

Carlos Henrique Florentino Carvalho

Discente em Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, São Paulo, SP, Brasil

Cyntia Ferreira Cardoso

Discente em Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, São Paulo, SP, Brasil

Paolo Ruggero Errante

Departamento de Imunologia - USP, Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

*Resenha recebida em outubro de 2016 e
aprovada em dezembro de 2016.*

ASPECTOS GERAIS E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

RESUMO

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica e degenerativa que causa comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas, e destruição óssea e cartilaginosa. O diagnóstico de AR pode ser realizado através de exames clínicos, laboratoriais e de imagem como RX, ressonância magnética e ultrassonografia. O tratamento de forma medicamentosa inclui anti-inflamatórios não esteroidais, anti-inflamatórios esteroidais, imunossuppressores e fármacos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos. **Método:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa no LILACS, MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico e tratamento precoce da AR, evitando a reativação ou agravamento da doença. **Conclusão:** A AR é uma doença autoimune inflamatória sistêmica progressivamente incapacitante. As terapêuticas modificadoras da doença são eficazes no controle dos sintomas e destruição articular e óssea.

Palavras-Chave: Artrite reumatóide; autoimunidade; inflamação; tratamento farmacológico.

GENERAL ASPECTS AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory and degenerative autoimmune disease that causes impairment of the synovial membrane of peripheral joints and bone and cartilage destruction. The diagnosis of RA can be performed by clinical examination, laboratory and imaging as RX, resonance magnetic and ultrasound. The drug treatment include nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressive drugs and modifying the course of synthetic and organic disease. **Method:** A review was conducted by bibliographic database obtained through research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The literature review shows the importance of early diagnosis and treatment of RA, preventing reactivation or worsening of the disease. **Conclusion:** RA is a progressively disabling systemic inflammatory autoimmune disease. The modifying therapies of the disease are effective in controlling the symptoms and joint destruction and bone.

Keywords: Rheumatoid arthritis, autoimmunity; inflammation; pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por poliartrite periférica e simétrica que leva a deformidade e destruição de pequenas articulações e ossos adjacentes, acometendo as articulações das mãos, pés, joelhos, tornozelos, ombros e cotovelos (FULLER, 2010).

A infiltração por macrófagos, linfócitos T e B causa sinovite; e sobre a membrana sinovial são produzidas citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) que ativam células sinoviais residentes a produzirem proteases e collagenases que medeiam a destruição da cartilagem, ligamentos e tendões das articulações (DAVID et al., 2013). A inflamação crônica leva a formação de tecido proliferativo que penetra na articulação e invade a cavidade articular e o tecido ósseo formando o pannus (SHEKHANI et al., 2016).

O processo se expande para os tecidos adjacentes, gerando erosão da cartilagem articular e do osso subcondral. As quimiocinas liberadas localmente atraem neutrófilos que se acumulam no líquido sinovial, amplificando o derrame articular (BUGATTI et al., 2016).

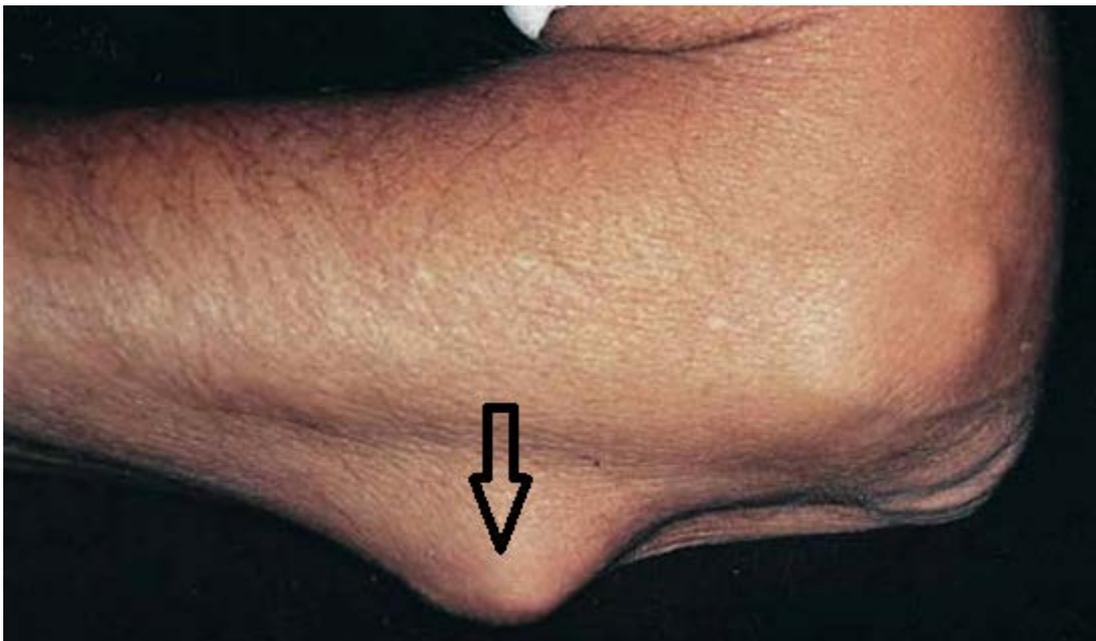
O processo inflamatório acomete grandes e pequenas articulações que se tornam hipersensíveis, edemaciadas, quentes e dolorosas. A rigidez articular após um período prolongado de repouso, acompanhada de fraqueza e atrofia muscular constitui uma das principais queixas dos pacientes com AR (OROZCO et al., 2015). Com a progressão da doença os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de atividades rotineiras e profissionais (FELLET; SCOTTON, 2013).

