

## ARTRITE REUMATOIDE: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

*Rheumatoid arthritis: pathophysiology, diagnosis and treatment*

Wellington Francisco Rodrigues<sup>1#</sup>, Camila Botelho Miguel<sup>2#</sup>, Niede Silva Mendes<sup>3#</sup>, Matheus Vanzim Bonifácio<sup>4</sup>, Renata Botelho Miguel<sup>5</sup>, Javier Emílio Lazo Chica<sup>6</sup>, Tony de Paiva Paulino<sup>7</sup>, Ferdinando Agostinho<sup>8</sup>, Marcelo Henrique Napimoga<sup>9</sup>.

<sup>1</sup>Biomédico. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil; Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Biomédica. Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Biomédica. Professora da Universidade Professor Antônio Carlos - UNIPAC. Uberlândia - MG, Brasil.

<sup>4</sup>Estudante no curso de Medicina. Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil <sup>5</sup>Nutricionista. Hospital Beneficência Portuguesa de Uberaba - Uberaba, MG, Brasil.

<sup>6</sup>Médico. Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

<sup>6</sup>Farmacêutico Industrial. Professor do Centro de Educação Profissional - CEFORES, Universidade Federal do Triângulo Mineiro UFTM. - Uberaba, MG, Brasil.

<sup>8</sup>Fisioterapeuta. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil.

<sup>9</sup>Dentista. Professor do Instituto e Centro de Pesquisas São Leopoldo Mandic, SLMandic, Campinas, SP, Brasil.

# Contribuído igualmente para este artigo.

\*Não há conflito de interesse.

## RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença associada à quebra da tolerância imunológica, podendo ter relação com idade e sexo dos indivíduos. O prognóstico positivo está associado com uma detecção precoce da doença, o diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos que envolvem critérios clínicos e laboratoriais. O estágio crônico leva a sérios danos, incluindo deformidades articulares, para o controle da dor e do processo inflamatório articular o uso de antiinflamatórios não hormonais, associado ou não a doses baixas de glicocorticóides, havendo sempre a necessidade de individualizar a escolha terapêutica de acordo com os fatores de risco de cada paciente, porém, tem-se incorporado recentemente ao arsenal terapêutico da AR, os agentes biológicos têm-se mostrado eficazes em associação ao metotrexato. São indicados na AR moderada a grave que não responderam às demais DLA; encontram-se disponíveis comercialmente no Brasil agentes modificadores da resposta biológica, tais como: bloqueadores de TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), depletors de linfócito B (rituximabe) e moduladores da co-estimulação: abatacepte e em alguns casos está indicado o tratamento cirúrgico, quando não se têm respostas aos demais tratamentos. Contudo a compreensão da evolução e ativação da AR (fisiopatologia) se faz necessária para uma melhor intervenção médica na busca de tratamento e mudança do curso da doença, os parâmetros de diagnósticos estão bem definidos e os tratamentos no estágio crônico da doença mostraram avanço técnico e científico.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamento

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a disease associated with breaking of immune tolerance and may be related to age and sex of individual. Prognosis is associated with positive early detection of disease, the diagnosis depends on the association of a series of clinical symptoms and signs, laboratory findings and radiographic involving clinical and laboratory criteria. The chronic stage leads to serious damage, including joint deformities, for control of pain and inflammatory joint use of NSAIDs, alone or combined with low-dose glucocorticoids, there is always the need to individualize the therapy according to risk factors for each patient, recently incorporated to the therapeutic armamentarium of RA, biologicals have proven effective in combination with methotrexate. Are indicated in moderate to severe RA that has not responded to other DLA, are available commercially in Brazil agents biological response modifiers such as TNF blockers (adalimumab, etanercept and infliximab), depleting B-lymphocytes (rituximab) and modulators co-stimulation: abatacept, and in some cases surgical treatment is indicated when there is no response to other treatments. However understanding the evolution and activation of AR (pathophysiology) was necessary for better medical intervention in seeking treatment and change the course of the disease, diagnostic criteria are well defined and treatments in the chronic stage of the disease showed technical advance and scientific, but the data were conclusive that there is a need for further research to establish parameters not yet widespread.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Pathophysiology, Diagnosis, Treatment

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem [1]. Em geral, a AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como: rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos [2].

