínica de uma síndrome articular pós-viral. Cerca de 20% dos pacientes com AR tem este curso clínico. O tipo II ou padrão policíclico se caracteriza por um curso intermitente com períodos de

#### Quadro 4 - Marcadores de prognóstico na AR

- Número de articulações envolvidas
- Presença de manifestações extra-articulares
- Positividade do fator reumatóide
- Anormalidades radiológicas
- Resultado desfavorável nos questionários de qualidade de vida

piora (crise inflamatória) e melhora (remissão clínica). Este é o tipo de evolução mais comum, estando presente em 70% dos pacientes. O tipo III ou padrão progressivo se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão e rápida destruição articular se não tratado a tempo. Pode ser visto em cerca de 10% dos pacientes<sup>(15)</sup>. Medidas de atividade inflamatória, como a velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), contagem do número de articulações edemaciadas e dolorosas, e medidas da qualidade de vida, são importantes na avaliação da progressão da doença. Embora eficientes na avaliação clínica, estas medidas terão pouca validade se não forem realizadas avaliações concomitantes da capacidade funcional articular e da progressão do quadro radiológico. O dano articular radiológico é geralmente observado nos dois primeiros anos da doença e ocorre mais rapidamente no seu início. O retardo ou a dificuldade no tratamento da AR leva à perda da função arti-

cular na maioria dos pacientes. Incapacidade para o trabalho pode ser observada em 60% a 70% dos pacientes com AR após cinco anos de doença. O Quadro 4 mostra os fatores de pior prognóstico na AR.

### DIAGNÓSTICO PRECOZE

A fase clínica precoce do aparecimento da AR é caracterizada por uma variedade de sinais e sintomas que sugerem o diagnóstico e permitem ao médico a chance de interferir terapêuticamente, evitando um pior prognóstico. A inflamação articular pode ser proeminente no início da doença, com sinais e sintomas inflamatórios que podem responder rapidamente a doses plenas de antiinflamatórios não hormonais (AINHs). Rigidez matinal e dor intensa articular de caráter simétrico são características deste período. Neste estágio ainda não existem as deformidades que caracterizam a progressão da doença. Anormalidades radiológicas podem não ser evidentes ou haver apenas aumento de volume de partes moles periarticulares. Neste período, a presença de provas de atividade inflamatória (PAI), em níveis séricos elevados, indica um estado de catabolismo intenso. Existem evidências sugerindo que a supressão da atividade inflamatória mostrada pelas PAI se reflete em benefício terapêutico. Foi demonstrado que a supressão terapêutica da inflamação medida pelas PAI era acompanhada de redução significativa da progressão radiológica<sup>(16)</sup>. Assim, quanto mais



Figura 5 - Intervenção precoce X tardia na AR (Emery P - Scan J Rheumatol, 1994).

## Artrite reumatóide

rápido e eficiente o controle da inflamação na fase precoce da AR, melhor será o prognóstico do paciente. A Figura 5 mostra a evolução da AR em pacientes com início tardio e precoce da terapêutica.

### FATORES PROGNÓSTICOS

A perda de capacidade funcional consequente a uma doença ativa não tratada adequadamente confirma a importância do diagnóstico precoce na AR. Diagnóstico e tratamento precoces, principalmente nos primeiros meses após o início dos sintomas, podem diminuir a presença de deformidades e a perda funcional articular. A identificação de fatores de pior prognóstico permite selecionar pacientes com doença de maior gravidade e em risco de deterioração funcional mais rápida. Estes fatores podem ser classificados em três grupos: indicadores clínicos (Quadro 5), indicadores laboratoriais (Quadro 6) e indicadores radiológicos (Quadro 7). Fatores de pior prognóstico incluem início precoce com sinovite intensa e limitação funcional, erosões articulares, manifestações extra-articulares, níveis séricos altos das provas de atividade inflamatória, positividade do fator reumatóide, resultados nu-

méricos altos nos questionários de qualidade de vida e história familiar de AR incapacitante. Como visto anteriormente, a destruição articular que leva à incapacidade funcional ocorre mais frequentemente nos primeiros anos após o início da doença, portanto, a instituição precoce de drogas modificadoras de doença (DMARDs) pode evitar tanto a perda de função das articulações quanto a diminuição da qualidade de vida<sup>(17,18)</sup>.

### ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO PRECOCE

Até anos recentes a artrite reumatóide era vista como doença facilmente controlável com métodos conservadores e antiinflamatórios não hormonais (AINH), sendo a introdução de DMARDs retardada por muito tempo. A chamada “pirâmide de tratamento da AR” recomendava a introdução de DMARDs apenas após longa observação e resposta insuficiente aos AINHs. Atualmente, em vista dos resultados obtidos em extensos estudos populacionais, recomenda-se que as DMARDs sejam prescritas precocemente, logo após o diagnóstico da AR, a fim de se prevenir danos articulares futuros. A seleção da DMARD mais apropriada a cada caso é bastante difícil. A necessidade de trocar a medicação no decorrer do tratamento é bastante comum devido à falta de eficácia ou efeitos colaterais próprios presentes em cada caso. O tratamento de cada paciente deve ser adaptado aos fatores prognósticos presentes no início de sua doença e à sua resposta individual (Figura 6). Uma proposta de terapêutica baseada em fatores prognósticos foi recentemente publicada pela *Arthritis Foundation* e pode servir como guia inicial no tratamento da AR (Quadro 8). Devemos, entretanto, lembrar que, a exemplo do que ocorre com outras doenças crônicas, a abordagem terapêutica do paciente é sempre individual e adaptada às suas características clínicas<sup>(19)</sup>.