A AR se manifesta em pessoas geneticamente suscetíveis, portadoras dos alelos HLA-DR4 e em menor frequência, HLA-DR1 e HLA-DRW1D. O uso do tabaco pode ser um desencadeador da AR em pessoas portadoras destes HLA ao causar citrulinizações de proteínas e aumentando da produção de auto anticorpos (GOELDNER et al., 2011).

Os nódulos reumatóides (Figura 1) são característicos da AR, sendo encontrados no tecido subcutâneo da superfície extensora dos antebraços, nos pulmão, coração e cordas vocais. Ao exame microscópio os nódulos contêm uma área central de necrose circundada por células epitelióides em paliçada e células mononucleares (KAUSHIK et al., 2015).

Os nódulos reumatóides correspondem a uma manifestação extra-articular que ocorre em 20 a 25 % dos pacientes, na forma de nódulos subcutâneos de 2 mm a 5 cm de tamanho, solitários ou múltiplos, localizados na superfície extensora dos antebraços, articulações do metacarpo e entre as falanges proximais (Diniz et al., 2011). Os nódulos reumatóides levam a vasculite de pequenos vasos, necrose e proliferação de fibroblastos e histiócitos epiteliais (GOELDNER et al., 2011).

Figura 1. Nódulo reumatóide na superfície extensora do antebraço (seta).



Fonte: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2008/08/15/artrite-reumatoide-complicacoes-extra-articulares>.

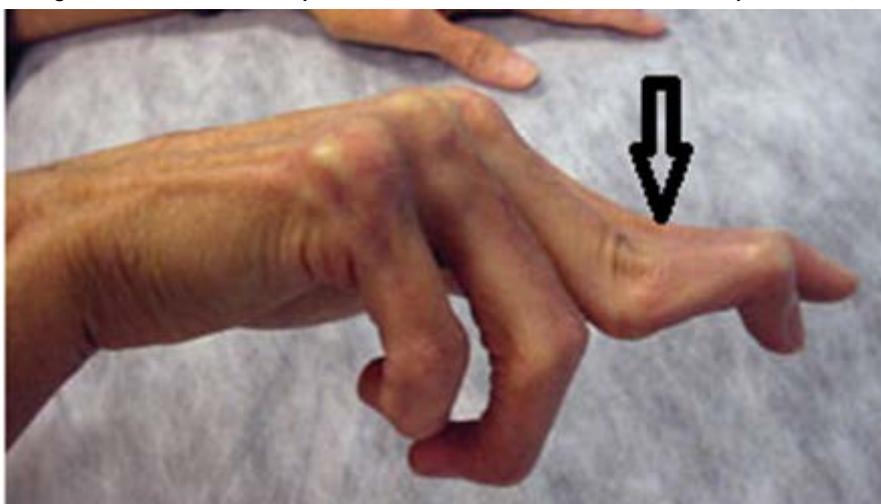
A AR afeta entre 0.5% e 1% da população mundial adulta e tem início entre 30 a 40 anos de idade, sendo mais comum nas mulheres. A incidência da AR no Brasil é de 0.46% (DAVID et al., 2013).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas gerais como febre, astenia, fadiga e mialgia podem acompanhar as manifestações articulares. A AR causa sinovite, dor e limitação do movimento das articulações (Mota et al., 2013). As deformidades que aparecem são conhecidas como boutonnière ou em "pescoço de cisne" (Figura 2). Após vários episódios inflamatórios a cartilagem é substituída por tecido fibroso e as articulações se unem formando anquilose (BELLUCI et al., 2016).

As partes mais afetadas são as articulações dos metacarpos, tornozelos e punhos com padrão simétrico (GOELDNER et al., 2011). São observados nódulos reumatóides em 20% dos pacientes com AR e menos de 5% dos pacientes apresentam vasculite, que pode causar neuropatia periférica ou formação de trombos (BELLUCI et al., 2016).

Figura 2. Deformação em pescoço de cisne em articulação metacarpiana (seta).



Fonte: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3310&fase=imprime.

As manifestações extras-articulares incluem o envolvimento cutâneo, ocular, pleuropulmonar, cardíaco, hematológico, neurológico e osteometabólico (MOTA et al., 2013).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AR depende da associação de sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais e radiográficos. Existem alguns critérios de classificação como rigidez articular durando pelo menos uma hora; artrite de três ou mais articulações com pelo menos três áreas articulares observados pelo médico; artrite simétrica das mãos; nódulo reumatóide, presença de fator reumatóide e alterações radiográficas em mãos e punhos (SINGH et al., 2015).

A radiografia convencional é o método mais utilizado para avaliação dos danos estruturais na AR, porém o método não é sensível para demonstrar alterações precoces (MOTA et al., 2012). Pela radiografia é observada redução do espaço articular e erosão óssea. A presença de erosão óssea é um fator de risco para o desenvolvimento de limitação funcional (MOTA et al., 2011). Os locais mais acometidos são as articulações metacarpofalangeanas, metatarsofalangeanas, interfalangeanas proximais e processos estilóides da ulna e rádio (MOTA et al., 2012).

