

Capítulo 27

Artrite Reumatóide

Iêda M. M. Laurindo

CONCEITO

A artrite reumatóide (AR) pode ser definida como uma *doença inflamatória crônica, sistêmica, auto-imune, de etiologia desconhecida*. É caracterizada pelo comprometimento simétrico de pequenas e grandes articulações (*artrite*) de forma progressiva e aditiva. Evolui com deformidades e gradativa *perda funcional*.

Essa definição, embora complexa, resume os principais elementos da doença:

- **inflamação crônica:** caracteriza a AR e determina sua evolução. A membrana sinovial é considerada a estrutura-alvo, onde tem início o processo inflamatório. Este se manifesta, clinicamente, como artrite e, laboratorialmente, pelo aumento das chamadas provas de atividade inflamatória inespecíficas (como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa). O caráter *crônico*, persistente, implica, por um lado, a presença de mecanismos inflamatórios e imunológicos que perpetuem essa inflamação e, por outro, causa destruição da cartilagem e do osso, com conseqüente incapacidade física¹⁻³;
- **inflamação sistêmica:** outros órgãos e sistemas podem ser acometidos, embora as manifestações clínicas características envolvam as articulações. Febre, mal-estar, perda de peso, fadiga, linfadenopatia, esplenomegalia, nódulos subcutâneos (Fig. 27.1), úlceras e vasculites cutâneas (Fig.

27.2), acometimento pulmonar e hematológico são manifestações extra-articulares da AR¹⁻³;

- **auto-imune:** o componente de auto-imunidade, está classicamente expresso como o fator reumatóide (FR). Presente em cerca de 60% a 80% dos pacientes, nada mais é do que um auto-anticorpo (freqüentemente IgM) que reconhece como antígeno outro anticorpo, ou melhor, a porção constante (Fc) de outro anticorpo (IgG). Embora constitua a alteração laboratorial mais característica da AR, não é patognomônica nem específica. O desenvolvimento da doença ocorre na ausência do FR e sua detecção também não indica artrite, uma vez que FR é encontrado, por exemplo, em doenças crônicas bacterianas e granulomatosas, em indivíduos transplantados e saudáveis. Nesses últimos, sua prevalência aumenta com a idade¹⁻³.

Recentemente, anticorpos dirigidos contra proteínas citrulinadas (ACPA – *anti-citrullinated protein/peptide antibodies*), presentes em cerca de 40 a 66% do pacientes, foram descritos como altamente específicos (98%) para a AR e com valor prognóstico. É mais um elemento acentuando o componente autoimune desta doença².

- **etiologia desconhecida:** o agente etiológico ainda não foi identificado, apesar de intensas pesquisas empregando imunohistoquímica e técnicas de biologia molecular. Diversas bactérias e vírus têm sido implicados, entre eles o vírus Epstein-Barr, parvovírus, micoplasma e o *Micobacterium*. Também tem sido considerada a possibilidade de



Fig. 27.1 – Nódulos reumatóides – em localização clássica: face extensora das articulações.



Fig. 27.2 – Manifestações extra-articulares da AR: vasculite periungueal e úlceras nos membros inferiores.

um retrovírus de ação lenta, semelhante ao vírus da aids, com manifestações clínicas surgindo anos ou décadas após o primeiro contato. Recentemente, antígenos de bactérias da flora intestinal normal foram identificados na membrana sinovial reumatóide. Postula-se que a quebra eventual da barreira do trato gastrointestinal permitiria a passagem desses agentes para a circulação, desencadeando uma reação imunológica com estimulação de fenômenos de auto-imunidade, como mimetismo molecular ou superantígenos¹⁻⁴.

- **artrite:** é a manifestação clínica característica da doença – geralmente persistente, que acomete pequenas e grandes articulações periféricas de forma simétrica e aditiva (Fig. 27.3). O comprometimento das pequenas articulações das mãos (punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais) e pés (metatarsofalangeanas) é observação decisiva para o diagnóstico e a definição da doença (Fig. 27.4)⁵;
- **perda funcional:** a dor e o edema das articulações causam a perda de função durante a fase aguda inicial da AR. Posteriormente, esta incapacidade funcional se torna permanente como consequên-



Fig. 27.3 – Aumento de volume simétrico das metacarpofalangeanas.

cia da destruição cartilaginosa e óssea, e pode ser mais importante durante recaídas ou períodos de atividade de doença, em que a inflamação articular novamente contribui, aumentando a perda funcional. Está diretamente associada à morbidade da doença. Deve ser evitada. Minimizar e deter a destruição articular e a incapacidade funcional são os objetivos do tratamento⁶⁻⁹.

