



Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas

Luiz Fernando de Souza Passos*

Resumo

Artrite reumatoide é doença inflamatória crônica que acomete articulações e órgãos internos, com potencial de causar deformidades e incapacidade. Nos últimos anos as opções para seu tratamento aumentaram consideravelmente. Difundiu-se o uso de metotrexato e surgiram novos medicamentos que interferem diretamente nos processos biológicos que mantêm a inflamação ativa e determinam a cronicidade da doença. O objetivo deste fascículo é trazer a pacientes, familiares e profissionais de saúde uma visão concisa, mas atualizada e fundamentada, a respeito do tratamento da artrite reumatoide.

introdução

Artrite reumatoide é doença de grande importância social, porque atinge uma em cada cem pessoas na comunidade e clinicamente acarreta dor, sofrimento, deformidade, incapacitação e maior taxa de mortalidade, sem falar nos custos – diretos, individual e estatal, e indiretos, pelo impedimento ao trabalho¹.

É necessário, antes de tudo, compreender o que é artrite reumatoide. Trata-se de doença inflamatória que acomete principalmente as articulações, que ficam edemaciadas, quentes, vermelhas, com dor e dificuldade de movimentos². Usa-se tradicionalmente a palavra “reumatismo” para designar doenças que atingem as articulações, mas nem todo reumatismo é artrite reumatoide. Existem outras doenças inflamatórias articulares, como osteoartrose (em que a cartilagem articular se desgasta), gota (por excesso de ácido úrico), lúpus (que atinge órgãos internos), outras doenças articulares mediadas pelo sistema imune e até víroses, como a febre chikungunya. Cabe ao médico – reumatologista ou médico clínico – fazer o diagnóstico correto e iniciar prontamente o tratamento. Artrite reumatoide é doença autoimune, pois células do sistema imune (glóbulos brancos, linfócitos), que deveriam atacar bactérias e elementos externos, atacam o próprio corpo, invadindo as articulações e liberando substâncias (citocinas) que provocam mais inflamação. O curso natural da doença é crônico, perdura por anos, com fases de piora e melhora, findando em deformidades articulares, dano em órgãos internos e incapacidade. Há cinquenta anos, a perspectiva para paciente com artrite reumatoide era verdadeiramente sombria. Tem havido, porém, nos

últimos anos, extraordinários avanços no entendimento dos mecanismos causais da doença e na tecnologia para desenvolvimento de fármacos – os denominados “biológicos” – especificamente direcionados às moléculas responsáveis pela geração e manutenção da doença. Esses avanços vêm dando aos pacientes diagnosticados e tratados corretamente a possibilidade de ter controle total dos sintomas, o que se denomina tecnicamente de remissão. Mesmo não havendo cura definitiva, pois se trata de doença crônica que exige tratamento contínuo e prolongado, tais medicamentos garantem ao paciente qualidade de vida e liberdade de movimentos nunca antes alcançadas.

Objetiva-se aqui apresentar aos interessados em artrite reumatoide – pacientes, familiares, profissionais de saúde – as novas opções terapêuticas existentes e emergentes, incluindo o vasto mundo dos biológicos, contextualizadas no acervo de conhecimentos e práticas até então vigentes.

Convém lembrar que nem toda artrite reumatoide é igual, pois depende do patrimônio genético do indivíduo, incluído aí grande número de genes. Por isso há tendência familiar, mas não ocorrerá necessariamente em todos os membros da família. Os genes mais importantes estão no cromossoma 6 e servem para apresentar peptídeos (fragmentos de proteínas) ao sistema imune. Alguns desses genes (HLA-DR4) apresentam peptídeos com o aminoácido citrulina, e o sistema imune reage agressivamente, podendo desencadear o processo inflamatório articular. Fatores ambientais também são importantes, como fumo e infecções crônicas, que podem favorecer a formação de peptídeos citrulínicos. Há muitos outros genes que influenciam o quadro clínico da artrite reumatoide, podendo determinar diferenças em ocorrência de erosões ósseas e