A ultrassonografia é um exame que permite a avaliação de tecidos moles, confirmando a presença excessiva de líquido sinovial nas articulações, anormalidades estruturais de tendões, ligamentos e erosões ósseas superficiais (MOTA et al., 2011). Técnicas como Doppler podem ajudar na avaliação de atividade da doença, diferenciando tecido inflamatório ativo (pannus) de inativo (MOTA et al., 2013).

A ressonância magnética é um método de imagem sensível que permite avaliar todas as estruturas acometidas e detectar erosões ósseas precoces (até três anos antes das radiografias convencionais) (MOTA et al., 2011).

As alterações laboratoriais incluem a presença do fator reumatóide (FR) e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (CCP). O FR é um auto-anticorpo da classe IgM ou IgG que se liga a porção Fc dos anticorpos IgG formando complexos imunes (COSTA; BECK, 2011).

Os anticorpos anti-CCP são auto anticorpos produzidos contra proteínas citrulinadas (Simsek, 2014). O anticorpo anti-CCP e anti-vimentina citrulinada possuem alta especificidade (99%) facilitando o diagnóstico precoce de AR, sobretudo naqueles com FR negativo, e também podem ser utilizados como indicador de progressão e prognóstico da doença (MERLINI et al., 2004).

TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento são prevenir e/ou controlar a lesão articular, a perda de função e o controle da dor, maximizando a qualidade de vida do paciente (BÉRTOLO et al., 2007). O tratamento farmacológico inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), anti-inflamatórios esteroidais (AIEs), imunossupressores e fármacos modificadores do curso da doença (FMCD) sintéticos e biológicos (GOELDNER et al., 2011).

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)

Os AINEs inibem a enzima cox-2 responsável pela síntese dos produtos do metabolismo do ácido araquidônico durante a resposta inflamatória. Estes fármacos reduzem a dor e a febre pelo bloqueio da síntese de prostaglandinas. Nos tecidos inflamados cronicamente as prostaglandinas estimulam a angiogênese, que dá suporte à proliferação tecidual e à síntese de proteases, colagenases e metaloproteinases que provocam a destruição tecidual (MACDONALD et al., 2016). São exemplos de AINEs com potente efeito anti-inflamatório o naproxeno, piroxicam, diclofenaco e celecoxibe.

Os AINEs são úteis para diminuir o processo inflamatório e a dor, sendo administrados por via oral, embora o piroxicam possa ser administrado pela via intramuscular, e o diclofenaco por via intramuscular ou intravenosa. Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrintestinais, reações cutâneas, insuficiência renal reversível, alterações hematológicas e hepáticas (MOTA et al., 2013).

ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS (AIEs)

Os AIEs interagem com receptores intracelulares que controlam a transcrição gênica dos genes que codificam cox-2, NF- κ B, AP-1, IL-2 e NO sintase induzível. Também inibem a osteocalcina nos osteoblastos e promovem modificação da transcrição dos genes para a síntese de colagenase e aumento da síntese de lipocortina, que possui efeito negativa de retroalimentação sobre o hipotálamo e hipófise anterior (LAURINDO et al., 2004).

Os AIEs podem ser utilizados de forma intermitente, particularmente em pacientes com doença de difícil controle ou enquanto se aguarda a ação dos FMCD (MOTA et al., 2013). São exemplos de AIEs a prednisolona, hidrocortisona e dexametasona, que podem ser administrados por via oral ou parenteral. Eles são úteis por curtos períodos durante a atividade da doença ou quando esta não responde aos AINEs. Os AIEs podem ter efeitos secundários graves com o uso sistêmico prolongado como aumento da susceptibilidade a infecções, alteração da síntese de glicocorticóides endógenos e osteoporose (MACDONALD et al., 2016).

IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossupressores utilizados para o tratamento da AR incluem a ciclosporina, tacrolimo, rapamicina, azatioprina e o micofenolato de mofetila.

A ciclosporina é um peptídeo derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* Gams. Sua ação supressora depende da formação de complexos com a imunofilina citosólica, a ciclofilina, que inibe a atividade da enzima calcineurina fosfatase que participa do processo de regulação da expressão gênica do fator nuclear de células T ativado (NF-ATc). Com o bloqueio do NF-ATc a transcrição e secreção das citocinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α e IFN- γ é inibida. Também diminui a expressão das moléculas de adesão nos capilares endoteliais reduzindo a migração das células T e neutrófilos (HASHIMOTO et al., 2016). Os efeitos da ciclosporina são verificados após 2 a 4 meses de tratamento, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia até 4 mg/kg/dia via e de 0,5 a 0,75 g/m² de superfície corporal total intravenosa

em forma de pulsoterapia. Os efeitos adversos da ciclosporina estão relacionados a dose cumulativa e duração do tratamento que incluem nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica e surgimento de neoplasias cutâneas e linfoma. Outros efeitos adversos incluem diarreia, náuseas, vômitos, cefaléia, parestesia, fadiga e hiperplasia gengival (HETLAND, 2011).

O tacrolimo é um macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis* que se liga a proteína FKBP-12; onde o complexo tacrolimo-FKBP-12 inibe a atividade da calcineurina fosfatase, inibindo a formação do fator nuclear de ativação dos linfócitos T (NF-AT), inibindo a atividade linfocitária e síntese de citocinas. O tacrolimo é metabolizado no fígado, primariamente pelo sistema do citocromo P-450, e somente cerca de 1% é excretado por via renal na forma de droga ativa (KANESHIRO et al., 2016).