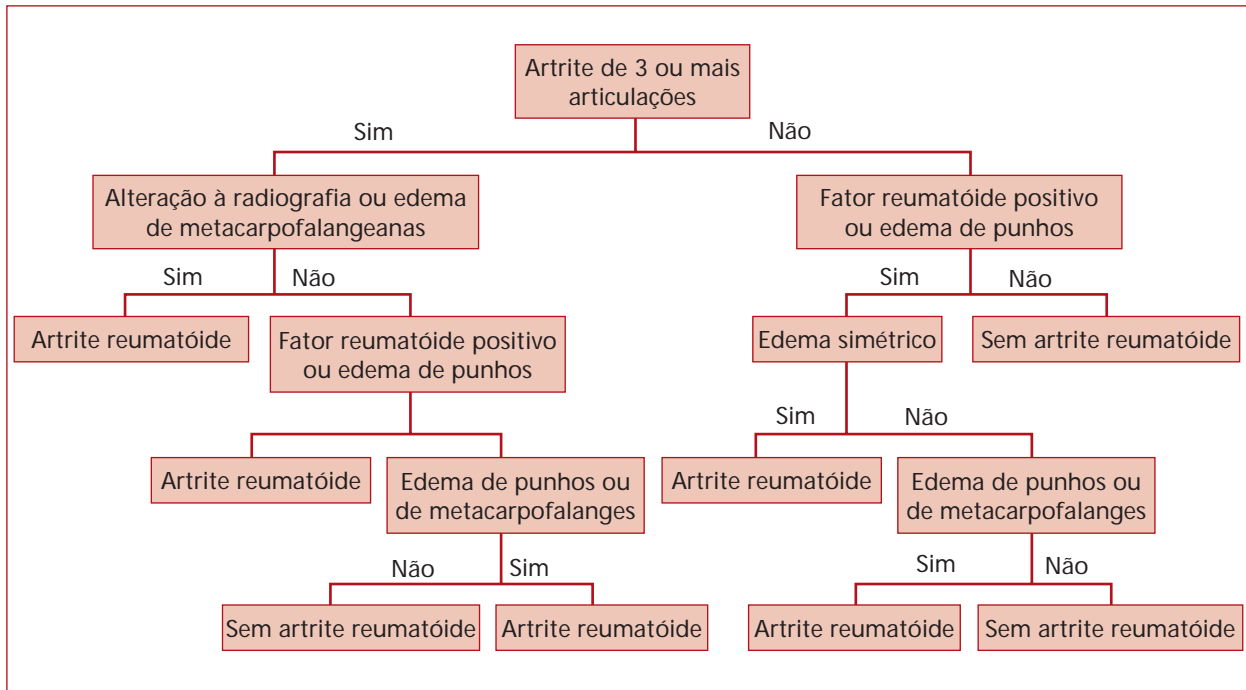


Fig. 27.4 – Importância das manifestações clínicas para o diagnóstico: equivalentes a alterações radiográficas ou positividade do fator reumatóide.

EPIDEMIOLOGIA

A artrite reumatóide é uma doença universal, com prevalência entre 0,5% a 1% na população adulta. Considerando-se a população entre 55 e 75 anos de idade, esse valor aumenta para 4,5%. O início da doença ocorre, habitualmente, entre os 20 e 60 anos de idade, com a maior incidência em torno dos 45 anos. É mais freqüente em mulheres na proporção de 3:1; geralmente melhora na gravidez e piora durante a amamentação, sugerindo contribuição hormonal na sua patogênese^{1-3,10}.

Acomete todas as raças, com discretas variações em gravidade e manifestações clínicas. De maneira geral, a AR parece ser menos comum na África e na Ásia do que nos Estados Unidos e na Europa. Também existem dados sugerindo uma incidência decrescente nos países norte-europeus em relação àqueles mais ao sul^{2,3}.

A sobrevida dos pacientes com artrite reumatóide é 20% menor, quando comparada à da população normal e a taxa de mortalidade aumenta em relação direta com a gravidade da artrite¹¹.

ETIOPATOGENESE

Em relação à hereditariedade, observa-se a presença de AR em cerca de 15% (12% a 30% em diferentes estudos) dos gêmeos monozigóticos, o

que equivale a uma porcentagem de concordância cerca de quatro vezes maior em relação aos gêmeos dizigóticos. Entretanto, a transmissão é complexa e, provavelmente, envolve diferentes genes¹⁰.

Nos primeiros estudos envolvendo os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II e diferentes doenças, observa-se uma maior freqüência dos antígenos de classe II HLA-DR4 nos pacientes com AR em relação aos controles (68% dos pacientes *versus* 12% dos controles normais). Com o aprimoramento das técnicas e estudos em diferentes populações em que não se verificava associação com DR4, mas, por exemplo, com DR1, foi desenvolvida a teoria do assim chamado “epítipo compartilhado ou reumatóide”, uma seqüência de aminoácidos QK/RRAA (glutamina-leucina ou arginina-arginina-alanina-alanina) nas posições 70 a 74 na terceira região hipervariável da cadeia β do antígeno de histocompatibilidade de classe II HLA-DRB1, compartilhada pelos diferentes alelos DR. Estudos em diferentes populações sugerem, portanto, que esses alelos e, conseqüentemente, o “epítipo reumatóide”, estejam presentes em maior freqüência nos pacientes com AR^{4,10}.

Após um entusiasmo inicial em relação à presença desses alelos HLA-DRB1 (com o “epítipo compartilhado”) determinando a suscetibilidade e, posteriormente, associado à maior gravidade da doença^{3,4,10}, hoje consideramos o sistema do comple-

o principal de histocompatibilidade como responsável apenas por cerca de 50% do componente genético da AR. Seguramente, pode-se afirmar que 25% dos pacientes com AR não apresentam o epítipo compartilhado. Outros genes, polimorfismos dos genes de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) começam a ser estudados e, em seu conjunto, as evidências atuais apontam para diferenças populacionais e raciais associadas ao caráter multifatorial e poligênico da AR^{1,2,4} (Fig. 27.5).

Atualmente, acredita-se que um estímulo repetitivo, bacteriano ou não, inespecífico, cause alterações teciduais em indivíduos geneticamente predispostos

com ativação de células apresentadoras do antígeno (APC) e linfócitos T (Fig. 27.6). Ressalta-se a importância das interações celulares de contato direto – linfócito T-APC; linfócito T-sinoviócitos e linfócitos T-linfócitos B – dependente da interação de diferentes receptores da superfície celular com sinais coestimulatórios (Fig. 27.7). Essa fase inicial seria marcada pelo seu caráter não-específico, semelhante a outras artropatias, e a participação dos receptores de superfície, como CD40/CD40L e CD28/CD80/86 (Fig. 27.8). Posteriormente, em uma fase chamada de expansão, o processo se intensificaria com a participação de citocinas e complexos imunes (Fig. 27.9)⁴.