A evolução do quadro é contida pela intervenção multidisciplinar envolvendo manuseios fisioterápicos e intervenção de drogas que interrompa a evolução da doença; sendo monitorada por aspectos clínicos e laboratoriais. Novos protocolos foram inseridos na busca de uma melhora do quadro clínico e cura, sendo possível a partir das pesquisas básicas e aplicadas que visam a compreensão da interatividade da doença com os mecanismos fisiológicos e imunitários do organismo; embora ainda não se tenha uma perfeita dedução para a fisiopatologia da doença. No entanto a compreensão da interação das drogas utilizadas com a resposta do paciente se faz de suma importância para o manuseio de novas terapias, ou compreender suas melhores aplicações.

A artrite reumatoide (AR) patogênica, em sentido mais geral, é em grande parte devido a uma inadequada resposta imune em indivíduos geneticamente predispostos para os desafios ambientais, com bactérias e vírus (transportadora latente ou sinais clínicos de infecção) sendo os líderes indiscutíveis entre estes desafios ambientais

## OBJETIVOS

Compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da AR bem como diagnóstico e terapias atuais de tratamento e perspectivas no controle da evolução da doença e cura. Através da busca na literatura artigos e trabalhos científicos que envolvam contextos pertinentes à fisiopatologia da artrite reumatoide e terapias no controle da doença e/ou cura, e sistematização das informações referentes ao diagnóstico e evolução da doença correlacionando com terapias medicamentosas para AR.

## MATERIAL E MÉTODOS

Revisão da literatura: Realizada a partir de banco de dados disponibilizados on-line (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), livros e revistas indexadas (período de 20 anos).

## RESULTADOS

### Patogênese

Acredita-se que a AR seja uma doença auto-imune desencadeada pela exposição de um hospedeiro geneticamente susceptível a um antígeno artrítico desconhecido. É a manutenção da reação auto-imune, com ativação das células T auxiliares CD4+ outros linfócitos, e a liberação local de mediadores inflamatórios e citocinas que destroem a articulação [3-4]. Portanto, as considerações-chave na patogênese da doença são: natureza da reação auto-imune, mediadores da lesão tecidual, susceptibilidade genética e antígenos artríticos [5].

Ainda não se sabe quais são os antígenos-alvo destes linfócitos e como eles são inicialmente ativados. As células T aparentemente atuam principalmente pela estimulação de outras células na articulação para produzir citocinas, que são os mediadores centrais da reação sinovial. Apesar de a contribuição das células B auto-reativas serem um assunto controverso, existem evidências de que a deposição de complexos imunes também pode desempenhar algum papel na destruição articular [5].

Acredita-se que as principais citocinas mediadoras desta inflamação sejam o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ . Ambas provavelmente são produzidas por macrófagos e células de revestimento sinovial que são ativadas pelas células T na articulação. Por sua vez, o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  estimulam as células sinoviais a proliferar e produzir vários mediadores da inflamação (como as prostaglandinas) e metaloproteinases da matriz que contribuem para a destruição da cartilagem [5]. As células T ativadas e os fibroblastos sinoviais também produzem RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$   $\beta$  Ligand), que ativa os osteoclastos e promove a destruição do osso. Assim, uma cadeia de eventos é ativada, levando a um dano articular progressivo. A sinóvia hiperplásica, rica em células inflamatórias adere-se e cresce sobre a superfície articular,

formando um *pannus*, e estimula a reabsorção da cartilagem adjacente. No fim, o “*pannus*” produz uma destruição irreversível da cartilagem e a erosão do osso subcondral [6]. A descoberta dos importantes papéis do TNF- $\alpha$  e da IL-1 $\beta$  formou a base para o uso bem-sucedido da terapia anti-citocina (uso de biológicos), especialmente o anti-TNF- $\alpha$  [5].

A susceptibilidade genética é um componente significativo do desenvolvimento da AR [7]. Múltiplos locos genéticos são responsáveis pela suscetibilidade da doença, mas a maioria destes ainda não foi identificada. Um gene de suscetibilidade que é conhecido é o locus HLA classe II e especificamente uma região de quatro aminoácidos localizados na fenda de ligação ao antígeno que é compartilhada pelos alelos HLA DRB1 0401 e 0404. Este alelo HLA-DR pode ligar-se e demonstrar o antígeno artritogênico para células T, apesar de não existirem evidências formais que suportem esta ideia [8].