O sirolimus é um imunossupressor que inibe a ativação dos linfócitos T mediante o bloqueio da transdução de sinais intracelulares dependentes e independentes de cálcio. Ao se ligar a proteína FKBP-12, inibe a ativação de mTOR, uma quinase crítica para a progressão do ciclo celular (WU et al., 2015).

A azatioprina é um análogo sintético da purina, que é convertida em 6-MP pela ação da glutatona hepática, catalisado pela enzima glutatona transferase (GST). Após captação celular, o metabolismo da 6-MP segue por três vias principais formando os compostos: ácido tiourico (6-TU) pela ação da enzima xantina oxidase (XO) no fígado e na mucosa intestinal; 6-metilmercaptapurina (6-MMP) pela ação da TPMT intra-eritrocitária; 6-TGN e seus nucleotídeos ativos 6-tioguanina monofosfato (6-TGMP), 6-tioguanina difosfato (6-TGDP) e 6-tioguanina trifosfato (6-TGTP) (BJORNSSON et al., 2016).

O mecanismo de citotoxicidade e a atividade imunossupressora da azatioprina ocorre mediante rompimento dos ácidos nucléicos. Os nucleotídeos de tioguanina (6-TGN) produzidos são incorporados ao DNA como falsos metabólitos, interferindo na síntese proteica e impedindo o crescimento e a proliferação dos linfócitos T e B. Os efeitos desejados surgem em 2 a 3 meses, sendo utilizado na dose de 1 a 2 mg/kg/dia por via oral. Os efeitos tóxicos mais comuns são a mielotoxicidade e hepatotoxicidade (BRAKAT et al., 2014).

O micofenolato é uma pró-droga que após administração oral ou intravenosa é convertida em ácido micofenólico (imunossupressor ativo) pela ação de esterases plasmáticas. O ácido micofenólico é um inibidor não competitivo da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), importante na via de novo da síntese das purinas. A inibição da IMPDH pelo ácido micofenólico leva ao bloqueio da síntese de nucleotídeos de guanosina (GTP e dGTP), substratos para a síntese de DNA e RNA, inibindo a síntese de DNA, RNA e proliferação de linfócitos T e B (KALTENBORN; SCHEREM, 2013). A dose preconizada é de 2 g/dia. Os principais efeitos adversos associados ao uso do micofenolato incluem alterações hematológicas, gastrintestinais e aumento da susceptibilidade a infecções (SCHIFF et al., 2010).

FÁRMACOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS (FMCDS)

Os FMCDS são indicados para pacientes com AR com biomarcadores preditores de AR, como anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclico e/ou fator reumatóide, ou que não responderam de forma satisfatória as outras modalidades de tratamento (MOTA et al., 2013). Os FMCDS incluem o metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, anti-maláricos, sais de ouro e penicilamina.

O metotrexato (MTX) é considerado o FMCDS mais bem tolerado, com alta capacidade de reduzir sinais e sintomas e melhorar o estado funcional, além de bloquear a progressão das lesões observadas na radiografia convencional. O MTX é um agente imunomodulador que inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas (HODKINSON et al., 2016). Os efeitos anti-inflamatório do MTX na AR estão relacionados com a modulação do metabolismo de adenosina e vias efetoras dependentes do TNF- α (MOTA et al., 2013).

Os efeitos imunossupressivos e tóxicos do MTX são causados pela inibição da enzima diidrofolato redutase envolvida no metabolismo do ácido fólico, que evita a redução do diidrofolato e tetraidrofolato ativo. O MTX é eliminado por via renal, com 40% a 90% da molécula na sua forma inalterada (HODKINSON et al., 2016). A dose inicial é de 7,5 mg a 15 mg/semana, via oral ou injetável; caso não se observe melhora ou controle da doença com a dose inicial, pode ser aumentada para 25 a 30 mg/semana até que a melhora ocorra, devendo ser diminuída até atingir a menor dose capaz de controlar os sinais e sintomas da AR (BÉRTOLO et al., 2007). Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e mucosite. As alterações laboratoriais incluem anemia, neutropenia, e elevação dos níveis séricos de enzimas hepáticas. É indicado o uso de ácido fólico em associação com MTX na dose de 5 a 10 mg/semana, 24 a 48 horas após o MTX para minimizar os efeitos adversos (PEREIRA et al., 2009).

A sulfassalazina (SSZ) é frequentemente utilizada como o fármaco de primeira escolha e pertence ao grupo dos salicilatos e sulfamidas, sendo convertida pelas enzimas bacterianas intestinais em sulfapiridina e ácido 5-aminosalicílico. A sulfapiridina causa inibição da síntese de prostaglandinas e inibe a ativação de neutrófilos e linfócitos (LAURINDO et al., 2004). A SSZ causa redução da atividade da doença e da dor, sendo indicada na dose de 500 mg a 1 g/dia em duas doses por via oral, com aumento semanal de 0,5 g até alcançar a dose máxima de 3 g/dia, podendo ser associado ao metotrexato e cloroquina (MOTA et al., 2013). É contraindicada em pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas e salicilatos; em portadores de porfiria; obstrução mecânica do aparelho digestório e geniturinário (BÉRTOLO et al., 2007). Os efeitos adversos incluem úlceras orais, intolerância gastrointestinal, leucopenia e elevação sérica das enzimas hepáticas (MOTA et al., 2013).