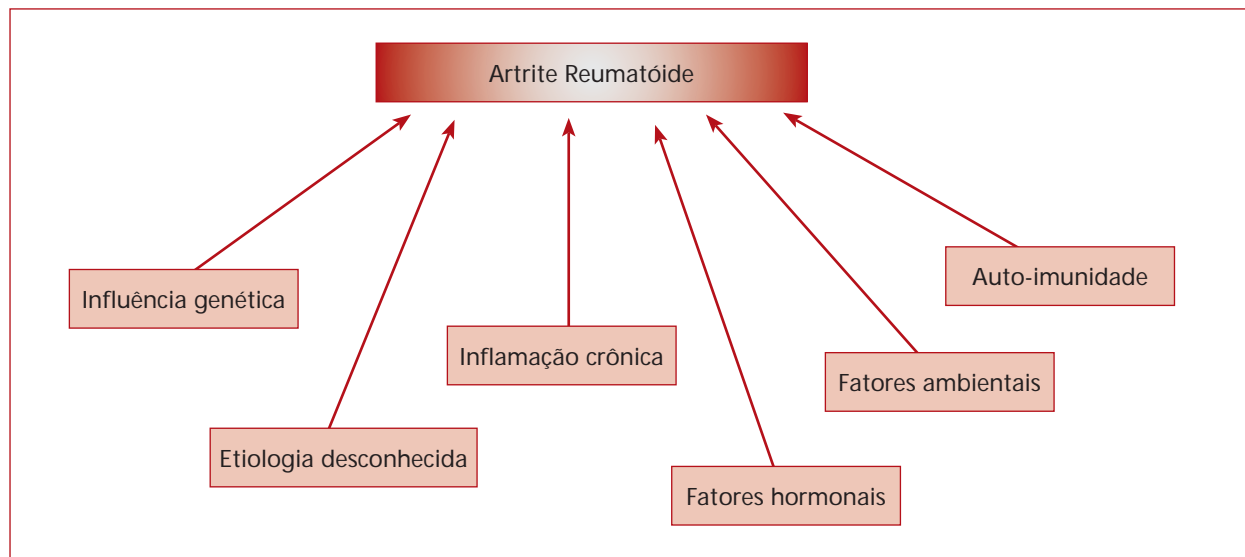


Fig. 27.5 – Expressão clínica da artrite reumatóide depende da interação de múltiplos fatores.

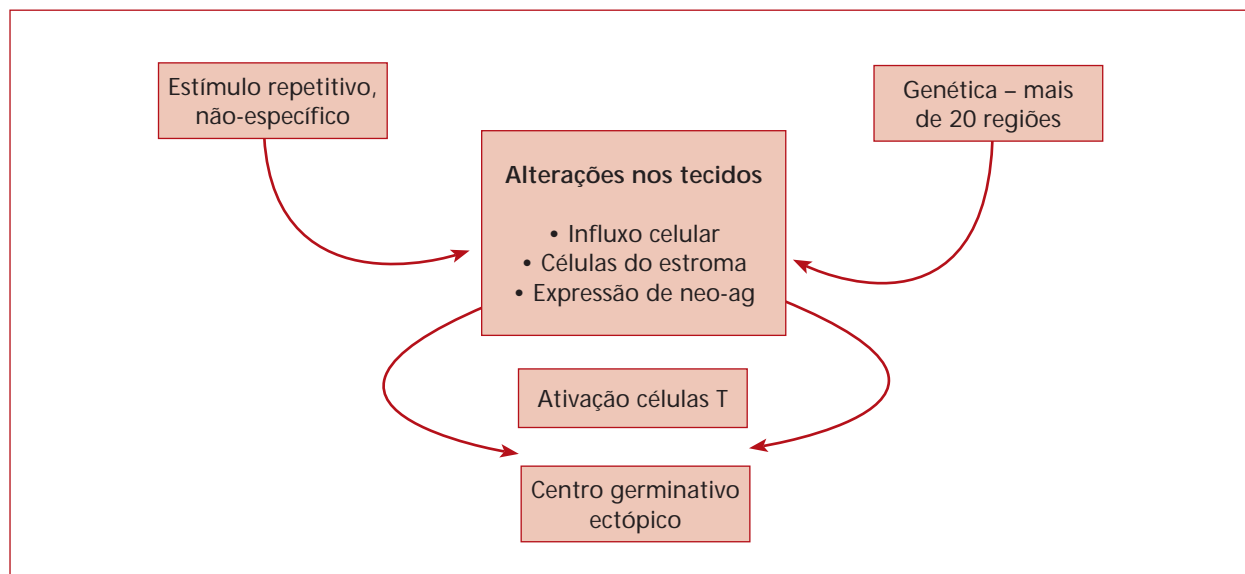


Fig. 27.6 – Etiopatogênese da AR (fase inicial).