O curso clínico da AR é variável. A doença começa lentamente e de forma insidiosa em mais da metade dos pacientes. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam um início agudo com sintomas graves e envolvimento poliarticular que se desenvolvem nas pequenas articulações das mãos (articulações são afetadas antes das maiores). Os sintomas geralmente se desenvolvem nas pequenas articulações das mãos articulações metacarpofalangeanas (MCF), e interfalangeanas proximais (IFP) e os pés articulações metatarsofalangeanas (MTF) e interfalangeanas (IF) seguidas pelos punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos. A coluna cervical também pode ser envolvida, mas os quadris geralmente são envolvidos somente em estágios avançados da doença. As articulações envolvidas se apresentam edemaciadas, quentes, dolorosas e particularmente rígidas pela manhã ou após uma atividade. O curso da doença pode ser lento ou rápido e flutuar durante um período de anos, com o maior dano ocorrendo durante dos primeiros 4 a 5 anos [5].

Os marcos radiológicos são osteopenia justarticular e erosões ósseas com estreitamento do espaço articular devido à perda da cartilagem articular. A destruição dos tendões, ligamentos e das cápsulas articulares contribui para as deformidades características, incluindo o desvio radial do punho, desvio ulnar dos quirodáctilos e anormalidades em flexão-hiperextensão dos dedos (pescoço de cisne, botoeira). No início da AR as alterações radiológicas são mínimas ou inexistentes, à medida que a doença progride pode haver destruição da cartilagem que radiograficamente se manifesta como estreitamento do espaço articular e erosão. A efetividade

do tratamento clínico é diretamente proporcional ao retardo das anormalidades articulares vistas ao exame radiológico [9].

Não existem testes laboratoriais específicos diagnósticos para a AR. Muitos pacientes apresentam fator reumatoide sérico, um anticorpo IgM reativo com as porções Fc do IgG do próprio paciente, mas estes podem não estar presentes durante o curso da doença ou também aparecer em muitas outras condições. A análise do líquido sinovial indica uma artrite inflamatória inespecífica com neutrófilos, alto conteúdo protéico e baixas concentrações de mucina. O diagnóstico é feito principalmente sobre as características clínicas [5].

Alguns pacientes apresentam um início leve e poucas seqüelas. Entretanto, a maioria apresenta uma doença progressiva durante toda a vida. No geral, a expectativa de vida é reduzida, em média, de três a sete anos. As fatalidades geralmente são causadas pelas complicações da AR, como a amiloidose sistêmica e vasculite, que podem envolver vasos de todos os tamanhos, incluindo a aorta, ou pelos efeitos iatrogênicos da terapia, em particular, sangramento gastrointestinal relacionado ao uso de drogas antiinflamatórias durante longos períodos (aspirina, drogas antiinflamatórias não-esteroidais) e infecções associadas ao uso crônico de esteróides, tratamento com antagonistas das citocinas e a doença propriamente dita. O advento recente dos antagonistas de TNF- $\alpha$  (anti-anticorpo TNF- $\alpha$  e receptor TNF- $\alpha$  solúvel) teve um efeito dramático sobre a progressão e os sintomas da doença em uma proporção substancial dos pacientes<sup>[10]</sup>.

## Artrite reumatoide inicial

Não há uma definição consensual para AR inicial. A maioria dos autores valoriza a duração dos sintomas, sendo mais freqüentemente mencionado o período de menos de três meses a um ano. A AR deve ser considerada com base na presença de sinovite persistente, afetando pelo menos três articulações, ou dolorimento à compressão das metacarpofalangeanas, metatarsofalangeanas ou rigidez matinal de pelo menos 30 minutos [11]. O diagnóstico e o tratamento da AR devem ser feitos tão breve quanto possível, idealmente entre seis semanas e três meses, com objetivo de induzir remissão e evitar dano radiológico [12].

O fator reumatoide (FR) tem sensibilidade de 60% a 80%, mas tem baixa especificidade, podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecção e em indivíduos

idosos. Por outro lado, o anticorpo antiptéideo citrulinado cíclico (anti-CCP), cuja sensibilidade é similar à do FR, é um teste de alta especificidade e maior custo, podendo ser solicitado nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos de FR negativo [13]. Ressalta-se que um teste negativo para FR e anti-CCP não afastam o diagnóstico de AR, especialmente nas fases iniciais [14].

## Diagnóstico

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos que envolvem critérios clínicos e laboratoriais, a orientação para diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia [15], que são listados de 1 a 7, onde: (1) Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora; (2) Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico; (3) Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas); (4) Artrite simétrica; (5) Nódulo reumatoide; (6) Fator reumatoide (FR) Sérico e (7) Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por, pelo menos, seis semanas. Orientação para classificação: quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR [15]. O diagnóstico inclui o exame físico, radiológico e laboratorial.