* Luiz Fernando de Souza Passos é Médico pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e atua como Professor Associado em Clínica Médica e Reumatologia no Curso de Medicina da UFAM. Currículo completo disponível em: <http://lattes.cnpq.br/4230544141006141>

deformidades, rapidez do curso, manifestações extra-articulares e respostas terapêuticas. Por essa diversidade genética, ocorre diversidade clínica. Há um espectro de formas, desde leves e quase despercebidas até gravíssimas e mutilantes. É um erro comparar a artrite reumatoide em diferentes pacientes, achando que a doença pode ou deve ser igual, inclusive nos quesitos de eficácia e segurança dos medicamentos.

Estratégias gerais de tratamento

O paciente e seus familiares devem ter exata compreensão da doença, seu curso, prognóstico e opções terapêuticas, para adotarem atitude positiva e participativa no programa de tratamento e estilo de vida compatível com as limitações.

Dentre *estratégias não farmacológicas*, incluem-se fazer repouso na presença de sintomas como dor e fadiga; evitar atividades físicas excessivas; e praticar exercícios suaves e programados, de baixo impacto e com fortalecimento muscular, nas fases quiescentes. Calor local e imobilização temporária podem trazer algum alívio em articulações muito inflamadas. É importante ter sono tranquilo e reparador. Vale lembrar que a tensão emocional é fator agravante. É comum haver associação da artrite reumatoide com fibromialgia, o que torna o paciente especialmente suscetível a dor e estresse. Apoio psicológico pode ser necessário. Medidas fisioterápicas são adjuvantes. Acupuntura tem papel controverso, podendo dar conforto fugaz, provavelmente por efeito placebo. Como doenças inflamatórias crônicas são aterogênicas, causando morte lida tardia por eventos cardiovasculares coronarianos e cerebrais, recomenda-se estilo de vida saudável, com dieta balanceada e abstenção de fumo ativo e passivo. Com o mesmo objetivo, é importante fazer controle de peso, glicemia e lipídios.

Tratamento sintomático: analgésicos e antiinflamatórios

Há dois grandes grupos de medicamentos meramente sintomáticos, que combatem dor (analgésicos) e inflamação (anti-inflamatórios)³. Conferem apenas alívio temporário, não interferindo na progressão da doença.

Analgésicos podem ser usados esporadicamente, para alívio adicional em momentos de dor ou febre. No Brasil, estão disponíveis paracetamol e dipirona. Analgésicos opioides (codeína, tramadol) devem ser administrados com muita cautela, pois em doenças crônicas trazem risco de sonolência, depressão sensorial e dependência.

Anti-inflamatórios dividem-se em hormonais e não hormonais. Os hormonais (corticoides, corticoesteroides ou esteroides) atuam à maneira do cortisol, hormônio natural, produzido pelo córtex da glândula adrenal, com potente ação anti-inflamatória e ações adicionais em metabolismo de glicídios, lipídios e sais minerais (sódio e potássio). Há corticoesteroides sintéticos, como prednisona, prednisolona, dexametasona, deflazacorte e outros. Há também formas injetáveis para uso intravenoso (metilprednisolona) e para infiltrações intra-articulares (triamcinolona). O efeito na inflamação articular costuma ser intenso e imediato, muito ao agrado do paciente; mas a médio prazo, efeitos adversos podem ser devastadores – obesidade, rosto redondo, estrias, acne, diabetes, osteoporose, retenção de sódio, edema, hipertensão, catarata, baixa imunidade, infecções oportunistas, osteonecrose. Por isso corticosteroides devem ser usados com muita cautela, sendo evitados sempre que possível ou empregados em doses mínimas, pelo menor tempo cabível, em forma decrescente, quando realmente necessários. Megadoses intermitentes são chamadas de pulsoterapia, úteis sob rigoroso controle médico em situações extremas, como risco de morte ou dano iminente a órgão nobre. Alguns pacientes com artrite reumatoide se beneficiam com uso contínuo de pequenas doses de prednisona (igual ou menor que 7,5mg por dia), com tolerância satisfatória. Em doentes virgem de tratamento, o estudo COBRA demonstrou que doses médias de prednisona, associadas a metotrexato e decrescidas rapidamente, trazem alívio sintomático significativo e retardam a progressão radiológica⁴.