A leflunomida (LEF) é um agente imunomodulador que inibe a enzima diidroorotato desidrogenase envolvida na síntese da pirimidina, essencial para a síntese de DNA, e proliferação dos linfócitos, e com efeitos secundários sobre a síntese de IL-2, TGF- α e de anticorpos (ROZMAN, 2002). A LEF é indicada na dose de 100 mg/dia por via oral durante 3 dias (dose de indução), e depois pode ser prescrita na dose de 10 a 20 mg/dia (MOTA et al., 2013). Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal e alteração dos níveis séricos das enzimas hepáticas. É contraindicado em pacientes com insuficiência renal e hepatopatias, gestantes e lactantes (ROZMAN, 2002).

Os antimaláricos são utilizados nas formas iniciais e leves da AR. As formas disponíveis dos antimaláricos são o difosfato de cloroquina (DCQ) e o sulfato de hidroxicloroquina (HCQ). A dose máxima diária do DCQ é de 3 a 4 mg/kg/dia (250 mg/dia) e do HCQ é de 4 a 6 mg/kg/dia (400 mg/dia) via oral. O início de ação é lento, levando 3 a 4 meses para atingir o pico de eficácia em 50% dos pacientes (MOTA et al., 2013). Os antimaláricos promovem estabilização das membranas lisossomais e inibição da quimiotaxia e fagocitose dos leucócitos polimorfonucleares (CLARK et al., 1993). Os principais efeitos adversos incluem intolerância gastrointestinal, hiperpigmentação da pele, cefaléia, tontura e retinopatia (MOTA et al., 2013).

Os sais de ouro, especialmente sob as formas injetáveis (aurotioglicose e aurotiomalato) são capazes de reduzir os sintomas constitucionais e articulares e retardar a degeneração articular na AR (RAU et al., 2002). A dose recomendada é de 50 mg/semana, iniciando-se com uma dose de 25 mg/semana, com aumento da dose em intervalos quinzenais e posteriormente mensais após o controle do quadro clínico (LEHMAN et al., 2005). Os sais de ouro causam alívio dos sintomas da AR de forma lenta, em um período de 3 a 4 meses. Esses compostos concentram-se nos tecidos, particularmente nas articulações. Os efeitos adversos incluem rash cutâneo, discrasias sanguíneas, neuropatia periférica e encefalite, sendo mais comuns com a utilização do aurotiomalato (HORNOS CARNEIRO; BARBOSA, 2016).

A penicilamina possui a capacidade de quelar metais e de atuar como substituto da cisteína no dissulfeto de cisteína. Tem a capacidade de diminuir a síntese do fator reumatóide IgM e dos complexos imunes no soro e no líquido sinovial. É administrado por via oral na dose de 125 a 250 mg/dia, podendo ser aumentada a cada um a dois meses para dose máxima de 1 g/dia, com resposta favorável em 75% dos pacientes com AR. Os efeitos adversos incluem febre, urticária, hematúria, aumento de peso, cansaço, visão turva, mialgia, hemoptise, dispnéia, disfagia, dificuldade para mastigar ou falar, prurido, colúria, náuseas, vômitos e anorexia (NEGREI et al., 2016).

FÁRMACOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS (FMCDB)

Os FMCDB são anticorpos monoclonais que neutralizam o TNF- α ou podem bloquear seus receptores como o adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®), certolizumabe (Cimzia®), golimumabe (Simponi®) e entanercepte (Enbrel®). Outros FMCDB são capazes de inibir a co-estimulação dos linfócitos T como o abatacepte (Orencia®); causar a apoptose dos linfócitos B como o rituximabe (Mabthera®); bloqueio do receptor de IL-6 como o tocilizumabe (Actemra®); e neutralização da IL-1 como a anakinra (Kineret®).

No Brasil os FMCDB disponíveis pelo SUS são o adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®) e entanercepte (Enbrel®). A tabela 1 apresenta os FMCDB registrados no Brasil para o tratamento da AR.

Tabela 1. FMCDB registrados no Brasil para o tratamento da AR.

FMCDDB	Indicação	Uso
Abatacepte	AR ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada aos FMCRS ou aos inibidores de TNF- α .	Pode ser usado em associação com FMCRS ou como monoterapia.
Adalimumabe	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes com resposta inadequada aos FMCRS.	Pode ser usado em associação com FMCRS ou como monoterapia.
Certolizumabe	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada aos FMCRS.	Pode ser usado em associação com FMCRS ou como monoterapia.
Etanercepte	AR grave em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada aos FMCRS.	Pode ser usado em associação com MTX ou como monoterapia.
Golimumabe	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada aos FMCRS.	Deve ser usado em associação com MTX.
Infliximabe	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada aos FMCRS	Deve ser usado em associação com MTX a não ser que seu uso seja contraindicado.
Rituximabe	AR ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais inibidores de TNF- α .	Deve ser usado em associação com MTX.
Tocilizumabe	AR ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada aos FMCRS ou inibidores de TNF- α	Pode ser usado em associação com FMCRS ou como monoterapia.