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O objetivo final do tratamento medicamentoso na AR é suprimir a inflamação articular. Este objetivo pode ser alcançado em duas etapas de início concomitante: 1) na supressão do processo inflamatório articular já instalado são utilizados os antiinflamatórios não hormonais e os corticosteróides; 2) para evitar a ocorrência de novos surtos de inflamação são utilizadas as drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs).

### ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINHS)

Os AINHs são um extenso grupo de medicamentos com efeitos analgésicos e antiinflamatórios. O principal modo de ação dos AINHs é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX) a qual converte um ácido graxo da membrana celular em prostaglandina<sup>(20)</sup>. A inibição não específica das prostaglandinas em todo o corpo explica a variedade de efeitos colaterais que podem ser apresentados pelo paciente

#### Quadro 5 - Marcadores de prognóstico na AR: indicadores clínicos

- Número de articulações envolvidas
- Grau de envolvimento extra-articular
- Duração da doença na primeira visita
- Alto *score* HAq

#### Quadro 6 - Marcadores de prognóstico na AR: indicadores laboratoriais

- Altos níveis de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Altos títulos de fator reumatóide
- Presença do antígeno HLA-DR4

#### Quadro 7 - Marcadores de prognóstico na AR: indicadores radiológicos

- Estreitamento do espaço articular
- Erosões ósseas

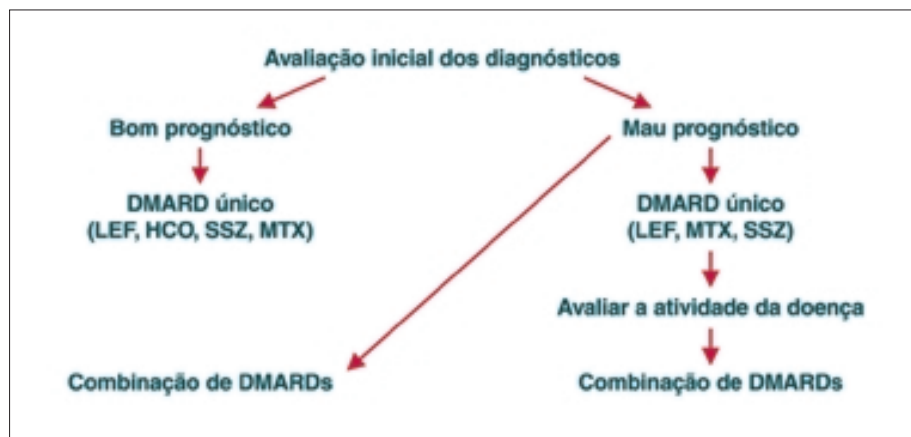


Figura 6 - Terapêutica da AR/proposta de algoritmo.

## Artrite reumatóide

sob tratamento com os AINHS. Queixas gastrointestinais, como náusea e dor abdominal, são os problemas mais comuns com estes medicamentos. Todos os AINHS podem causar sangramento e úlceras do trato gastrointestinal. Tonturas, cefaléia, tinnitus, queda da função renal e reações alérgicas também podem ocorrer durante o uso de AINHS, tornando aconselhável o monitoramento contínuo dos pacientes, principalmente os mais idosos e aqueles com queixas gastrointestinais prévias. Nos últimos anos se desenvolveram ensaios de laboratório que permitiram concluir pela existência de duas isoenzimas da cicloxi- genase: COX1 e COX2<sup>(21,22)</sup>. A cicloxi- genase-1 (COX 1) está implicada na produ- ção das prostaglandinas que mediam vá- rios processos fisiológicos e a cicloxi- genase-2 (COX 2) produz prostaglandinas que estão implicadas na mediação do pro- cesso inflamatório. Seguindo esta desco- berta, a indústria farmacêutica desenvolveu antiinflamatórios capazes de inibir seletivamente a COX 2, procurando as- sim inibir somente a produção de prosta- glandinas mediadoras do processo infla- matório sem afetar a mediação dos pro- cessos fisiológicos. São exemplos desses medicamentos, atualmente disponíveis no mercado, o celecoxib, o rofecoxib, o etori- coxib e o valdecoxib. Portanto, os pacien- tes submetidos a estas novas drogas apresentam menor quantidade de efeitos colaterais, principalmente aqueles relati- vos ao trato digestivo. A síntese destes novos compostos permitiu uma nova clas- sificação dos AINHS baseada na seletivi- dade/especificidade da inibição da cicloxi- genase-2. Não é possível prever qual o melhor antiinflamatório para determinado paciente. Não sabemos a razão pela qual um paciente responde bastante bem a um AINH, enquanto a mesma droga é ineficaz em outro paciente.