Anti-inflamatórios não hormonais têm em comum a propriedade de bloquear a síntese de prostaglandinas pelo organismo. Prostaglandinas são moléculas que intermedeiam a inflamação. Se sua síntese endógena for bloqueada, a inflamação diminui, com melhora de dor, calor e rubor. O efeito, entretanto, é fugaz: quando o fármaco é eliminado (questão de horas), a síntese das prostaglandinas é retomada, e os sintomas retornam.

Vários grupos farmacológicos, quimicamente diversos, conseguem esse efeito (Quadro 1). Há grande número de fármacos registrados, com diferentes doses, vias de administração, associações e apresentações comerciais. Apesar da diversidade química, resultados clínicos e efeitos adversos são praticamente iguais, pois todos têm o mesmo mecanismo de ação.

Prostaglandinas endógenas protegem estômago (induzem formação de barreira de muco protetora contra ácido clorídrico) e rim (favorecem circulação de sangue pelos glomérulos renais). Seu bloqueio poderá ser deletério para esses órgãos: erosões, úlceras e até sangramento podem

ocorrer no estômago; no rim, diminuição de função acarreta retenção de sal e água, elevação de ureia e creatinina e diminuição de diurese. Pacientes idosos, hipertensos e cardiopatas são particularmente sensíveis a esses efeitos. Dentre os grupos citados no Quadro 1, alguns não são mais utilizados, devido a efeitos adversos mais frequentes (AAS, butazona, indometacina). AAS ainda é usado para inibir a adesividade plaquetária na profilaxia de fenômenos trombóticos arteriais. AINEs de meia vida curta, como o ibuprofeno, têm a vantagem de depuração mais rápida e limitação de efeitos adversos. AINEs com meia vida maior, como os oxicanos, têm maior comodidade posológica (administração a cada 24 horas).

Duas enzimas distintas, localizadas em loci cromossômicos diferentes, fazem a síntese de prostaglandinas: ciclo-oxigenase 1 e 2 (COX1 e COX2). A primeira é constitutiva (ocorre de forma contínua em rim, estômago), e a segunda é indutiva (só é produzida na vigência da inflamação). Havia expectativa de que inibição seletiva de COX2 pelos coxibes resultasse em menores efeitos adversos, mas essa hipotética vantagem não teve impacto clínico, inclusive ocasionando expressiva cardiotoxicidade.

Medicamentos modificadores do curso da doença

Há medicamentos que atuam sobre células do sistema imune e substâncias por elas produzidas. Agem mais na causa do que na consequência da doença inflamatória e têm a capacidade de induzir remissão de doença em médio e longo prazos, a isso devendo sua denominação. Corriqueiramente são conhecidos como DMARDs (do inglês *disease modifying anti-rheumatic drugs*). Nesse grupo se incluem metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfassalazina, minociclina. Presume-se que atuem em etapas precoces e causais da inflamação – seriam imunomoduladores – e não em etapas tardias como AINEs e esteroides. Como são fármacos de depósito, impregnam tecidos corporais por longo tempo (meses), daí a demora no inicio de ação (até atingir níveis de impregnação) e na perda de ação (até atingir depuração completa). Outra hipótese é que modulem o microbioma – universo de bactérias e vírus que povoam o corpo humano em mucosas e pele. Curiosamente, todos os DMARDs têm ação antibiótica ou antimetabólica.