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal humano que se liga aos receptores de superfície celular do TNF- α . O ADA é indicado para reduzir os sinais e sintomas da AR, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física de pacientes adultos com AR ativa de intensidade moderada a grave que apresentaram resposta inadequada a um ou mais FMCDS (DOS SANTOS et al., 2016).

Pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com MTX ou outro FMCDS (LONDONO et al., 2012). A dose recomendada para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável por via subcutânea em dose unitária a cada 14 dias (DOS SANTOS et al., 2016). A resposta clínica normalmente é alcançada dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapia deve ser reconsiderada se o paciente não responder ao tratamento dentro deste período (ENG et al., 2016). É contraindicado para mulheres gestantes e lactantes, vigência de infecção ativa ou pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções. Deve ser empregado com extrema cautela em pacientes com histórico de tuberculose (LAURINDO et al., 2004).

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α solúvel e transmembrana. Foi o primeiro fármaco comercializado no Brasil para o tratamento da AR (Santos et al., 2006). O IFX em combinação com MTX é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes com atividade da doença moderada à grave que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX (MIWA et al., 2016).

A dose recomendada é de 3 mg/kg por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6, seguida de dose de manutenção a cada oito semanas (Santos et al., 2006). Os efeitos colaterais incluem infecções no trato respiratório superior, dor de cabeça e sinusite. É contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de grau moderado a grave. Pode ser imunogênico devido a origem quimérica murina (MIWA et al., 2016), e levar ao surgimento de infecções graves, sendo recomendado a descontinuação na vigência destas (SANTOS et al., 2006).

O certolizumabe (CERT) é um inibidor do TNF- α com capacidade de se ligar as formas solúveis e transmembrana do TNF- α (PEREIRA et al., 2009). O CERT é indicado para redução dos sinais e sintomas e inibição de progressão de danos articulares estruturais em adultos com AR, sendo utilizado em pacientes com resposta inadequadas à terapia com FMCDS. Pode ser utilizado em combinação com FMCDS ou como monoterapia (MOTA et

al., 2013). A dose recomendada para pacientes adultos é de 400 mg, sendo administradas duas injeções de 200 mg a cada duas semanas. A dose de manutenção é de 400 mg a cada quatro semanas.

É contraindicado em pacientes com alergia ao CERT, com tuberculose, infecções graves, abscessos ou infecções oportunistas. Não deve ser utilizado em gestante (JANI et al., 2016).

O golimumabe (GOL) é um anticorpo monoclonal humano que se liga as formas solúvel e transmembrana do TNF- α , inibindo a sua ligação aos receptores de TNF- α (MOTA et al., 2013). Em associação com o MTX é indicado para o tratamento da AR ativa moderada a grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a FMCDS. A associação GOL MTX reduz a taxa de progressão de lesão articular avaliada por raio-X e melhora a função física. Deve ser administrado mensalmente na dose de 50 mg por via subcutânea. É contraindicado em casos de tuberculose ativa, infecção grave ou oportunista e falência cardíaca moderada a grave. Suas reações adversas incluem reações alérgicas, infecção do trato respiratório superior, anemia, hipertensão, constipação, urticária e hematomas (STEVENSON et al., 2016).

O etanercepte (ETN) é uma proteína de fusão composta pelo receptor tipo II solúvel do TNF- α e a região Fc da IgG1 humana (Santos et al., 2006). O resultado dessa fusão é uma proteína capaz de se ligar com alta afinidade ao TNF- α circulante e também ao TNF- α ligado ao seu receptor. A presença da porção Fc da IgG1 aumenta para 5 dias a sua meia-vida, sendo administrado por via subcutânea na dose semanal de 50 mg (BECCIOLINI et al., 2016). O ETN é indicado para redução dos sinais e sintomas e retardo dos danos estruturais em pacientes com AR em atividade moderada a grave (BURNES; DUGGAN, 2016).

Os efeitos colaterais incluem dor de cabeça e infecção no trato respiratório superior, e em menor proporção mielotoxicidade e alterações neurológicas. É contra-indicado em pacientes com sepse. Reações adversas são observadas no local da aplicação (BABINO et al., 2016).

O abatacepte é formado pela fusão entre a porção extracelular da molécula CTLA-4 e a porção Fc da IgG1 humana; ele se liga as moléculas CD80 e CD86 com maior afinidade que o CD28, inibindo a ativação dos linfócitos T. Os eventos adversos observados pelo seu uso são cefaléia, infecção das vias aéreas superiores, nasofaringite e náuseas (KUBO et al., 2016).

O rituximab é um anticorpo monoclonal (IgG1) quimérico que se liga ao CD20 que foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de linfoma de células B, capaz de causar a depleção de linfócitos B maduros. O tratamento é realizado com duas doses de 1 mg por via intravenosa com intervalo de duas semanas. Os eventos adversos incluem febre, calafrios, prurido, hipotensão e aumento do risco de infecções (BERRADA et al., 2014).

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 solúvel e de membrana. O tocilizumabe causa inibição da sinalização intracelular, uma vez que essa citocina é produzida por diversos tipos celulares e atua na ativação de células T e produção de anticorpos. É indicado para o tratamento da AR ativa moderada a grave, quando o tratamento anterior com pelo menos um FMCDS não tenha obtido os benefícios esperados como falha do esquema combinado com FMCDS convencionais incluindo o metotrexato, ou após falha de um FMCDB anti-TNF. O seu uso pode levar ao aumento da susceptibilidade a infecções e neoplasias (TEITSMA et al., 2016).