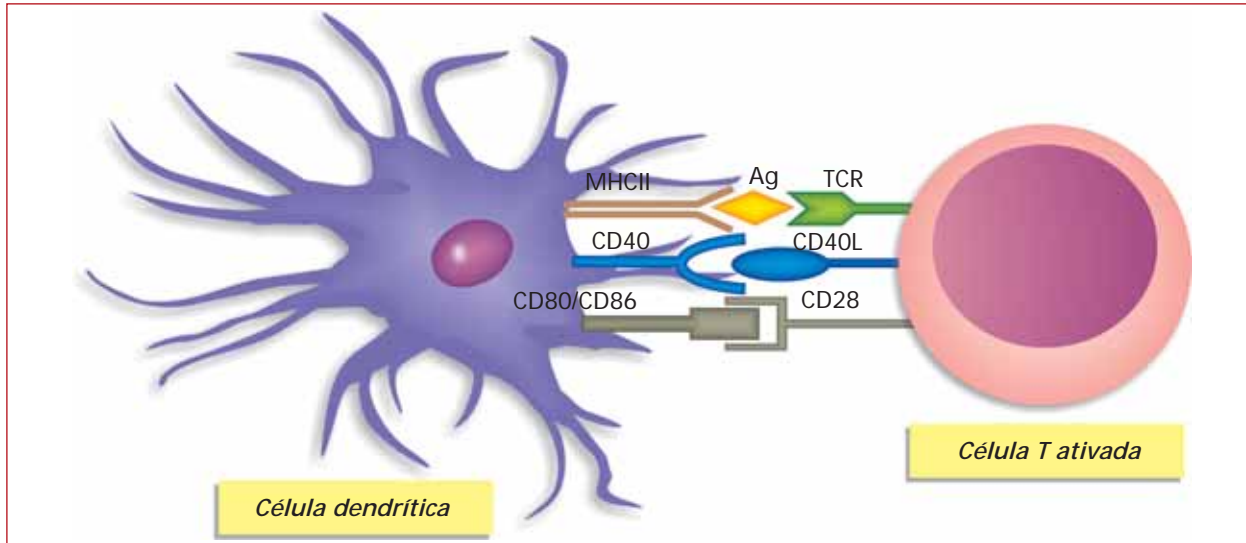


Fig. 27.7 – Etiopatogênese da artrite reumatóide: interação entre célula apresentadora do antígeno e linfócito T – contato célula a célula e consequente ativação das células T. MHC = complexo maior de histocompatibilidade, Ag = antígeno, TCR = receptor de células T.

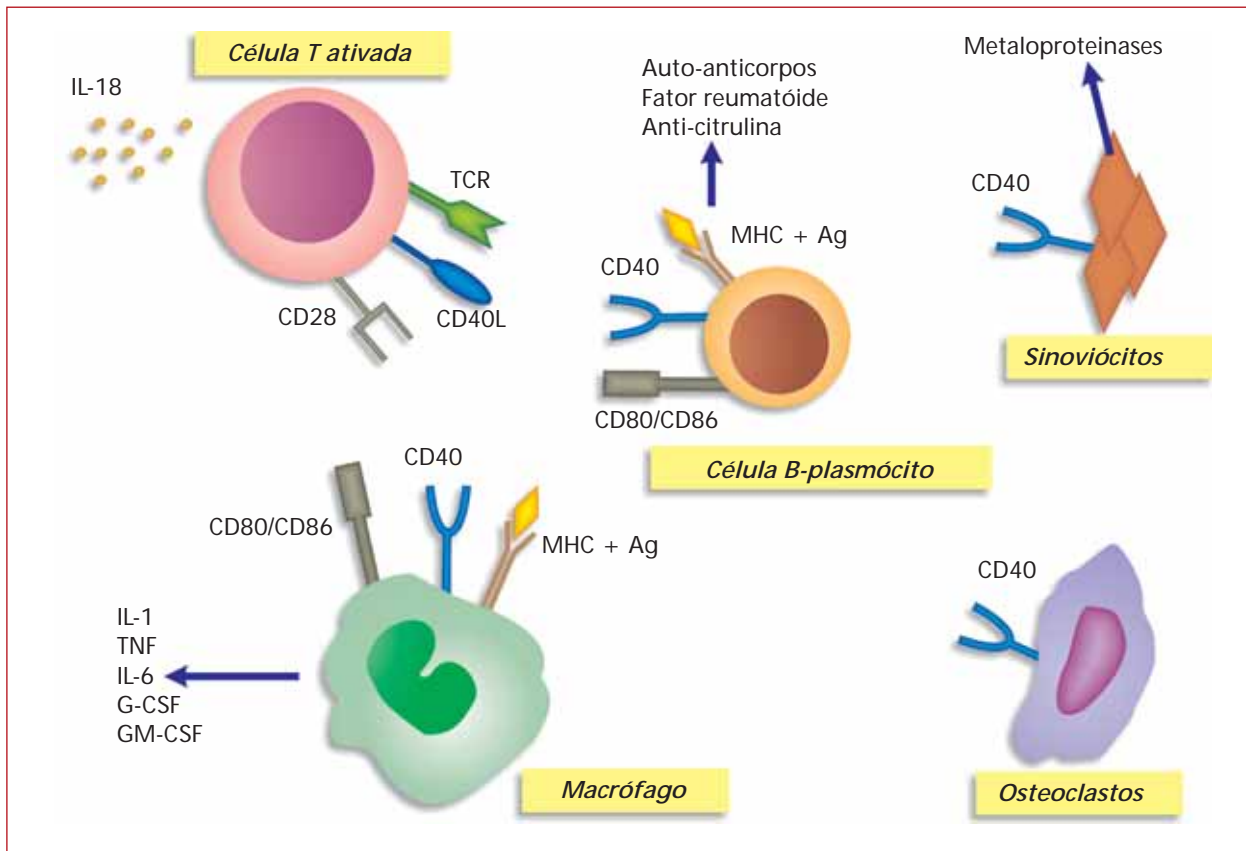


Fig. 27.8 – Etiopatogênese da artrite reumatóide: células T (CD4 + Th1) ativadas e mediação da resposta inflamatória sinovial com produção de citocinas (IL-18) e interação célula a célula através de sinais co-estimulatórios.