Clinicamente, atenuam a doença, reduzem o consumo de sintomáticos e evitam deformidades articulares no longo prazo. Para observar esse efeito modulador, existe uma métrica própria – escores clínicos ou índices de atividades que pontuam parâmetros clínicos e laboratoriais, com nú-

mero final informativo⁵. “Ciência é transformar fenômenos em números” diz o aforisma que se repete desde os tempos de Isaac Newton. O escore de atividade mais utilizado na artrite reumatoide é o chamado DAS28, pelo qual se afere periodicamente dor e edema em 28 articulações, além de elementos laboratoriais. Para acessar a progressão de deformidades, há escores radiológicos. Durante muitos anos, órgãos internacionais, como o ACR (*American College of Rheumatology*), consideraram satisfatória melhora de 20% nos escores de atividade, o que é pígio para doentes graves e insensível a mudanças em doentes com atividade leve. Hoje, na era pós-metotrexato e dos biológicos, o objetivo é atingir meta absoluta (*treat to target*) e não meta percentual. Usando-se o DAS28, que vai de zero a 9,4 pontos, considera-se baixa atividade se menor que 3,2 e remissão se igual ou inferior a 2,6.

Evidências clínicas sólidas recomendam a administração de DMARDs assim que o diagnóstico de artrite reumatoide recente (menos que 6 meses) estiver estabelecido⁶. Em casos avançados, o diagnóstico é muito fácil, pela hipertrofia dos tecidos articulares e deformidades típicas. Entretanto, em fases iniciais a confirmação pode ser difícil, pois outras doenças mimetizam seu quadro clínico. Os elementos semióticos fundamentais incluem dor e edema em múltiplas articulações, geralmente com simetria e envolvimento das mãos; permanência desses sintomas por tempo igual ou maior que seis semanas; e alguns elementos laboratoriais (indicadores de inflamação, fator reumatoide, anticorpos contra peptídeos citrulínicos). Entidades internacionais sistematizaram e pontuaram esses elementos, constituindo critérios diagnósticos, úteis em pesquisa e prática clínica⁷. Artrite reumatoide deve ser diferenciada de osteoartrose, outras doenças autoimunes (lúpus, espondiloartrites) e algumas viroses de curso autolimitado, cujos sintomas desaparecem espontaneamente após alguns dias ou semanas, não necessitando tratamento de longo prazo. Exemplos dessas viroses são rubéola, chikungunya, zika, *Ross River* vírus (endêmico na Austrália) e viroses por oropouche e mayaro (endêmicos na Amazônia), parvovírus B-19 e arbovírus (transmitido por mosquitos).

A ideia de usar medicamentos para tratamento de longo prazo da artrite reumatoide não é nova. Na primeira metade do século XX, sais de ouro eram usados indiscriminadamente como panaceia em múltiplas doenças, inclusive tuberculose. Emergiu a impressão de que alguns pacientes com artrite reumatoide melhoravam, e os sais de ouro passaram a ser opção terapêutica aceita na época. De forma similar, observou-se que uso de cloroquina para profilaxia de malária associava-se a melhora de artrite, e

assim antimaláricos entraram no grupo dos DMARDs. Também sulfassalazina, fármaco inventado (metade sulfato, metade salicilato) com a ingênuo expectativa de tratar febre reumática, acabou figurando como DMARD. D-penicilamina, ciclosporina-A e azatioprina também já foram usadas como DMARDs. Tais medicamentos entraram em desuso com o advento de metotrexato, de eficácia muito superior, melhor tolerância, e com suporte de ensaios clínicos bem desenhados.

Metotrexato constitui-se em verdadeiro divisor de águas, a partir do qual a remissão da artrite reumatoide tornou-se meta factível⁸. Foi desenvolvido nos anos 1950 como antagonista de ácido fólico. Foi o primeiro medicamento usado na quimioterapia do câncer – coriocarcinoma e certas formas de leucemia. Só nos anos 1980 é que foi empregado em psoríase e depois em artrite reumatoide, com doses muito menores que as usadas em oncologia, o que sugere que sua ação não se dê por morte de células, mas por modulação do sistema imune. Esse medicamento tem farmacologia complexa. É administrado por vias oral ou subcutânea. Uma vez absorvido, liga-se a moléculas de ácido glutâmico que se associam sob a forma de poliglutamato e assim é armazenado no fígado e outros tecidos. Como fármaco de depósito, tem farmacocinética lenta, e a dose de manutenção pode ser semanal (de 7,5 a 25mg) ou quinzenal. A via subcutânea evita o caráter errático da absorção intestinal. A tolerância é excelente, exceto em situações de acúmulo por fatores idiossincráticos, quando podem ocorrer leucopenia, úlceras em mucosas e hepatotoxicidade. Exige monitorização de transaminases e hemograma. Pequena suplementação de ácido fólico (5mg por semana) minimiza esses efeitos, mas doses maiores antagonizam a ação do fármaco.