### CORTICOSTERÓIDES

Corticosteróides (CE) são análogos sin- téticos da cortisona, reconhecidos como a mais potente medicação antiinflamatória disponível. Devem ser utilizados na menor dose e no menor tempo possível a fim de

#### Quadro 8 - Proposta de terapêutica da AR com base na intensidade da doença e fatores prognósticos (Arthritis Foundation - EEUU)

##### *Doença leve, ausência de fatores prognósticos de piora*

- 1) Orientar a realização de fisioterapia e terapia ocupacional
- 2) Instituir terapêutica com antiinflamatório não hormonal (AINH). A escolha deste medica- mento deve levar em conta o menor número de tomadas diárias, a menor possibilidade de efeitos tóxicos, a história médica pregressa do paciente e sua idade. Se houver indica- ção, prescrever proteção gástrica
- 3) Prescrever uma droga anti-reumática modificadora de doença (DMARD). Medicações com baixa toxicidade e eficácia moderada como hidroxicloroquina e sulfasalazina de- vem ser consideradas nestes casos

##### *Doença de intensidade moderada com indicadores de pior prognóstico*

- 1) Enfatizar a importância da aderência ao tratamento e da realização de fisioterapia e tera- pia ocupacional
- 2) Instituir AINH, conforme as regras acima
- 3) Instituir DMARD com maior potência terapêutica, como metotrexate, leflunomide, sal de ouro injetável ou ciclosporina
- 4) Instituir um curso rápido de corticosteróides (ex: sete a dez dias de prednisona 10 mg a 20 mg/dia com retirada rápida para zero)

##### *Doença de grande intensidade com marcadores de pior prognóstico*

- 1) Instituir um programa extenso de fisioterapia e terapia ocupacional. Este procedimento é de grande importância para que se evitem perdas funcionais
- 2) Instituir AINH, conforme as regras acima
- 3) Introduzir uma DMARD. O medicamento escolhido deve ter potência suficiente para deter o processo inflamatório e retardar danos estruturais revelados ao RX. Metotrexate oral ou injetável, ciclosporina, leflunomide e mais recentemente os medicamentos biológicos se enquadram nesta categoria. Alguns pacientes podem ser beneficiados com a combina- ção de DMARDs
- 4) Iniciar corticosteróides. Um curso mais prolongado ou cursos intermitentes menores po- dem ser eficazes, dependendo do estado clínico do paciente

se evitar o aparecimento dos vários efei- tos colaterais associados à terapêutica. Os CE são utilizados somente em condições onde o processo inflamatório não é res- ponsivo aos AINH. O mecanismo de ação dos CE é multivariado, incluindo: 1) inibi- ção da enzima fosfolipase responsável pela geração do precursor das prostaglandinas; 2) supressão da imunidade humoral e ce- lular; e 3) alteração da distribuição e fun- ção dos leucócitos<sup>(23)</sup>. O ser humano pro- duz cerca de 20 a 30 mg de hidrocortisona por dia, o que equivale a aproximadamen- te 5 a 7,5 mg de prednisona. Doses inferio- res a estas causam poucos efeitos cola- terais, enquanto doses superiores podem provocar efeitos adversos significantes. Ge- ralmente os corticosteróides são adminis- trados pela manhã na tentativa de imitar o ciclo circadiano fisiológico e impedir a su- pressão adrenal. A utilização do CE em

dias alternados também é uma forma de minimizar a supressão adrenal, porém esta forma de administração é pouco eficaz na supressão do processo inflamatório, ten- do pouca efetividade no início da terapêu- tica ou no controle de uma doença muito ativa. Os CE podem ser administrados por via oral, intramuscular, endovenosa ou intra-articular. As infiltrações locais em articulações, banhas de tendão e bursas são altamente eficazes no controle do proces- so inflamatório localizado. As infiltrações articulares não devem ser repetidas mais do que três a quatro vezes por ano, devido ao risco de osteonecrose e eventualmente enfraquecimento de tendões e ligamentos. O benefício clínico dos CE é rápido, ocor- rendo geralmente nas primeiras 24 horas. Após a estabilização do quadro clínico, o medicamento é diminuído até a mínima dose efetiva. Cuidado especial deve ser

## Artrite reumatóide

tomado em pacientes diabéticos, hipertensos e com história de labilidade emocional. Exemplos de sua utilização na AR seriam: 1) tratamento de curto prazo até que as drogas de ação lenta (DMARDs) exerçam efeito; 2) sinovite intensa que prejudica a capacidade funcional; e 3) inflamação extra-articular. Embora classicamente os CE não alterem o curso da artrite reumatóide, trabalho recente demonstrou que baixas doses de prednisona, utilizadas em médio prazo, podem retardar o aparecimento de erosões ósseas periarticulares<sup>(24)</sup>.

### DROGAS ANTI-REUMÁTICAS MODIFICADORAS DE DOENÇA (DMARDs)

Os DMARDs são medicamentos utilizados para modificar a história natural da AR. A intenção do médico, ao prescrever estas drogas, é evitar novos surtos de inflamação, induzindo e mantendo a remissão da doença. Para ser designado DMARD, o medicamento deve alterar o curso da AR ao menos por um ano, com evidências de melhora da capacidade funcional, diminuição da sinovite e retardo ou prevenção de dano articular estrutural observado ao exame radiológico. Todos estes medicamentos mostraram sua eficácia sobre o placebo no controle de parâmetros inflamatórios durante estudos controlados e randomizados. O DMARD ideal combina alta capacidade de modificar a doença, mínimos efeitos colaterais e grande aderência do paciente ao tratamento. Embora o tempo que um DMARD deva ser usado seja variável de paciente para paciente, é desejável que sua utilização continue por um tempo estimado de dois a cinco anos, período no qual a possibilidade de desenvolvimento de deformidade e incapacidade é maior. Um dos fatores que diminui a aderência ao tratamento com DMARDs é o aparecimento de efeitos colaterais.