Qualquer que seja o antígeno, este será apresentado pela célula apresentadora do antígeno (APC) no contexto dos antígenos do MHC de classe II à célula T e, no caso específico da AR, à célula T CD4 (*helper* ou *auxiliadora*), que, só então, reconhece o antígeno através de seus receptores específicos

(TCR), constituindo o assim chamado complexo ternário (Fig. 27.10). Linfócitos T ativados produzem citocinas capazes de ativar macrófagos e outras células da membrana sinovial articular, iniciando uma reação em cascata em que acabam por predominar as citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF- α

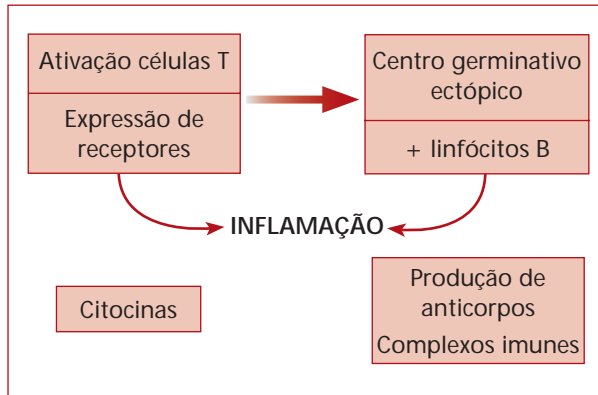


Fig. 27.9 – Etiopatogênese da AR – desencadeamento do processo inflamatório.

(fator de necrose tumoral) e IL-1 (interleucina) de origem macrófágica (Fig. 27.11)^{2-4,10,12,13}.

Essa fase inicial ocorreria no paciente ainda assintomático, de acordo com o proposto por Harris em artigo de revisão publicado em 1990¹³ e, aparentemente, confirmado em estudos mais recentes, tanto em modelos animais, como em pacientes com AR. Esses dados trazem conseqüências práticas importantes, pois, quando nos deparamos com um paciente apresentando as primeiras manifestações clínicas de AR, esses primeiros sinais e sintomas podem ser interpretados como o resultado de um processo inflamatório já há muito instalado ou uma situação de desequilíbrio já estabelecida^{2,3,6-8}.

Inicialmente, observam-se na membrana sinovial características de um processo inflamatório: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular com exsudação do plasma do interior do vaso para o interstício, edema, aumento da viscosidade sangüínea

e conseqüente estase, marginação leucocitária nos vasos da microcirculação e migração celular. A participação das prostaglandinas, particularmente PGE₂, é indiscutível, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade e dor. Demais mediadores químicos clássicos do processo inflamatório, naturalmente, também contribuem de maneira mais ou menos marcante para essa fase aguda^{2-4,10,14}.

No líquido sinovial reumatóide, predominam os polimorfonucleares, atraídos pela interleucina-8 (IL-8), produtos da ativação do complemento (C5a) e do metabolismo do ácido araquidônico (LTB₄). Neutrófilos ativados produzem prostaglandinas, radicais livres e liberam enzimas proteolíticas, que, associadas às metaloproteinasas liberadas pelos macrófagos ativados e fibroblastos, contribuem para a destruição da cartilagem e do osso^{3,4,10}.

Observam-se hipertrofia e hiperplasia da membrana sinovial, com nítida predominância dos macrófagos e infiltrado celular, constituído predominantemente por linfócitos T, B e plasmócitos. Plasmócitos produzem anticorpos, como fator reumatóide, com formação de complexos antígeno-anticorpo capazes de ativar complemento e contribuir para o processo inflamatório. A ativação dessas diferentes células pode ocorrer tanto por contato direto célula-célula como através da produção de citocinas, por sua vez, induzindo à produção de mais citocinas em um processo de retroalimentação positiva. A reação se amplia com a produção predominante de TNF^{3,4,10,12} e IL-1, além de fatores de crescimento e quimiocinas, com o envolvimento de diferentes células, macrófagos, sinoviócitos, linfócitos, plasmócitos, condrócitos, fibroblastos e células endoteliais. Esse quadro sugere uma ampla interação celular e envolvimento

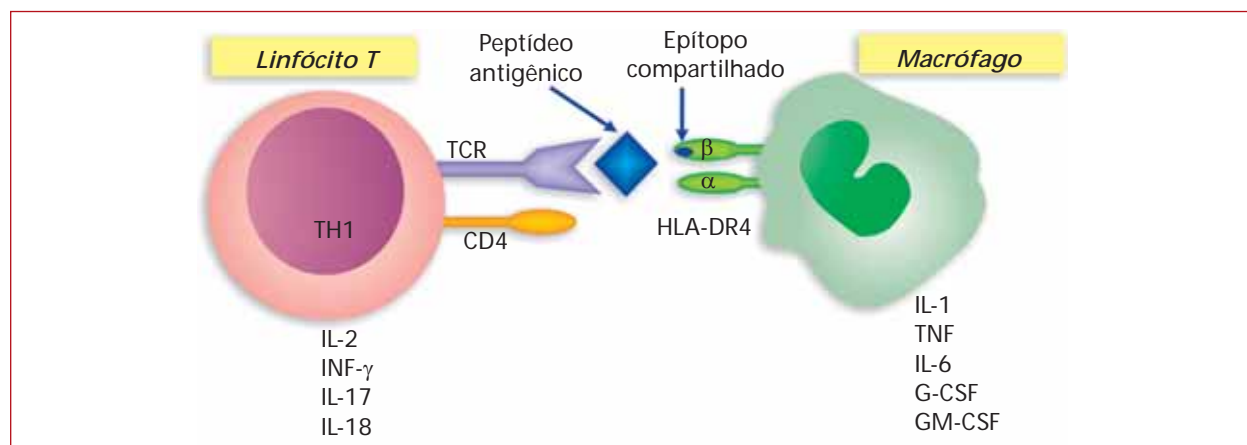


Fig. 27.10 – Etiopatogênese da artrite reumatóide. Interação entre o receptor de células T, peptídeo antigênico e complexo principal de histocompatibilidade de classe II com suas cadeias alfa e beta, esta com seqüência de aminoácidos que constituem o “epítipo compartilhado”. São mostradas as células ativadas e as respectivas citocinas produzidas.