Leflunomida é outro DMARD com eficácia demonstrável⁹. Age por mecanismo antimetabólico, interferindo com a síntese das pirimidinas. Também é fármaco de depósito com depuração lenta. Mielotoxicidade, hepatotoxicidade e teratogenicidade são pontos que exigem atenção. A dose padrão para adultos é de 20mg por dia.

Novas opções terapêuticas na artrite reumatoide

A revolução tecnológica vivida em áreas como citologia, imunologia, química de síntese e ciências farmacêuticas determinaram mudanças na estratégia de desenvolvimento de novos fármacos. Primeiro identifica-se uma molécula importante, chave na patogênese da doença. Muitas são as moléculas candidatas, pois o sistema imune é múltiplo e redundante. Em seguida, desenvolve-se um

anticorpo monoclonal contra essa molécula-chave, o qual deverá ter a capacidade de inibi-la. Essa inibição desmonta todo o processo inflamatório que estava em andamento e ocorre a melhora clínica, muitas vezes surpreendente. Seguir-se-ão etapas de ensaios em animais e humanos, até o ensaio clínico randomizado pelo qual se terá evidência formal de eficácia e segurança. O cenário hoje é paradoxal.

Há 30 anos, o reumatologista padecia pela escassez de remédios para tratar seus pacientes. Agora os fármacos são tantos, que se torna difícil decidir qual deve ser escolhido. São tantas as moléculas-alvo disponíveis e suas variáveis farmacotécnicas, tantos os fabricantes interessados e os interesses de mercado que o profissional tem de recorrer a estudos metodologicamente confiáveis e suas meta-análises ou diretrizes de instituições idôneas, com estabelecimento de graus de evidência que fundamentem as recomendações. Tem ainda o profissional de discriminar ensaios randomizados patrocinados pela indústria, que raramente expõem os dois contendores face a face, pois é menos arriscado cotejar metotrexato em monoterapia com placebo como controle.

O espaço intersticial é o campo de ação dos biológicos, pois, sendo proteínas, anticorpos e receptores solúveis, não conseguem atravessar a membrana celular e chegar ao citoplasma das células. Alvos citoplasmáticos como tirosinocinases e fosfocinases das cascadas de sinalização, fatores de transcrição, receptores citoplasmáticos e outros elementos devem ser inibidos ou bloqueados por pequenas moléculas de síntese, com a mesma avidez e afinidade que os monoclonais. Esse universo de novas moléculas tem regras próprias quanto à denominação: monoclonais terminam em *mab* (infliximabe, tocilizumabe); receptores solúveis terminam em *cepte* (etanercepte, abatacepte); pequenas moléculas inibitórias terminam com *inib* (ematinibe, tofacitinibe).

Várias moléculas-alvo têm sido estudadas na artrite reumatoide: fator de necrose tumoral alfa (TNF α); interleucina-6; molécula de coestímulo CD28 do linfócito T; e molécula CD20 do linfócito B.

Fator de necrose tumoral (TNF) é o protótipo de molécula pró-inflamatória. Produzido por macrófagos e células dendríticas a partir de estímulos nociceptivos, ativa mecanismos oxidativos lisossomais, favorecendo a digestão de patógenos. Em células vizinhas, endotélios e leucócitos, estimula moléculas de adesão, migração e agregação celular, elementos patognomônicos da inflamação; em células da resposta imune adaptativa, T e B, promove ativação; à distância, age em hipotálamo (febre, sonolência) e fígado (reatores de fase aguda). Com todas essas prerrogativas, seu bloqueio confirmou potente ação anti-inflamatória.