No exame físico dor e edema são sinais válidos para todas as articulações, exceto ombros e quadris em que se caracteriza a dor à movimentação. Articulações dos dedos das mãos podem estar aumentadas de tamanho devido ao edema local, assumindo a forma característica de fuso, sendo dolorosas à palpação e ao movimento [16]. O exame físico deve também procurar manifestações extras- articulares da artrite reumatoide como nódulos subcutâneos, geralmente em faces de extensão como nos cotovelos, 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 [17].

O hemograma pode mostrar anemia de doença crônica moderada a intensa. Esta anemia é normocítica/normocrômica no início da doença passando a microcítica/hipocrômica se o

processo inflamatório não for controlado, podendo ser encontrado trombocitose que se correlaciona com a presença de inflamação além da velocidade de hemossedimentação (VHS), a alfa-1-glicoproteína ácida e a proteína C reativa (PCR) estão aumentadas na presença de inflamação ativa. O fator reumatoide é uma imunoglobulina IgM anti-IgG presente no soro em cerca de 80% dos pacientes com AR ele não é específico para a artrite reumatoide. Assim sendo, a presença do fator reumatoide por si não estabelece o diagnóstico de artrite reumatoide, porém, associado ao quadro clínico, pode confirmar o diagnóstico e em altos títulos pode indicar doença mais agressiva [18].

## Tratamento Medicamentoso

A terapêutica do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade. Para o controle da dor e do processo inflamatório articular o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) [19], associado ou não a doses baixas de glicocorticoides (até no máximo 15 mg de prednisona), é um importante adjuvante à terapêutica de base [20-21]. Pacientes que usarão glicocorticoides por tempo prolongado (mais de três meses) devem receber suplementação de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar) e vitamina D (400 - 800 UI) e serem avaliados quanto à osteoporose [19].

Os DMARDs (drogas modificadoras do curso da doença) são medicamentos utilizados para modificar a história natural da AR, evitando novos surtos de inflamação, induzindo e mantendo a remissão da doença. Todos estes medicamentos mostraram 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. Um dos fatores que diminui a aderência ao tratamento com DMARDs é o aparecimento de efeitos colaterais [22].

As DMCD devem ser indicadas para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de artrite reumatoide [19]. Abaixo lista-se os principais representantes:

a) Hidroxicloroquina: 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. A cloroquina geralmente é utilizada em casos leves a moderados de AR devido à sua baixa potência. Comercialmente existem dois compostos disponíveis: o difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina. 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 frequência, quando o composto utilizado é o difosfato [23].

b) 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 [24].

c) Metotrexato: um análogo do ácido fólico, é atualmente o DMARD mais utilizado no 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 anti-inflamatórios 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 [25]. O efeito adverso mais temido é a hepatotoxicidade, pois 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 [26]. Atualmente vem sendo considerado fármaco padrão no tratamento da AR.

d) Leflunomida: É um 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, a droga é comparável à sulfassalazina em todos os parâmetros de melhora clínica, sendo superior na avaliação da capacidade funcional [27]. 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 [28]. 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 diminuição ou parada do tratamento [22].

e) Azatioprina: é uma opção terapêutica, entretanto seu perfil de efeitos adversos coloca-a como uma alternativa em casos excepcionais. É contraindicada em mulheres grávidas [29]. Azatioprina é um medicamento imunossupressor que interfere na divisão celular, ao inibir a síntese e metabolismo proteico e também interferir com a síntese do DNA [29].

f) 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 [30-31]. Está contraindicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Sua toxicidade, entretanto, limita sua utilização para pacientes com doença não responsiva a outras DMCD [32].

## Tratamento da artrite reumatoide inicial

De acordo com o Colégio Americano de Reumatologia<sup>[19]</sup> para o tratamento da artrite reumatoide inicial deve-se avaliar o uso de anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos; iniciar o uso de DMCD (metotrexato/cloroquina/hidroxicloroquina/; sulfassalazina/leflunomida) e considerar o uso de glicocorticoide em baixa dose, por via oral, ou infiltração intra-articular.

Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca ou, preferencialmente, o uso de combinações de DMCD. As combinações mais utilizadas são MTX com cloroquina, com sulfassalazina ou a associação dessas três drogas. A utilização de ciclofosfamida fica restrita àqueles casos de maior gravidade.