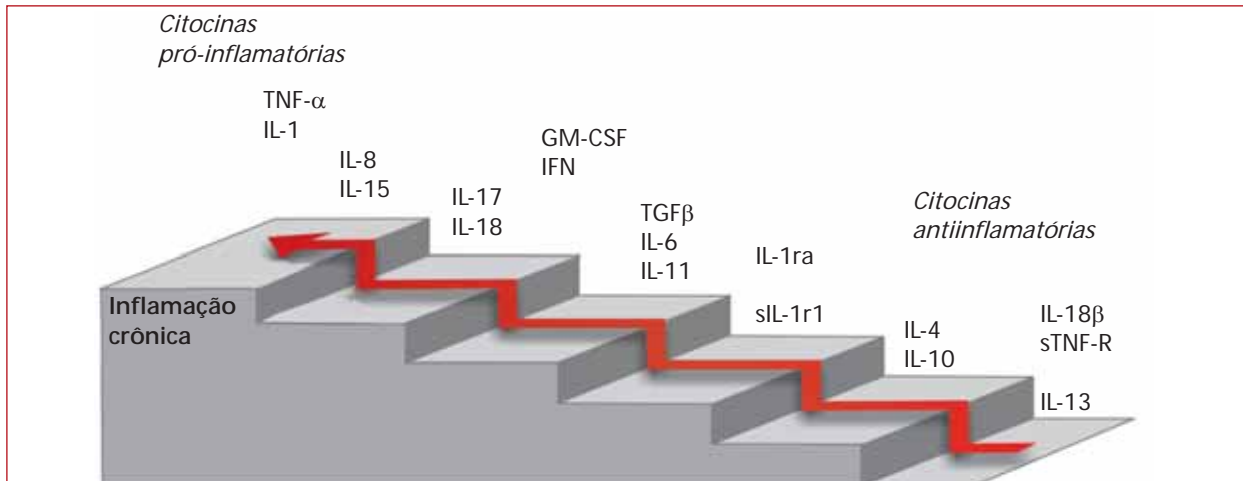


Fig. 27.11 – Etiopatogênese da artrite reumatóide: desequilíbrio entre citocinas com atividade pró e anti-inflamatória.

extensa rede de citocinas na patogênese da artrite reumatóide. Acredita-se, também, que a deficiência absoluta ou relativa de inibidores como os de IL-1 e de TNF- α contribua de maneira decisiva para a cronicidade do processo inflamatório^{3,4,10,12,13}.

Sob a ação dos fatores de crescimento, particularmente do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e do fator de transformação de crescimento β (TGF- β), ocorre uma extensa proliferação de fibroblastos e angiogênese. Há formação de um tecido granulomatoso, particularmente na região de contato entre membrana sinovial, cartilagem e osso, chamado *pannus*, com características tumorais, capaz de invadir e destruir o tecido cartilaginoso e ósseo, responsável pela extensa destruição articular frequentemente observada na artrite reumatóide. Em relação às metaloproteinases, também haveria um desequilíbrio entre a sua atividade e a dos seus inibidores – TIMP – inibidores teciduais das metaloproteinases^{3,4,10,13}.

EVOLUÇÃO

A partir da década de 1980, houve uma mudança na percepção da gravidade da doença e da incapacidade funcional resultante. A partir do reconhecimento da deterioração progressiva da capacidade funcional dos pacientes, a AR não pode mais ser considerada como de caráter benigno e evolução satisfatória. Estudos populacionais continuam relatando que cerca de 50% dos indivíduos afetados apresentam dificuldades no desempenho de sua atividade profissional após dez anos de doença. O impacto na qualidade

de vida e suas conseqüências sócio-econômicas têm sido destacado^{1,2,8,9,11,15,16}.

Acredita-se que as erosões ósseas ocorram predominantemente nos dois a cinco primeiros anos de doença. Torna-se necessário, portanto, que o médico identifique prontamente a doença e assegure tratamento eficaz e precoce para melhor prevenir as complicações decorrentes da doença crônica^{1,3,6,8,17}.

QUADRO CLÍNICO

Todas as articulações diartrodiais (ou seja, aquelas com membrana sinovial) podem ser acometidas, particularmente as pequenas articulações de mãos e pés (Fig. 27.12). É clássica a descrição da chamada “mão reumatóide”: alargamento dos punhos, atrofia da musculatura interóssea, edema das metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, desvio ulnar dos dedos, dedos em pescoço de cisne, botoneira e martelo (Figs. 27.13 a 27.15). Entretanto, muitas dessas deformidades são tardias, resultado de lesões irreversíveis à cartilagem e osso e, portanto, devem ser evitadas com diagnóstico e tratamento precoces.

Manifestações extra-articulares, como vasculite, comprometimento pulmonar e cardíaco podem ocorrer e são mais frequentes nos pacientes com fator reumatóide positivo e doença de longa evolução^{2,3}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é eminentemente clínico, como pode ser observado nas Figs. 27.4 e Tabela 27.1⁵. Ambas mostram um sistema para classificação da AR, de maneira que estudos e trabalhos comparem populações razoavelmente semelhantes de doentes. Diferen-

tes doenças, desde quadros infecciosos a neoplasias, podem, eventualmente, preencher a classificação para AR e pacientes com AR em um primeiro momento ou primeira avaliação, podem não apresentarem alterações clínicas suficientes para inclusão²⁻⁵.

A importância desses critérios reside no resumo das mais características manifestações da AR. Também alerta para a consideração obrigatória da AR como possibilidade diagnóstica para qualquer paciente que preencha esses critérios. Por outro lado, alerta sobre a cuidadosa exclusão de outros diagnósticos frente a um paciente que não possa ser incluído

nessa classificação, principalmente com queixas de longa duração².