#### Cloroquina

Os compostos da cloroquina, também denominados antimaláricos, são largamente utilizados no tratamento de pacientes com diagnóstico de AR. Seu mecanismo de ação no processo inflamatório não está completamente estabelecido,

mas inclui: a) elevação do pH dos lisossomos (alcalinização), alterando a função e liberação de proteases; e b) inibição da capacidade de processamento do antígeno (macrófagos) com conseqüente diminuição da resposta imune<sup>(25)</sup>. A cloroquina geralmente é utilizada em casos leves a moderados de AR devido à sua baixa potência. Nestes casos, pode ser o primeiro DMARD a ser prescrito. Seu início de ação nunca é inferior a dois meses após início da terapêutica. Comercialmente existem dois compostos disponíveis: o difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina. As doses diárias utilizadas na AR são, respectivamente, 250 mg e 400 mg para os dois compostos. A toxicidade da cloroquina é mínima, sendo um DMARD relativamente seguro. O efeito colateral que causa maior preocupação é o possível depósito do composto na córnea e retina, causando queda de visão. Este efeito é bastante raro, sendo observado, com maior freqüência, quando o composto utilizado é o difosfato. A prevenção deste efeito adverso é realizada por consulta oftalmológica a cada seis meses após o início da terapêutica. Outros efeitos colaterais menores que podem aparecer com alguma freqüência incluem náusea, tontura e escurecimento de pele.

#### Sulfassalazina

Embora a sulfassalazina tenha sido utilizada inicialmente para tratamento de doenças intestinais, sua eficácia como DMARD na terapêutica das artrites tem sido demonstrada em vários estudos. Após sua ingestão, a molécula é cindida no intestino em dois compostos distintos: o ácido 5-aminossalicílico e a sulfapiridina. Seu modo de ação não está bem estabelecido, mas se observam efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores, incluindo eliminação dos radicais oxidantes liberados pelos fagócitos ativados e inibição da produção de leucotrieno e tromboxane<sup>(26)</sup>. De forma semelhante à cloroquina, seu início de ação nunca é inferior a dois meses após início da terapêutica e sua eficácia é maior em casos leves a moderados de AR. A dose diária utilizada é de 2 a 3 g em doses divididas durante as refei-

ções para melhorar a tolerância gástrica. Geralmente, prescreve-se 500 mg por dia na primeira semana com incrementos semanais de 500 mg diários até que se obtenha a dose terapêutica diária habitual. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômito, cefaléia e ocasionalmente febre. Outros efeitos colaterais incluem *rash* cutâneo, hemólise, infertilidade masculina e discrasia sangüínea. A possibilidade de desenvolvimento de leucopenia recomenda a realização de hemogramas freqüentes nos primeiros dois meses de terapêutica e depois, em intervalos maiores.

#### Sais de ouro

Seu modo de ação não está bem estabelecido, mas inclui a inibição da ligação de fatores de transcrição citoplasmáticos (AP-1) ao DNA, impedindo assim a expressão de citocinas, metaloproteinases e moléculas de adesão. Existem dois compostos para uso intramuscular (aurotiomato de sódio e aurotioglicose) e um composto para uso oral (auranofina)<sup>(27)</sup>. A prescrição padrão para a utilização dos compostos intramusculares é de uma injeção de 50 mg administrada uma vez por semana. No início do tratamento (primeiras duas semanas), pode-se utilizar uma dose menor para avaliação da tolerabilidade do paciente. Após indução da remissão da doença, injeções de 50 mg podem ser utilizadas em períodos mais longos (a cada duas ou quatro semanas). Embora um grande número de pacientes possa relatar melhora com a utilização de sais de ouro injetáveis, esta melhora pode levar três a seis meses para ter início. O maior problema com o uso destes compostos é a ocorrência de efeitos colaterais que podem estar presentes em cerca de 30% dos pacientes. Os efeitos adversos mais freqüentes são mucocutâneos. Dermatite esfoliativa e estomatites podem ocorrer nas primeiras semanas da terapêutica, mas desaparecem com a descontinuação da medicação. Outros efeitos adversos incluem prurido generalizado, alopecia e mudança para cor azulada das membranas mucosas. Proteinúria pode ocorrer em 2% a 10% dos pacientes, eventualmente evoluindo para síndrome nefrótica. A terapêu-



## Artrite reumatóide

tica é interrompida se a proteinúria de 24 horas exceder um grama. Discrasias sanguíneas como leucopenia, trombocitopenia e anemia aplásica têm sido relatadas e, portanto, o monitoramento dos pacientes sob tratamento com ouro injetável inclui a realização de hemograma e análises de urina a cada uma a duas semanas antes da próxima injeção programada. O composto de ouro oral, auranofina, é pouco efetivo quando comparado com o ouro injetável e atualmente tem utilização bastante limitada. Habitualmente cápsulas de 3 mg são prescritas duas vezes ao dia. Seu efeito adverso mais comum é o aparecimento de diarreia, embora outros problemas inerentes aos compostos descritos acima também possam ocorrer.

### D-penicilamina (DPA)

Seu mecanismo de ação na AR é pouco conhecido, mas similarmente aos sais de ouro, a DPA inibe a ligação do fator de transcrição AP-1 ao DNA, modulando portanto a produção de interleucinas e outros mediadores do processo inflamatório. Sua prescrição habitual é uma cápsula de 250 mg administrada diariamente com o estômago vazio e distante duas horas de qualquer refeição para assegurar sua correta absorção. Esta dose pode ser gradualmente aumentada até 250 mg três vezes ao dia. Muitos dos efeitos colaterais com a DPA são semelhantes àqueles observados com o ouro injetável, portanto hemogramas e análises de urina devem ser realizados com frequência principalmente no início do tratamento. Outros efeitos causados pela DPA incluem alterações do paladar, náuseas e indução de síndromes auto-imunes (p.ex.: miastenia, lúpus induzido por droga, pênfigo). Muitos dos efeitos colaterais são dose-dependente<sup>(28)</sup>.