## Agentes biológicos ou novas DMCD

Incorporados recentemente ao arsenal terapêutico da AR, os agentes biológicos têm-se mostrado eficazes em associação ao metotrexato. São indicados na AR moderada a grave que não respondeu às demais medicamentos. Entre várias substâncias envolvidas na gênese e manutenção do processo inflamatório, o TNF- $\alpha$  está aumentado nos sítios de inflamação, levando ao recrutamento celular, síntese de imunoglobulinas e completo. Sua ação se dá pela

ligação do TNF- $\alpha$  aos receptores (p55 e p75) presentes em neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos, desencadeando o processo de recrutamento; outro importante mediador da resposta inflamatória é a IL-1 $\beta$ , que tem suas concentrações muito aumentadas nos sítios inflamatórios [33].

Encontram-se disponíveis comercialmente no Brasil agentes modificadores da resposta biológica, tais como: bloqueadores de TNF- $\alpha$  (adalimumabe - Humira® - Laboratório: ABBOTT, etanercepte - Enbrel® - Laboratório: Wyeth e infliximabe - Remicade® - Laboratório: Splough), depletors de linfócito B (rituximabe - Mabthera® - Laboratório: Roche) e moduladores da co-estimulação. Estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois dos esquemas propostos no item “Tratamento evolutivo”<sup>[34][35]</sup>. Seu custo elevado e a administração por via parenteral limitam sua utilização de forma mais ampla.

## Adalimumabe (Humira®)

É um anticorpo IgG<sub>1</sub> humano (anti-TNF- $\alpha$  monoclonal) que bloqueia o TNF- $\alpha$ , e possui baixo poder antigênico se comparado ao infliximabe por ser um anticorpo totalmente humano aprovado no tratamento da AR refratária. Ensaios clínicos publicados indicam que o seu uso em pacientes com AR pode ser efetivo e seguro [35].

A ação desta droga se baseia no bloqueio do TNF- $\alpha$ , que desencadeia uma função específica na resposta inflamatória, responsável por muitas doenças auto-imunes. Os receptores celulares de membrana p55 e p75 ficam bloqueados. Suas taxas de resposta são semelhantes às de outros inibidores do TNF- $\alpha$  <sup>[36]</sup>. As reações no local da aplicação são os efeitos adversos geralmente observados nos ensaios clínicos com adalimumabe. Seu uso requer as mesmas precauções em relação a infecções observadas para os demais agentes biológicos [36].

## Etanercepte (Enbrel®)

Esta droga é uma opção terapêutica inovadora que foi formulada a partir da constatação de que o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) é o principal mediador inflamatório na artrite

reumatoide, e a única droga biológica aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em crianças. É um análogo do receptor do TNF- $\alpha$ , ao qual se liga e impede a ação deletéria do mediador celular [37].

O etanercepte atua suplementando o processo natural do organismo de regulação do TNF- $\alpha$  inibindo de forma competitiva a ligação do TNF- $\alpha$  a seu receptor. Ao evitar a ligação do TNF- $\alpha$  aos receptores de TNF- $\alpha$  nas células, etanercepte torna a citocina inativa, resultando em redução significativa da atividade inflamatória que provoca dor e destruição articular na Artrite Reumatoide [36]. Demonstrou-se que a droga é capaz de retardar a progressão da doença erosiva em grau superior ao do metotrexato oral nos pacientes com resposta insuficiente à monoterapia com metotrexato [36].

O etanercepte apresenta como efeitos adversos, reações no local de aplicação, com relatos de pancitopenia e síndromes neurológicas desmielinizantes. Não requer qualquer acompanhamento laboratorial, e seu uso deve ser evitado nos pacientes com infecção preexistente e naqueles com maior risco de desenvolverem infecção, devendo o tratamento ser interrompido temporariamente caso surgirem quadros infecciosos no seu curso<sup>[36]</sup>.

## Infliximabe (Remicade®)

É um anticorpo quimérico anti- TNF- $\alpha$  ligado a uma fração constante da IgG<sub>1</sub> humana. O infliximabe liga-se ao TNF- $\alpha$  e impede sua interação com os receptores das células inflamatórias [36]. Estudos em pacientes com AR demonstraram boa resposta à medicação, com início de ação observado no primeiro mês da terapêutica [38-39].

Para impedir a formação de anticorpos contra essa proteína quimérica, o metotrexato deve ser administrado por via oral nas doses utilizadas para tratamento da AR enquanto o paciente estiver usando infliximabe. Em ensaios clínicos, a combinação de infliximabe e metotrexato interrompeu a progressão da lesão articular e se mostrou superior à monoterapia com MTX [36].