Como se trata de um diagnóstico clínico, salienta-se a necessidade da observação da artrite por um médico e a presença dos sinais e sintomas por pelo menos seis semanas⁵.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico correto pode ser estabelecido com poucas dificuldades diante de um quadro clínico bem definido. No diagnóstico diferencial da AR em fase inicial, devem-se incluir doenças infecciosas e

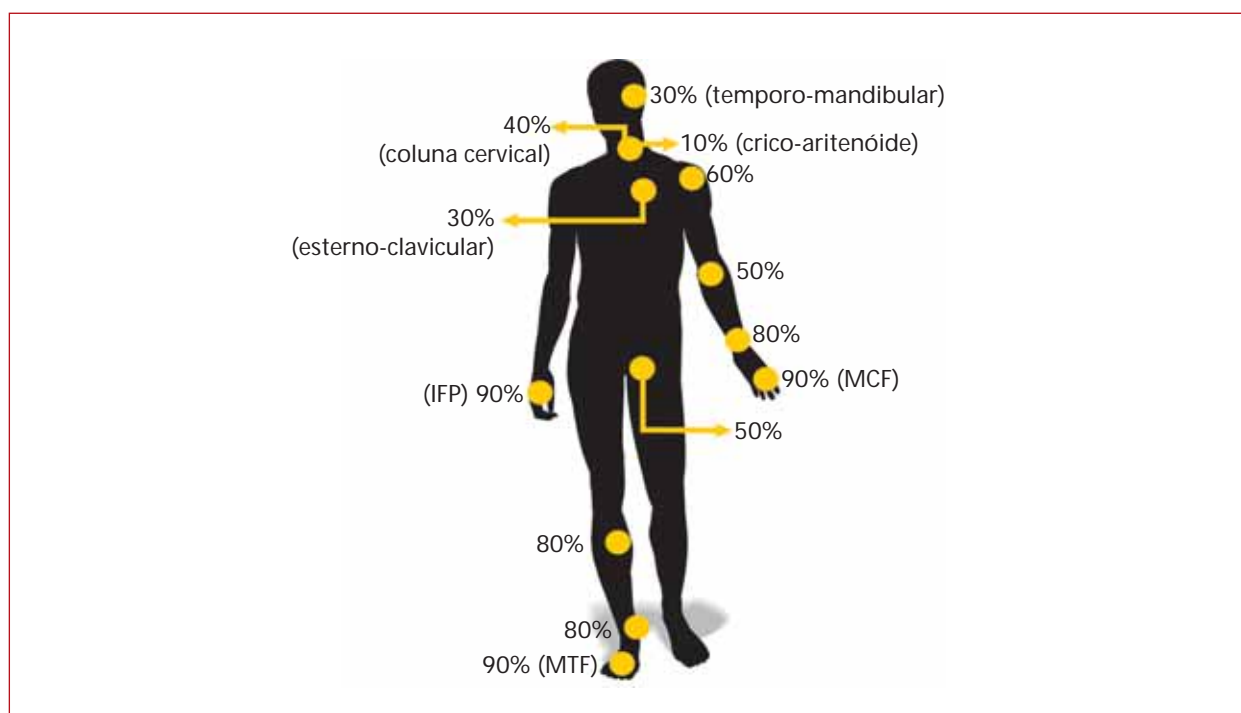


Fig. 27.12 – Frequência do acometimento das diferentes articulações no decorrer da evolução da doença. MTC – metacarpofalangeanas; IFP – interfalangeanas proximais; MTF – metatarsofalangeanas.



Fig. 27.13 – AR inicial – discreto aumento de volume nas articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais (desaparecimento de pregas naturais).



Fig. 27.14 – AR – aumento de volume e deformidades características.