### Metotrexate

Metotrexate, um análogo do ácido fólico, é atualmente o DMARD mais utilizado na AR. Seu mecanismo de ação mais conhecido é a inibição da diidrofolato redutase, uma enzima com papel importante na síntese do DNA, principalmente nas células em divisão. Seus efeitos an-

tiinflamatórios na AR decorrem, porém, de outros mecanismos, que envolvem a inibição do metabolismo dos compostos PRPP e AICAR na síntese *de novo* das purinas. Este processo culmina com a liberação de adenosina extracelular e conseqüente inibição do processo inflamatório<sup>(29)</sup>. Assim, podemos afirmar que, embora o metotrexate tenha propriedades imunossupressoras e antiinflamatórias, nas baixas doses utilizadas na AR a atividade antiinflamatória predomina. O metotrexate é administrado por via oral ou intramuscular, uma vez por semana, em doses que podem variar de 7,5 a 25 mg. Seu início de ação é de aproximadamente dois meses. Alguns estudos relatam que muitos pacientes têm maior aderência ao tratamento com metotrexate do que com outros DMARDs. Os efeitos colaterais mais comuns observados durante o tratamento são náusea, vômito, diarreia, úlceras orais, leucopenia e ocasionalmente anemia megaloblástica. Controle hematológico está indicado a cada 6 a 12 semanas. A médio e longo prazo, o efeito adverso mais temido é a hepatotoxicidade. Após o início do tratamento, um número significativo de pacientes desenvolve aumento das enzimas hepáticas, que geralmente revertem após diminuição da dose da medicação ou sua interrupção temporária. Pacientes que têm por hábito a ingestão diária de bebidas alcoólicas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de hepatotoxicidade. Desde que apenas um número muito pequeno de pacientes pode desenvolver fibrose hepática, a biópsia hepática é raramente utilizada como forma de controle durante a terapêutica<sup>(30)</sup>. Outro efeito adverso sério do metotrexate é o aparecimento de inflamação intersticial pulmonar. Pneumonite por hipersensibilidade ocorre em 3% a 5% dos pacientes, podendo ser fatal, embora seja usualmente responsiva a corticosteróides. Pacientes em uso de metotrexate podem desenvolver nódulos dolorosos, particularmente nos dedos. O aparecimento destes nódulos pode ser prevenido ou tratado com colchicina. Metotrexate é também potencialmente teratogênico e raramente pode estar associado ao desenvolvimento de linfomas

não Hodgkin. Embora o modo de ação do metotrexate na AR não envolva a inibição do metabolismo do folato, este mecanismo pode estar envolvido na sua toxicidade. Vários estudos demonstram que suplementos de 1 mg de ácido fólico por dia diminuem os efeitos adversos, sem alterar a eficácia do medicamento.

### Azatioprina

Azatioprina é um medicamento imunossupressor que interfere na divisão celular, ao inibir a síntese e metabolismo protéico e também interferir com a síntese do DNA. A dose habitual no tratamento da AR varia de 0,75 a 2,5 mg/kg/dia e sua apresentação comercial é em comprimidos de 50 mg. Efeitos colaterais incluem intolerância gastrointestinal, pancitopenia, hepatotoxicidade, pancreatite e pequeno risco de desenvolvimento de neoplasia<sup>(31)</sup>. Alopurinol interfere com o metabolismo da azatioprina. Se as duas drogas forem administradas concomitantemente, a azatioprina deve ter sua dosagem diminuída pela metade. A azatioprina é utilizada em pacientes que tenham doença refratária a outros DMARDs ou que apresentem manifestações extrarticulares intensas.

### Ciclofosfamida

Ciclofosfamida é um agente alquilante que exerce sua ação citotóxica ao se ligar com as moléculas de DNA e RNA. Sua ação imunossupressora decorre, portanto, da toxicidade exercida sobre os linfócitos<sup>(32)</sup>. A dose oral inicial varia de 50 a 75 mg/dia, podendo ser aumentada gradativamente após oito semanas de tratamento se não houver boa resposta. Esta medicação é atualmente pouco utilizada na AR devido ao grande número de efeitos colaterais associado ao tratamento. Náusea, lesões orais, alopecia e leucopenia são observadas com frequência. A médio e longo prazo pode ocorrer supressão da função ovariana e testicular. Um efeito adverso sério e particularmente ligado ao tratamento com ciclofosfamida é a inflamação hemorrágica da bexiga (cistite hemorrágica), devido ao acúmulo local de um metabólito irritante (acroleína). Este efeito adverso pode estar associado a quei-

## Artrite reumatóide

xas de disúria e hematúria. Neoplasia de bexiga se pode desenvolver em longo prazo. O acúmulo do metabólito na bexiga pode ser evitado pela ingestão de quantidade razoável de líquidos e esvaziamento freqüente da bexiga. A ciclofosfamida administrada via endovenosa é tratamento de escolha na presença de vasculite.

### Ciclosporina

Este medicamento é um potente inibidor da produção e utilização da interleucina-2, um fator de crescimento e proliferação de linfócitos. Vários estudos demonstraram a ação benéfica deste medicamento na AR após 6 a 12 semanas do início do tratamento<sup>(33,34)</sup>. Vários efeitos colaterais estão associados a sua utilização e incluem: hipertensão, cefaléia, hirsutismo e lesão renal. Controles freqüentes de função renal devem ser realizados no período inicial da terapêutica, devendo ser continuados com menor freqüência ao longo de todo o tratamento. A dose habitual utilizada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia. Devido ao custo e à possibilidade de dano renal irreversível, seu uso está limitado aos casos de AR progressivos e refratários ao uso de outros DMARDs, podendo ser usado em associação com o metotrexate.