O anakinra é um anticorpo monoclonal que neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) inibindo por competição a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial. É indicado para casos ativos de AR moderados a graves em adultos que não tenham tido sucesso terapêutico com um ou mais de um FMCDS. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com qualquer FMCDS, mas não com FMCDB bloqueadores do TNF α (Scott et al., 2016). A dose indicada é de 100 mg/dia por via subcutânea. Os efeitos adversos mais comuns são reação no local da aplicação como hiperemia, edema e dor. Os riscos de infecções são semelhantes àqueles descritos para os bloqueadores do TNF- α (LOPALCO et al., 2016).

DISCUSSÃO

A AR é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, caracterizada por destruição das articulações e ossos adjacentes. O diagnóstico precoce e tratamento é fundamental para o controle dos sinais e sintomas e da progressão dos danos articulares. O tratamento farmacológico inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, anti-inflamatórios esteroidais, imunossuppressores, e fármacos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos. Os fármacos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos apresentam resultados promissores na terapia da AR, podendo ser utilizados como monoterapia ou em associação com outros fármacos.

CONCLUSÃO

Os fármacos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos apresentam-se como uma boa opção terapêutica para o tratamento da AR com melhora clínica significativa e aumento na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Babino G, Giunta A, Ruzzeti M, Sole Chimenti M, Chimenti S, Esposito M. Combination therapy with etanercept in psoriasis: Retrospective analysis of efficacy and safety outcomes from real-life practice. *J Int Med Res.* 2016; 44(1 suppl):100-105.
- Barakat A, Grover K, Peshin R. Rituximab for pulmonary lymphomatoid granulomatosis wich developed as a complication of methotrexate and azathioprine therapy for rheumatoid arthritis. *Springerplus.* 2014; 3:751. doi: 10.1186/2193-1801-3-751. eCollection 2014.
- Beccolini A, Biggioggero M, Favalli EG. The role of methotrexate as combination therapy with etanercept in rheumatoid arthritis: Retrospective analysis of a local registry. *J Int Med Res.* 2016; 44(1 suppl):113-118.
- Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, Alunno A. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(5):793-801.
- Berrada K, Abourazzak FE, El Mezouar I, Lazrak F, Aradoini N, Tahiri L, Harzy T. A successful treatment of juvenile idiopatic arthritis with rituximab: A report of two cases. *Eur J Rheumatol.* 2014; 1(4):164-166.
- Bértolo MB, et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Rev Bras Med. Campinas.* 2007; 3(47): 151-159.
- Bjornsson ES, Gu J, Kleiner DE, Chalasani N, Hayashi PH, Hoofnagle JH, DILIN Investigators. Azathioprine and 6-mercaptopurine induce liver injury: Clinical features and outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Jun 14. [Epub ahead of print]
- Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1):226.
- Burness CB, Duggan ST. Etanercept (SB4): A review in autoimmune inflammatory diseases. *BioDrugs.* 2016; 30(4):371-378.
- Costa JP, Beck ST. Avanços no diagnóstico da artrite reumatóide. *Rev Saúde. Santa Maria.* 2011; 37(1): 65-76.
- Cronstein, B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 21- 23.
- David JM, Mattei RA, Mauad JL, Almeida LG, Nogueira MA, Menolli PVS, Menolli RA. Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatóide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53(1):57-65.
- Diniz MS, Machado-Pinto J, Alvares MCB, Almeida LMC, Alves LMC. Nódulo reumatóide: Avaliação comparativa da resposta terapêutica com triancilona e fluoruracil intralesional. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6): 1236-1238.
- Dos Santos JB, Almeida AM, Acurcio FA, de Oliveira Junior HA, Kakehasi AM, Guerra Junior AA, Bennie M, Godman B, Alvares J. Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. *J Comp Eff Res.* 2016 Sep 19. [Epub ahead of print]
- Eng GP, Bouchelouche P, Bartels EM, Bliddal H, Bendtzen K, Stoltenberg M. Anti-drug antibodies, drug levels, interleukin-6 and soluble TNF receptors in rheumatoid arthritis patients during the first 6 months of treatment with Adalimumab or infliximab: A description cohort study. *PLoS One.* 2016 Sep 8;11(9):e0162316. doi: 10.1371/journal.pone.0162316. eCollection 2016.
- Fellet AJ, Scotton AS. Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide. *Rev Bras Med. São Paulo.* 2013; 39-48.
- Fuller, R. Critérios de classificação da artrite reumatóide ACR- EULAR 2010. *Rev Bras Reumatol. São Paulo.* 2010; 50(5): 481-486.
- Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama SRS. Artrite reumatóide: uma visão atual. *J Bras Patol Medic Lab. Rio de Janeiro.* 2011; 47(5): 495-503.