O infliximabe pode aumentar o risco de infecção, principalmente das vias aéreas superiores. Podem ocorrer reações agudas à infusão entre uma e duas horas após a administração, manifestando-se com febre, calafrios, prurido e exantema. Também foram relatados auto-anticorpos e síndrome do tipo lúpus [36].

## Rituximabe (Mabthera®)

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 [40].

Indicado para pacientes com AR em atividade moderada a severa que tiveram falha terapêutica ao agente anti- TNF- $\alpha$  [41]. O rituximabe é administrado na dose de 1.000 mg em duas infusões endovenosas num intervalo de 15 dias, cada infusão é acompanhada da utilização de 100 mg de metilprednisolona endovenosa 30 minutos antes, um grama de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais. Na artrite reumatoide é utilizado preferencialmente em associação com o metotrexato, podendo ser utilizado em monoterapia [41]. Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais que atingem 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% dos pacientes na segunda infusão [22]. Dentre os eventos adversos graves, foram observadas infecções graves em aproximadamente 2% dos pacientes que utilizaram rituximabe [41].

## Abatacepte (Orencia®)

Recentemente foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o uso em artrite reumatoide ativa com falha terapêutica a DMCD ou aos agentes anti- TNF- $\alpha$ . Pode ser utilizado associado aos DMCD ou como monoterapia. Não deve ser administrado concomitantemente a outros agentes anti-TNF, pois essa associação propicia a incidência de mais infecções, incluindo infecções graves [42].

## Anakinra (Kineret®)

É um antagonista do receptor da interleucina-1 $\beta$  que se liga aos receptores da IL- $\beta$  nas células-alvo, impedindo a interação entre a interleucina-1 $\beta$  e as células. Este fármaco está aprovado para casos ativos de AR, de moderados a graves em adultos que não tenham tido

sucesso terapêutico com um ou mais de um DMCD. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com qualquer DMCD com exceção dos agentes bloqueadores do TNF- $\alpha$  [36].

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 [41]. 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 [22]. Os efeitos adversos mais comuns foram reações nos locais das aplicações como hiperemia, edema e dor. O risco de infecções e as precauções são semelhantes àqueles descritos para os inibidores do TNF- $\alpha$  [22].

## Tacrolimus

Tacrolimus é um inibidor da calcineurina com capacidade imunomodulatória que inibe a ativação de células T. 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 [22].

## 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. Pesquisas clínicas estão em andamento para determinar a eficácia e segurança na AR [22].

## Contra-indicações dos bloqueadores de TNF- $\alpha$

Os bloqueadores de TNF- $\alpha$  estão contra-indicados para mulheres grávidas ou que estejam amamentando, insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de dez anos)

[35]. Em virtude da alta prevalência de tuberculose em nosso meio e dos relatos de reativação desta, esses agentes devem ser empregados com extrema cautela em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, recomendando-se, pelo menos, radiografia de tórax antes do início da terapêutica. Tratamento profilático pode ser considerado [35]

## Tratamento Cirúrgico da AR

Segunda a ACR (2002) [19] existem algumas considerações relevantes ao tratamento cirúrgico da AR: (1) pode haver indicação de tratamento cirúrgico em pacientes portadores de artrite reumatoide em situações nas quais medidas clínicas e fisioterápicas não produzam controle dos sintomas e/ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de AVD (trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos, independência); (2) no caso de indicação de tratamento cirúrgico, este deve ser feito precocemente. Não se deve aguardar comprometimento de várias articulações para então definir intervenção cirúrgica; (3) artroplastias de quadril e joelho indicadas precocemente apresentam resultados melhores que aquelas indicadas nas fases mais tardias; (4) operações bilaterais devem ser feitas na mesma seção cirúrgica em caso de deformidades acentuadas de quadris e joelhos; (5) testes de avaliação de qualidade de vida são altamente recomendáveis para avaliação da indicação cirúrgica dos pacientes.

Existindo tipos recomendados para o tratamento cirúrgico, sendo: (1) sinovectomia: Sinovite por mais de seis meses, resistente ao tratamento conservador; ausência de instabilidades grosseiras; (2) correção de tendões + sinovectomia; (3) desbridamento articular + ressecção artroplástica; (4) artrodese; (5) artroplastias totais.