### Minociclina

Minociclina é um antibiótico do grupo das tetraciclina com a propriedade de inibição das metaloproteinases, enzimas promotoras da destruição articular. Devido a esta ação inibitória (e não à ação antibacteriana) foram desenvolvidos estudos para sua utilização na terapêutica da AR<sup>(35)</sup>. As doses utilizadas nos ensaios iniciais foram de 100 mg duas vezes ao dia, tomadas em jejum ou distantes duas horas de qualquer refeição. Após seis meses de tratamento alguns pacientes com doença leve a moderada relataram melhora dos sintomas articulares. Os efeitos colaterais mais comuns foram náusea, diarreia, tontura, cefaléia e hiperpigmentação. Não há consenso para sua utilização como tratamento da AR. De forma geral, na AR leve a moderada, cerca de 30% dos pacientes apresentam bons resultados.

### Prosorba

Prosorba é uma coluna de filtração contendo proteína A do estafilococo altamente purificada e ligada a uma matriz de sílica. Esta coluna é utilizada na filtração do plasma do paciente acoplada a uma máquina de plasmaferese. O racional para sua utilização é que os imunocomplexos e fatores reumatóides circulantes se ligam à proteína A do estafilococo, promovendo um "clareamento" do sistema reticuloendotelial. Estudos iniciais demonstraram melhora da atividade da doença após algumas sessões de filtração plasmática em pacientes com AR resistente à terapêutica com metotrexate<sup>(36)</sup>. Os efeitos colaterais mais comuns foram episódios de dor e edema articular, fadiga e hipotensão. Poucos ensaios clínicos foram realizados até o momento com esta nova terapêutica, sendo ainda precoce considerá-la como tratamento estabelecido para a AR.

### Leflunomide

Leflunomide é um medicamento anti-reumático modificador de doença (DMARD) de desenvolvimento recente. Seu modo de ação principal é diminuir a síntese *de novo* das pirimidinas ao inibir a enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase. A inibição desta enzima impede a proliferação rápida dos linfócitos, diminuindo a atividade inflamatória presente na membrana sinovial dos pacientes com AR. O leflunomide é comparável à sulfassalazina em todos os parâmetros de melhora clínica, sendo superior na avaliação da capacidade funcional<sup>(37)</sup>. O leflunomide diminui significativamente a progressão da doença na avaliação radiológica, tanto no que se refere ao estreitamento do espaço articular como no aparecimento de novas erosões<sup>(38)</sup>. Outro ponto que diferencia o leflunomide de outros DMARDs é a rapidez do seu início de ação, a qual em muitos pacientes foi notada no primeiro mês de tratamento. Efeitos colaterais relacionados ao leflunomide incluem diarreia, rash cutâneo, alopecia reversível e elevação assintomática das transaminases hepáticas. Elevações de transaminases acima de duas vezes o limite superior da normalidade são reversíveis com diminui-

ção ou parada do tratamento. Há contra-indicação absoluta da prescrição do leflunomide para pacientes grávidas ou com desejo de engravidar, devido a possíveis efeitos teratogênicos da medicação. Mulheres que estejam em idade de procriação devem fazer uso de método anticoncepcional seguro antes de iniciar a terapêutica com esta medicação. O mesmo procedimento se aplica a homens sob o tratamento com leflunomide.

### Etanercept

Recentemente foi desenvolvida uma nova classe de inibidores do processo inflamatório denominados medicamentos biológicos. O etanercept é um dos representantes desta nova categoria, sendo em essência um receptor solúvel para a interleucina TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa). O TNF- $\alpha$  é uma interleucina liberada principalmente pelos macrófagos ativadas durante o processo inflamatório e tem papel importante na formação do *pannus*. Atividades biológicas atribuídas ao TNF-alfa incluem: indução das citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-6, potencialização da migração de leucócitos por aumento da permeabilidade endotelial e expressão de moléculas de adesão pelos leucócitos e células endoteliais, ativação de neutrófilos e eosinófilos, indução dos reagentes de fase aguda e indução das enzimas de degradação tissular produzidas por sinoviócitos e condrócitos. O conceito implícito no uso do etanercept é que este receptor solúvel se liga ao TNF- $\alpha$  produzido durante o processo inflamatório, consumindo-o e impedindo que existam moléculas livres capazes de mediar o desenvolvimento da inflamação. O etanercept é administrado em injeções subcutâneas de 25 mg duas vezes por semana. O tempo de tratamento é variável de paciente para paciente, dependendo da rapidez e duração da resposta clínica. O medicamento é bastante potente e eficaz, tendo demonstrado bons resultados em pacientes com AR não responsivos a outros DMARDs<sup>(39,40)</sup>. Seu início de ação é rápido, podendo ser observada resposta clínica no primeiro mês de tratamento. Os principais efeitos colaterais observados

## Artrite reumatóide

com o etanercept foram reações alérgicas reversíveis no local das injeções e disseminação de infecções prévias ao tratamento. Este último efeito adverso é o mais temido durante o tratamento, pois pode colocar a vida do paciente em risco. Antes de iniciar o tratamento com etanercept o médico deve certificar-se de que o paciente não alberga qualquer processo infeccioso, pois há uma grande probabilidade de alastramento da infecção após a inibição do TNF- $\alpha$ . Atualmente o alto custo do tratamento e a indisponibilidade comercial em nosso país tornam sua aplicação inviável para a grande maioria dos pacientes.