Quatro monoclonais anti-TNF são registrados – *infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certulizumabe*; e um receptor solúvel – *etanercepte*. O espectro de efeitos clínicos e efeitos adversos são extremamente similares entre os cinco produtos. Não há elementos que priorizem um em detrimento de outro. Não há ensaios randomizados face a face (comparando diretamente um a outro).

Interleucina-6 em tudo se assemelha ao TNF, mostrando a redundância inerente ao sistema imune. Tem ação parácrina e telócrina, potente efeito sobre endotélios e leucócitos e ação pirogênica. Tem ação prioritária na forma sistêmica da artrite idiopática juvenil. É bloqueada pelo monoclonal *tocilizumabe*, com evidencia de efetividade em comparação a metotrexato.

CD-28 é molécula de coestímulo constitutiva da membrana do linfócito T. É acionada pelas moléculas *CD-80* e *CD-86* presentes na célula apresentadora de antígeno. Dá a ignição ao linfócito T, que imediatamente lança em sua membrana a molécula *CTLA4* que interrompe a ignição, pois consome todas as moléculas *CD-80* e *CD-86*, uma vez que tem 100 vezes mais afinidade por elas do que *CD-28*. A partir de então, o linfócito T mantém sua ativação por outros estímulos (*IL-2*, *ICOS*-ligante e citocinas específicas das respostas *Th-1*, *Th-2* e *Th-17*). Uma maneira de bloquear o linfócito T seria bloquear a ignição mediada por *CD-28*. Um monoclonal anti-*CD28* traria o risco de estimular ao invés de bloquear. A solução foi produzir uma forma solúvel recombinante do receptor *CTLA4*, que bloqueia *CD-80* e *CD-86*, antes que possam acoplar-se a *CD-28*. Esse receptor solúvel é o *abatacepte*, que demonstrou eficácia e segurança em ensaios na artrite reumatoide¹⁰.

CD-20 é molécula de membrana exclusiva do linfócito B. O monoclonal *rituximabe* liga-se a ela, e ocorre morte celular por apoptose ou citotoxicidade mediada por anti-corpo. Com a depleção B, verificou-se resposta clínica na artrite reumatoide¹¹. O efeito é mais duradouro que com bloqueadores de TNF e *IL-6*; poderá haver retomada da atividade inflamatória após 6 ou 12 meses, com o repovoamento da população B. Artrite reumatoide é tida como doença *Th-1* e *Th-17*; então como explicar benefício pela depleção B? Uma explicação seria o fato de o linfócito B ser excelente célula apresentadora de antígeno e estar presente em abundância no tecido sinovial hipertrófiado.

Outros alvos estão em fase adiantada de investigação, como *IL-17*, *IL-23*, moléculas de adesão, metaloproteínases e outras citocinas reguladoras.

Tofacitinibe fecha o elenco dos novos agentes terapêuticos para artrite reumatoide. É pequena molécula com afinidade estrutural pela Janus-cinase, molécula de sinalização citoplasmática de células imunes. Inibição de Janus-cinase

por tofacitinibe tem efeito imunodepressor e demonstrou resposta benéfica em ensaios randomizados em pacientes com artrite reumatoide¹². Seu registro é recente, e não há experiência suficiente com esse medicamento.

Vale citar que, como são produtos biológicos já integrando com tecidos próprios do organismo humano, a tolerância costuma ser excelente, excetuando-se os efeitos decorrentes da função biológica bloqueada (usualmente imunossupressão e infecções oportunistas) e reações transfusionais.