- Hashimoto A, Kanisawa Y, Fujimi A, Nakajima C, Hayasaka N, Yamada S, Okuda T, Minami S, Yamauchi N, Iwasaki S, Suzuki A, Kato J. Thrombocytopenia and anemia with anti-c-mpl antibodies effectively treated with cyclosporine in a patient with rheumatoid arthritis and chronic renal failure. *Intern Med.* 2016; 55(6):683-687.
- Hetland ML. Modern treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull.* 2011; 58(11):B4320.
- Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8(5):172-179.
- Hornos Carneiro MF, Barbosa F Jr. Gold nanoparticles: A critical review of therapeutic applications and toxicological aspects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2016; 19(3-4):129-48.
- Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, Chinoy H, Barton A, BRAGGSS. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab Pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 May 31. pii: annrheumdis-2015-208849. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208849. [Epub ahead of print]
- Kaltenborn A, Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: a review. *Ann Transplant.* 2013; 18:685-96.
- Kaneshiro S, Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nishikawa M, Nampei A, Nagayama Y, Takahi K, Noguchi T, Owaki H, Hashimoto J, Yoshikawa H. The efficacy and safety of additional administration of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis who showed an inadequate response to tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2016; 16:1-8.
- Kaushik P, Solomon DH, Greenberg JD, Anderson JT, Reed G, Pala O, Sumbul-Yuksel B, Kadam P, Kremer JM, CORRONA investigators. Subcutaneous nodules are associated with cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(10):1697-1704.
- Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Hirata S, Fukuyo S, Sawamukai N, Saito K, Tanaka Y. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: abatacept leading trial for RA on imaging remission (ALTAIR) study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(5):834-841.
- Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB, Alencar P, Xavier RM, Giorgi RDN, Ciconelli RM, Radominski SC. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 2004; 44(6): 435-442.
- Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J; METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: Results of the METGO study. *Arthritis and Rheumatol.* 2005; 52(2): 1360-1370.
- Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Eficácia terapêutica e segurança de metotrexato + leflunomida em pacientes colombianos com artrite reumatóide ativa refratária ao tratamento convencional. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 2012; 52(6): 837-845.
- Lopalco G, Rigante D, Giannini M, Galeazzi M, Lapadula G, Iannone F, Cantarini L. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(3):531-538.
- Mac Donald TM, Hawkey CJ, Ford I, McMurray JJ, Scheiman JM, Hallas J, Findlay E, Grobbee DE, Hobbs FD, Ralston SH, Reid DM, Walters MR, Webster J, Ruschitzka F, Ritchie LD, Perz-Gutthann S, Connolly E, Greenlaw N, Wilson A, Wei L, Mackenzie IS. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2016 Oct 4. pii: ehw387.
- Merlini AB, Schafranski MD, Mansani FP, Piardi GAC, Wenceslau CMG. O papel dos anticorpos anti-CCP em diferentes doenças autoimunes. *Rev Bras Med Inter.* 2004; 2(1): 28-36.
- Miwa Y, Isojima S, Saito M, Ikari Y, Kobuna M, Hayashi T, Takahashi R, Kasama T, Hosaka M, Sanada K. Comparative study of infliximab therapy and methotrexate monotherapy to improve the clinical effect in rheumatoid arthritis patients. *Intern Med.* 2016; 55(18):2581-2585.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RDN, Lima RAC, Pinheiro GRC. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 2011; 52(2): 158-183.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RDN, Lima RAC, Bernardo WM, Pinheiro GRC. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 2013; 52(2): 158-183.
- Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LLS, Lima FAC, Viana SL, Mendlovitz PS, Fernandes JL. Diagnóstico por imagem da artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 2012; 52(5): 761-766.
- Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, Bojinca M, Baconi D, Spandidos DA, Tsasakis AM, Stan M. Management of rheumatoid arthritis: impact and risk of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med.* 2016; 11(4):1177-1183.

- Orozco AM, Mendez-Garcia I, Cabal A, Diaz-Sotelo OD. Desarrollo de una guía de intervención psicológica para artritis reumatoide en Colombia. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A877. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.049. Epub 2015 Oct 20.
- Pereira IA, Cruz BA, Xavier RM, GRC, Titton DC, Giorgi RDN, Rocha FAC, Laurindo IMM, Bértolo MB, Dougados M. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatóide. Resultados da iniciativa 3E do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. São Paulo. 2009; 49(4): 346-361.
- Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatol*. 2002; 41(2): 196-204.
- Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(6): 421-430.
- Santos RV, Lima PMG, Nitsche A, Harth FM, Melo FY, Akamatsu HT, Lima HC. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2006; 29(2): 77-86.
- Schiff M, Beaulieu A, Scott DL, Rashford M. Mycophenolate mofetil in the treatment of adults with advanced rheumatoid arthritis: three 24-weeks, randomized, double-blind, placebo-or ciclosporin-controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2010; 30(9):613-624.
- Shekhani MT, Forde TS, Adilbayeva A, Ramez M, Myngbay A, Bexeitov Y, Lindner V, Adarichev VA. Collagen triple helix repeat containing 1 is a new promigratory marker of arthritic pannus. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:171.
- Simsek I. The clinical utility of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2014; 1(2):49-50.
- Singh JA, Saag KG, Bridges JR SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, Mcnaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, E. Clair EWS, Tindall E, Miller AS, Mcalindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2015; doi 10.1002/acr.22783.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, Hernandez-Alava M, Paisley S, Dickinson K, Scot D, Young A, Wailoo A. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20(35):1-610.
- Tetsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18(1): 211. doi 10.1186/s13075-016-1108-9.
- Walker D, Scott DL. A randomized trial evaluating anakinra in early active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(1): 88-93.
- Wu W, Li C, Lee RA, Hata T. The use of sirolimus to treat Kaposi's sarcoma in an HIV-negative rheumatoid arthritis patient on disease-modifying drug therapies. *Int J Dermatol*. 2015; 54(10):1188-1190.