### Infliximab

Infliximab é também um medicamento biológico de desenvolvimento recente, sendo em essência um anticorpo anti-TNF- $\alpha$ . O conceito envolvido em sua utilização na AR é semelhante ao visto acima para o etanercept, ou seja: bloquear a ação da interleucina TNF- $\alpha$ . A diferença entre os dois compostos é que o infliximab é um anticorpo dirigido contra o TNF- $\alpha$  em vez de funcionar como um receptor. Quimicamente o infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, cuja região constante é humana e a região variável é murina. O medicamento é administrado por via endovenosa, na concentração de 3 mg/kg em duas horas, sendo repetido inicialmente após duas semanas e depois a cada quatro semanas por tempo variável e dependente da resposta do paciente. Sua prescrição deve ser feita sempre concomitantemente à prescrição de metotrexate. Estudos em pacientes com AR demonstraram boa resposta à medicação, com início de ação observado no primeiro mês da terapêutica<sup>(41,42)</sup>. O principal efeito colateral do tratamento é a potencialização de possíveis processos infecciosos existentes no paciente. A exemplo do verificado com o etanercept, qualquer processo infeccioso deve ser procurado e eliminado antes da terapêutica com o infliximab, sob risco de comprometermos a vida do paciente. Outros efeitos colaterais observados nos estudos iniciais foram reações de hipersensibilidade durante a

infusão (urticária, dispnéia e hipotensão), formação de anticorpos antiinfliximab, indução de auto-imunidade manifestada como reação semelhante a lúpus e alguns casos de desenvolvimento de neoplasias. O alto custo do tratamento torna sua aplicação inviável para a grande maioria dos pacientes.

### Anakinra

O antagonista de receptor de interleucina-1 (IL-1Ra) é uma proteína antiinflamatória de fase aguda de ocorrência natural. Trata-se de um inibidor específico da IL-1 que atua bloqueando a ligação dessa interleucina com receptores tipo I. O IL-1Ra não apresenta bioatividade, mas antagoniza os efeitos da IL-1, estando presente na membrana sinovial de pacientes com AR. Anakinra, uma forma recombinante do IL-1Ra, foi recentemente aprovado para tratamento da AR. O objetivo do tratamento com IL-1Ra é ocupar os receptores de IL-1 o suficiente a fim de bloquear sua atividade. É necessária a ocupação de mais de 95% dos receptores pela IL-1Ra para que ocorra esse bloqueio. Anakinra tem se demonstrado clinicamente efetivo no tratamento da AR, com resposta ocorrendo dentro de duas semanas de uso, com efeitos sustentados ao longo de 24 semanas de tratamento. Também promove redução na progressão radiológica precocemente<sup>(43)</sup>.

Um estudo com Anakinra, em 24 semanas, demonstrou que os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com as doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg, na forma de injeção subcutânea diária. Exceto por reações no local da aplicação, geralmente é uma droga bem tolerada. Seu uso combinado ao metotrexate oferece uma nova opção para o tratamento de pacientes com AR que mantêm atividade da doença apesar da terapia com metotrexate.

### Adalimumab

Adalimumab é o primeiro anticorpo monoclonal inteiramente humano que bloqueia o TNF- $\alpha$ , tendo sido recentemente aprovado para uso na AR. Sua estrutura e função são indistinguíveis da IgG1 humana. Estudos com adalimumab como

monoterapia ou associado ao metotrexate no período de quatro anos demonstraram a capacidade dessa droga em controlar a atividade da doença, bem como retardar a progressão radiológica em 42% dos pacientes após dois anos de tratamento. O início de resposta com adalimumab é rápido, com grande proporção dos pacientes atingindo resposta em uma semana de tratamento. Usado na dose de 40 mg subcutâneo semanalmente ou a cada duas semanas, associado ao metotrexate, mostrou superioridade na resposta terapêutica quando comparado ao uso isolado de metotrexate<sup>(44)</sup>. Possíveis eventos adversos incluem reação no local da aplicação, cefaléia, rash, infecções, exacerbação clínica e/ou radiológica de doenças desmielinizantes e desenvolvimento de linfomas.

## TERAPIAS PARA ARTRITE REUMATÓIDE EM DESENVOLVIMENTO

### Rituximab

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que é atualmente utilizado no tratamento de linfoma. Esse tratamento depleta as células B, sendo que a melhora nos parâmetros da doença ocorre em paralelo com a diminuição no número de células B. Um estudo demonstrou que o rituximab, associado ao metotrexate ou a ciclofosfamida, é superior ao uso isolado do metotrexate<sup>(45)</sup>. Outros estudos são necessários para determinar a eficácia e segurança no uso do rituximab em pacientes com AR.

### Tacrolimus

Tacrolimus é um inibidor da calcineurina com capacidade imunomodulatória que inibe a ativação de células T. Estudos em pacientes com AR usando tacrolimus como monoterapia ou associado ao metotrexate, nas doses de 2 e 3 mg/dia via oral, mostraram melhora na resposta terapêutica<sup>(46,47)</sup>. Entre os eventos adversos foram evidenciados diarreia, tremor, sintomas gripais e aumento da creatinina sérica. Sugere-se que esta terapêutica seja utilizada em pacientes com AR não responsivos a outras DMARDs e biológicos.