- Risco de infecção. É inerente a todos os imunossupressores. Considerar o risco de tuberculose latente, monitorando dados epidemiológicos, PPD e radiografia de tórax¹³. Fazer tratamento de TB latente se necessário. Após 1 mês de tratamento, os biológicos podem ser iniciados.
- Insuficiência cardíaca congestiva. Inibidores de TNF têm efeito desfavorável na vigência de insuficiência cardíaca congestiva¹⁴. Optar por monoclonal não TNF.
- Hepatite B. a) Vírus ativo (HBsAg+, transaminases elevadas) – tratar a hepatite e só depois entrar com biológicos; b) Vírus inativo (HBcAg+, HBsAg-) – iniciar biológico, se indicado.
- Hepatite C. Paciente já tratado ou em tratamento – iniciar biológicos, evitar DMARDs hepatotóxicos. Paciente não tratado – iniciar tratamento do HCV e da artrite reumatoide, podendo usar inibidor TNF. Evitar DMARDs hepatotóxicos.

Recomendações de condutas

Não se objetiva aqui revisar exaustiva e sistematicamente a literatura, cobrindo ensaios clínicos realizados com DMARDs, monoclonais e outros biológicos nos últimos 10 ou 20 anos, e as respectivas recomendações terapêuticas. Para tal, recomendam-se o Consenso Brasileiro de Artrite Reumatoide¹⁵ e as diretrizes publicadas pelo American College of Rheumatology¹⁶. Apresenta-se, apenas, um sumário.

Conclusão

Nos últimos 15 anos surgiram novos medicamentos para tratamento de artrite reumatoide, incluindo os chamados fármacos biológicos e pequenas moléculas inibidoras de sinalização citoplasmática. Esses recursos, associados a estratégias positivas (metas terapêuticas fixas, visando remissão da doença), têm trazido importante melhora nas condições de vida dos pacientes com artrite reumatoide, diminuindo o número dos que apresentam deformidades graves e incapacidade funcional

Fases de doença e etapas evolutivas		Intervenção	Comentários
Artrite reumatoide recente (até 6 meses de evolução)			
Tratamento inicial	Metotrexato (dose máxima tolerada) + AINE ou esteroides	Tratar precocemente, visando meta de controle fixada (<i>treat to target</i>).	
Três meses após, sem resultado satisfatório	Metotrexato + leflunomida ou Metotrexato + biológico inibidor de TNF	Nova tentativa, com maior abrangência de ação.	
Três meses após, sem resultado satisfatório	Metotrexato + leflunomida + biológico inibidor de TNF	Com 6 meses de evolução, o paciente passa a seguir o algoritmo de AR estabelecida e não mais de AR recente.	
Artrite reumatoide estabelecida (mais de 6 meses de evolução)			
Tratamento inicial	Metotrexato	Pacientes virgens de DMARDs e em atividade baixa ou moderada	
Sem resposta satisfatória	Metotrexato + leflunomida ou Inibidor de TNF + metotrexato		
Sem resposta satisfatória	Outro inibidor de TNF ou monoclonal não TNF (abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe) Tofacitinibe + metotrexato	Não há evidências de que haja prioridade de um sobre outro. Considerar a possibilidade dessa migração.	

Referências bibliográficas

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-872.
2. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (11):1898-1906.
3. Ferraz-Amaro I, Machín S, Carmona L, González-Alvaro I, DíazGonzález F; EMECAR study group. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatol Clin* 2009; 5(6):252-258.
4. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350 (9074): 309-318.
5. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 640-647.
6. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
8. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1443-1449.
9. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 726-733.
10. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-1103.
11. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 979-984.
12. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 451-460.
13. Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-a antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-a blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 14: 183-186.

14. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.

Quadro 1. Anti-inflamatórios não esteroides (aines)^{15,16}

SALICILATOS
Ácido acetil-salicílico (AAS)
ÁCIDO INDOLACÉTICOS
Indometacina, Etodolaco
ÁCIDOS HETEROARILACÉTICOS
Diclofenaco, Tolmetina, Cetorolaco
ÁCIDOS ARILPROPIÔNICOS
Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Cetoprofeno
ÁCIDOS ANTRANÍLICOS
Ácido mefenâmico
DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO (OXICANS)
Piroxicam, meloxicam
COXIBES (Seletivos COX2)
Celcoxibe, Etoricoxibe

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde – SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Elaboração, distribuição e informações:

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.
E-mail: comunicacao@paho.org
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

Coordenação editorial:

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

Revisão técnica:

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda.