## CONCLUSÃO

Em resumo podemos evidenciar a AR como uma doença de várias facetas, ou seja, um conjunto de manifestações clínicas e laboratoriais que se manifesta ou evoluem de acordo com a predisposição ou fatores associados à doença, e está envolvida com mudanças biológicas e mesmo psíquica/ social do indivíduo. A mesma pode evoluir com atributos capaz de levar à mortalidade do paciente; e apesar de existirem evidências clínicas e laboratoriais para o

diagnóstico, ou mesmo de controle da evolução, não é sinal evidente ou de suma representação da doença, tendo então uma associação de fatores que corroboram para o diagnósticos e controle da evolução da AR.

Os aspectos fisiopatológicos que envolvem a AR com os avanços da ciência na atualidade tem sido melhores explicados, no entanto ainda possui uma etiologia desconhecida, possui um caráter auto-imune do qual os linfócitos CD4 reconheceriam antígenos na articulação e estimulam células plasmáticas, mastócitos, macrófagos e fibroblastos, a síntese de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina 1 $\beta$ . Estas substâncias levariam ao estímulo dos fibroblastos da sinóvia, à síntese de colagenase e ao estímulo da reabsorção óssea e mantém o processo de reconhecimento antigênico já iniciado.

Levando em consideração o diagnóstico que se encontra bem estabelecido mundialmente por órgãos responsáveis pela interação, e controle da doença; incorporado no Brasil pelo Consenso Brasileiro de Doenças Reumáticas, onde rege que o diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos e não há necessidade de todos estarem infundidos em totalidade para que haja a instalação da doença; e sem dúvidas alguma a precoce detecção da mesma é sinal de um bom prognóstico.

Em relação ao tratamento da AR pode-se observar uma crescente evolução dos parâmetros adotados por uma disponibilidade maior de meios farmacológicos, sendo também incorporadas por um consenso de profissionais da área. O tratamento esta relacionado com a fase de evolução da doença, ou mesmo com o estado clínico do paciente, pois alguns tratamentos podem estar envolvidos com reativação ou geração de novos estados de doença. Vale ressaltar o uso de biológicos (ou anticorpos monoclonais), que tem sido difundido cada vez mais para tratamentos em um estágio mais avançado da AR e de diversas outras doenças com etiologia auto-imune (ex.: Lúpus eritematoso sistêmico); tendo por princípio a repressão sob algum aspecto do sistema imune adaptativo, são uma nova classe de drogas que visam a modificação do curso (ou o avanço) da doença, onde até o momento diversos trabalhos divulgados mostraram bons resultados no controle do curso da doença, sendo ainda drogas de custo alto, tendo um viabilização de recursos públicos (SUS) ou em uso por clínicas particulares. E embora não se tenha uma perfeita conclusão do uso em longo prazo nos aspectos de oncogênese ou reativação de doenças (ex: tuberculose), foram relatados em alguns trabalhos os efeitos colaterais e indesejáveis dos mesmos, possuem uma boa aceitação orgânica e é de fácil administração.

Contudo a compreensão da evolução e ativação da AR (fisiopatologia) se fez necessária para uma melhor intervenção médica na busca de tratamento e mudança do curso da doença, os parâmetros de diagnósticos estão bem definidos e os tratamentos no estágio crônico da doença mostraram avanço técnico e científico, no entanto os dados foram conclusivos que existe a necessidade de novos estudos para estabelecer parâmetros ainda não difundidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 LIPSKI, P.E. Rheumatoid arthritis. In: KASPER, DL; BRAUNWALD, E; FAUCI, AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., New York: McGraw Hill, 1998.
- 2 VAN DOORNUM, S.; McColl, G.; WICKS, I.P. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* v.46, p.862-873, 2002
- 3 FIRESTEN, G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, v.423, p.356, 2003.
- 4 LEE, D.M.; WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis, *Lancet.* v.354, p.903, 2001.
- 5 KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N; ROBBINS e COTRAN –Bases Patológicas das Doenças. Elsevier: Holanda.cap.26, p.1365–1369, 2005.
- 6 GRAVALLESE, E.M.; GOLDRING, S.R. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* v.43, p.2143, 2000.
- 7 GREGERSEN, P.K. Teasing apart the complex genetics of human autoimmunity: lesions from rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* v.107, p.1, 2003.
- 8 BRENNAN, F.M.; MAINI, R.N.; FELDMANN, M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunol.* v.20, p.133-147, 1998.
- 9 RESNICK, D. Rheumatoid arthritis. ed. Bone and joint imaging, 2E. Philadelphia: WB Saunders, p.195-209, 1996.
- 10 FELDMANN, M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* v.2, p.364, 2002.
- 11 EMERY, P et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* v.61, p.290, 2002.