## Artrite reumatóide

### CTLA4Ig

CTLA4Ig se liga aos receptores CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígeno, prevenindo a interação com o receptor CD28 e inibindo a ativação e proliferação de células T. Em estudos, nas doses de 2 ou 10 mg/kg intravenoso, combinado ao metotrexate ou etanercept, mostrou boa resposta terapêutica<sup>(48,49)</sup>. Pesquisas clínicas estão em andamento para determinar a eficácia e segurança na AR.

### Anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6

Um estudo mostrou melhora significativa na resposta clínica com o uso do anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6, usado nas doses de 4 ou 8 mg/kg intravenoso<sup>(50)</sup>. Infecções foram os eventos adversos mais frequentes nos pacientes tratados com o anticorpo.

### Inibidor da enzima conversora de IL-1

Pralnacasan (PRAL) é um inibidor oral ativo da enzima conversora da IL-1 $\beta$  que bloqueia a ativação da IL-1 $\beta$  e IL-18<sup>(51)</sup>. Estudo em fase 2, nas doses de 100 mg ou 400 mg três vezes ao dia sugere uma tendência a melhora na resposta clínica. Como eventos adversos, náuseas e diarreia foram vistos nos pacientes tratados com essa medicação. Avaliações adicionais são necessárias antes que essa droga possa ser liberada para o tratamento de pacientes com AR.

### SUMMARY

*Rheumatoid arthritis is a common disease that may follow a clinical course of profound disability in many patients. Radiological joint abnormalities usually start*

*early in course of the arthritis and disabilities may develop after five to ten years from its onset. Early deaths may also occur. These facts have changed the traditional perception of this disease. Unlike some years ago, an initial aggressive therapeutic approach seems to be more effective than the old gradual "pyramid" treatment. New therapeutic options have emerged and probably will contribute to a better prognosis in those affected by this destructive disease.*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas deste artigo se encontram à disposição dos leitores na Editora ou em nosso site: [www.moreirajr.com.br](http://www.moreirajr.com.br)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harris ED. Rheumatoid arthritis. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.
- Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: Update. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 247-252.
- Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunol* 1998; 20:133-147.
- Lynn AH, Kwok CK, Venglish CM, et al. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 150-159.
- Masi AT. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 16-26.
- Tak PP, Breedveld FC. Current perspectives on synovitis. *Arthritis Research* 1999; 1:11.
- Luqmani RA, Watts RA, Scott DGI, Bacon PA. Treatment of vasculitis in RA. *Ann Intern Med* 1994; 145: 566-76.
- Resnick D. Rheumatoid arthritis. In: Resnick D, ed. Bone and joint imaging, 2E. Philadelphia: WB Saunders 1996; 195-209.
- Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:951-60.
- Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Research* 2000; 2: 236.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
- Bizarro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1089-1093.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315.
- Harris ED, JR. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Kelley WN, Harris JED, Ruddy S, et al (eds). Textbook of Rheumatology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 1993; pp 874-911.
- Drossaers-Bakker KK, De Buck M, van Zeben D, et al. Long-term prognosis and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1854-1860.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 519-525.
- Van Zeben D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 44 (suppl): 31.
- Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a follow-up study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 822-830.
- Edmonds J, Scott D, Furst D, et al. Antirheumatic drugs: A proposed new classification. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 336.
- Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992; 263: F181 - F196.
- Vane JR, Bakle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.
- Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, DuBois RN, Simon L, van de Putte LB. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-2303.
- Wilder RL. Corticosteroids. In: Mc Carthy DJ, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 1996; pp 731-750.
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 82-91.
- Gadangi P, Longaker M, Naime D, et al. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *J Immunol* 1996; 156: 1937-1941.
- Gordon DA: Gold compounds. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders 1993; pp760-766.
- Jaffe IA: Penicillamine. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders 1993; pp760-766.
- Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 739-755.
- Luggen Me, Foad S, Houk L, et al. Liver function test abnormalities and the ACR monitoring guidelines for methotrexate use in RA. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 366.
- Rosman M, Bertino JR: Azathioprine. *Ann Intern Med* 1973; 79: 694.
- Gershwin ME, Goetzel EJ, Steinberg AD: Cyclophosphamide: Use in practice. *Ann Intern Med* 1974; 80: 531.
- Pasero G, Priolo F, Marubini E, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1006-1015.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis: The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-141.
- Alarcon GS. Minocycline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 489-499.
- Felson DT, La Valley MP, Baldassare AR, et al. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2153-2159.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259-266.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-147.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-486.
- Maini RN, St. Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
- Lipsky PE, van der Meijde DMFM, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-1602.
- Cohen S, Heud E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-624.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal antibody: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 446.
- Kremer J, Habros J, Kolba K, et al. Combination treatment with tacrolimus (Prograf; FK 506) and methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis patients who are partial responders to methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 1378.
- Yocum D, Furst D, Kaine J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus (Prograf; FK 506) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in patients who have failed one or more DMARDs. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 1381.
- Kremer J, Westhovens R, Leon M, et al. A phase 2B multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of two different doses of CTLA4Ig administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 463.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman M, et al. A pilot, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled of a co-stimulation blocker CTLA4Ig (2 mg/kg) given monthly in combination with etanercept in active rheumatoid arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 464.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled trial of humanized anti-interleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody (MRA) in rheumatoid arthritis (RA). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract 1499.
- Pavelka K, Kuba V, Rasmussen JM, et al. Clinical effects of pralnacasan (PRAL), an orally-active interleukin-1 beta converting enzyme (ICE) inhibitor, in a 285 patient Ph II trial in rheumatoid arthritis (RA). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; October 25-29, 2002; New Orleans, Louisiana. Abstract LB02.