- 12 DIXEY, J; SOLYMOSSY, C; YOUNG, A. Early RA Study: Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol.* v.69, p.48-54, 2004.
- 13 VAN VENROOIJ; VAN DE PUTTE, L.B. Is assaying autoantibodies useful for diagnosing early rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol.* v.1, p.4-5, 2005.
- 14 AVOUAC, J.; GOSSEC, L.; DOUGADOS, M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinate antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* v.65, p.845-851, 2006.
- 15 ARNETT, F.C.; EDWORTHY, S.M.; BLOCH, D.A. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* v.31, p.315-324, 1988.
- 16 TAK, P.P.; BREEDVELD, F.C. Current perspectives on synovitis. *Arthritis Research.* v.1, p.11, 1999.
- 17 LUQMANI, RA; WATTS, RA; SCOTT, DGI; BACON, PA. Treatment of vasculitis in RA. *Ann Intern Med.* v.145, p.566-576, 1994.
- 18 WOLFE, F.; CATHEY, M.A.; ROBERTS, F.K. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum.* v.34, p.951-60, 1991.
- 19 American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* v.46, p.328-346, 2002.
- 20 GOTZSCHE, P.C.; JOHANSEN, H.K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rvw.* v.2, CD000189, 2000.
- 21 MORELAND, L.W.; SCHIFF, M.H.; BAUMGARTENER, S.W. Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* v.130, p.478-486, 1999.
- 22 SILVA, R.G.; VANNUCCI, A.B.; LATORRE, L.C.; ZERBINI, C.A.F. Artrite Reumatoide. *RBM - Rev. Bras. Med.* v.60, n.8, 2003.
- 23 Consenso Brasileiro de Doenças Reumáticas; Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Temas de Reumatologia Clínica.* v.10, n.1, 2009.
- 24 GADANGI, P; LONGAKER, M; NAIME, D. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *J Immunol.* v.156, p.1937-1941, 1996.

- 25 CRONSTEIN, BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*, v.23, p. 739-755, 1997.
- 26 LUGGEN, ME; FOAD, S; HOUK, L. Liver function test abnormalities and the ACR monitoring guidelines for methotrexate use in RA. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting. p.25-29, 2002.
- 27 SMOLEN, J.S; KALDEN, J.R; SCOTT, D.L. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a doubleblind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. v.353, p.259-266, 1999.
- 28 STRAND, V; COHEN, S, SCHIFF, M. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. v.159, p.2542-2550, 1999.
- 29 SUAREZ-ALMAZOR, ME; SPOONER, C; BELSECK, E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev* 4:CD001461, 2000.
- 30 TUGWELL, P.; PINCUS, T.; YOCUM, D. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis: The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med*. v.333, p.137-141, 1995.
- 31 PASERO, G.; PRIOLO, F.; MARUBINI, E. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*. v.39, p.1006-1015, 1996.
- 32 WELLS, G; HAGUENAUER, D; SHEA, B; SUAREZ-ALMAZOR, ME; WELCH, VA; TUGWELL, R. Cyclosporin for Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Data-base Syst Rev*. v.2, CD001083, 2000.
- 33 MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. Médica e Científica LTDA. cap.20, p.381-389, 2001.
- 34 CRISCIONE, L.G.; ST. CLAIR, E.W. Tumor necrosis factor – alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op Rheumatol*. v.14, p.204-211, 2002.
- 35 FURST, D.E.; BREEDVELD, F.C.; BURMESTER, G.E.R. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. v.59 (suppl.I), p.1-2, 2000.
- 36 WELLS, G.; et al. *Manual de Farmacoterapia*. 6ª ed. São Paulo: McGraw-Hill, p.29, 2006.
- 37 MARTIN, P.; MEDEIROS, A.C.; SCHAINBERG, C.G. The role of tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. v.2, p.126-133, 2006.

- 38 LIPSKY, PE; VAN DER MEIJDE, DMFM; ST. CLAIR, EW. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* v.343, p.1594-1602, 2000.
- 39 MAINI, RN; ST. CLAIR, EW; BREEDVELD, F. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet.* v.354, p. 1932-1939, 1999.
- 40 EDWARDS, JC; SZCZEPANSKI, L; SZECHINSKI, J. 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 66th Annual Scientific Meeting; New Orleans, Louisiana, p.25-29, 2002.
- 41 COHEN S; HEUD, E; CUSH, J. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum.* v.46, p.614-624, 2002.
- 42 GENOVESE, M.C.; BECKER, J.C.; SCHIFF, M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* v.353, p.1114-1123, 2005.