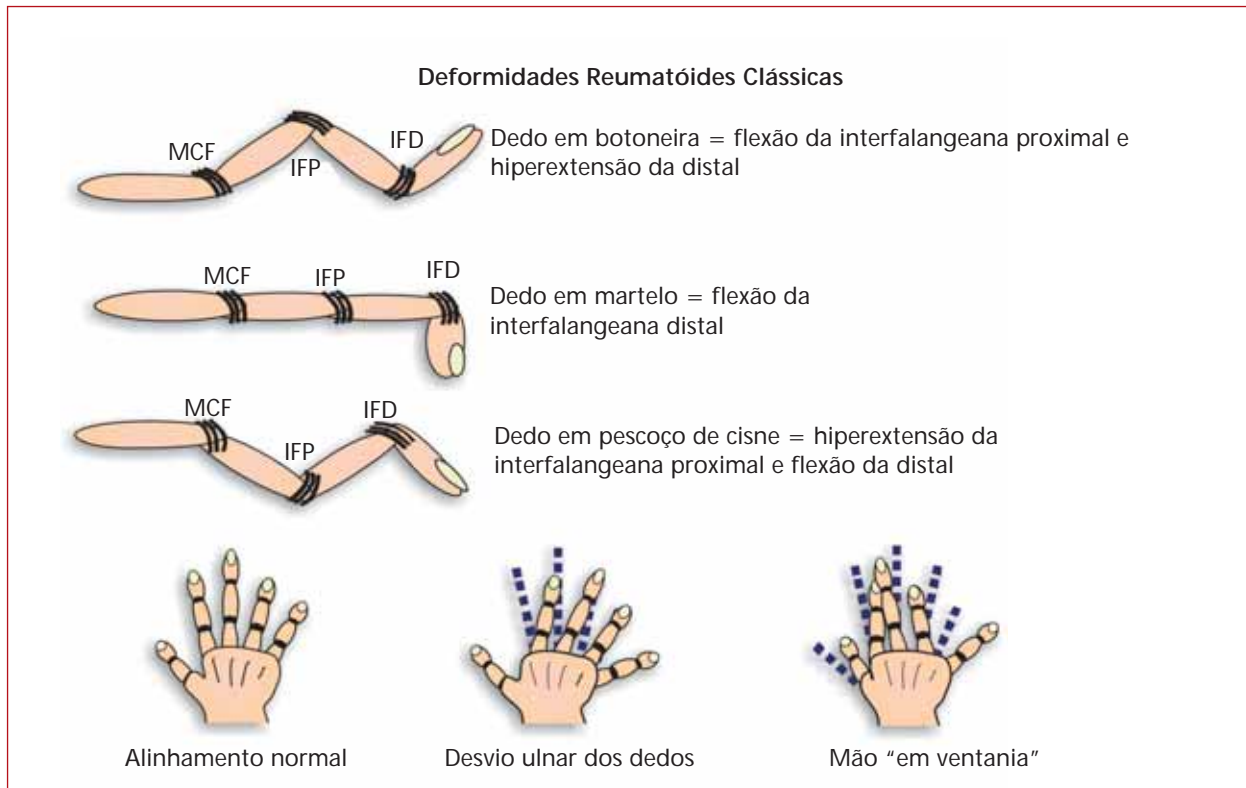


Fig. 27.15 – Esquema de algumas deformidades características da artrite reumatóide. MTC = articulação metacarpofalangeana; IFP = interfalangeana proximal; IFD = interfalangeana distal.

Tabela 27.1 Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação da Artrite Reumatóide (AR)

1. Rigidez matinal	• Nas articulações ou regiões próximas com duração de pelo menos uma hora
2. Artrite em 3 ou mais áreas	• Pelo menos 3 áreas com artrite observada pelo médico (14 áreas = interfalangeanas proximais (IFP), metacarpofalangeanas (MTC), punho, cotovelo, joelho, tornozelo e metatarsofalangeanas (MTT) direitas e esquerdas)
3. Artrite nas articulações das mãos	• Pelo menos uma área com edema: punho, MTC ou IFP
4. Artrite simétrica	• Envolvimento simultâneo das mesmas áreas à direita e esquerda (nas IFP e MTC a simetria não precisa ser absoluta)
5. Nódulos reumatóides	• Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou faces extensoras vistas por médico
6. Fator reumatóide positivo	• Por métodos positivos em < 5% dos controles normais
7. Alterações radiográficas	• Raio X das mãos em posição pósterio-anterior, com erosões ou osteoporose justa-articular

granulomatosas. É necessário salientar as doenças virais, especialmente na fase prodrômica, como rubéola e hepatite B. Poliartrite (em mãos) é comum em mulheres jovens após vacinação contra rubéola. Atualmente, a hepatite por vírus C é outro diagnóstico que se impõe pela sua frequência e eventual presença de artralguas e artrites, além da positividade do fator reumatóide.

Outras artropatias inflamatórias e conectivopatias devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. Osteoartrose, particularmente em sua forma erosiva, pode causar dúvidas, em especial se o paciente idoso apresentar fator reumatóide positivo^{2,3,5}.

Exames Laboratoriais^{2,3,5}

Não há um exame laboratorial específico para a artrite reumatóide.

Hemograma

Em casos de artrite reumatóide, estão presentes anemia normocrômica ou microcítica e, eventualmente, leucocitose, eosinofilia e plaquetose.

Provas de Atividade Inflamatória

Embora sejam exames inespecíficos, alterados em qualquer situação inflamatória, a velocidade

de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) são úteis no seguimento dos pacientes. Observa-se, ao longo do tempo, correlação entre os valores de PCR e VHS com a atividade clínica e a evolução radiológica^{11,15,18}.

Fator Reumatóide

Presente em cerca de 80% dos pacientes. Na prática, seu valor diagnóstico é limitado. Aproximadamente, 20% dos pacientes são soronegativos e justamente nestes há maior dificuldade para estabelecer diagnóstico, principalmente quando o quadro clínico é mais discreto e, por vezes, atípico. Além disso, em inúmeras doenças, reumatológicas ou não, pode-se detectar o fator reumatóide (p. ex., tuberculose, hanseníase, sarcoidose, endocardite bacteriana). Acentuando sua relativa inespecificidade, observa-se o fator reumatóide positivo em baixos títulos em cerca de 40% dos indivíduos aparentemente saudáveis com mais de 60 anos.

A ausência do fator reumatóide não exclui a artrite reumatóide, nem a sua positividade garante esse diagnóstico. Deve sempre ser interpretado em função do quadro clínico.

Atualmente, outros auto-anticorpos têm sido estudados, como anticólageno, antiglicoproteínas e anticitrulina. Dentre estes, a detecção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados (ACPA) começa a ser realizada na prática médica, através de um teste de ELISA, no qual peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) são utilizados com antígenos (anti-CCP). Diferentes estudos têm indicado sua alta especificidade e até mesmo valor prognóstico⁴. A pesquisa do anti-CCP seria recomendada nos pacientes com Fator Reumatóide negativo, quadro clínico incomum, mas suspeito de AR.

Radiografias

Exames das mãos em posição pósterio-anterior e pés (antepé) são considerados fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. A presença de erosões (Fig. 27.16) em uma primeira avaliação é sinal de pior prognóstico e é necessário salientar que muitas vezes as erosões já estão presentes nas articulações do antepé, e as das mãos ainda permanecem sem alterações^{2,16,17}.

TRATAMENTO

Atualmente, considera-se a existência de uma “janela” ótima de tratamento, correspondente aos

primeiros meses da doença. Posteriormente, uma vez definido o tratamento, este pode ser acompanhado pelo médico de família ou clínico geral, sempre consultando o reumatologista para eventuais ajustes na medicação.

O organograma em anexo (Fig. 27.17) delinea alguns aspectos básicos do tratamento. É importante esclarecer ao paciente e à sua família a natureza crônica da artrite reumatóide com períodos de atividade e remissão e, sobretudo, a necessidade do acompanhamento médico e aderência ao tratamento. Deve-se tranquilizar o paciente, ressaltando que a doença é tratável, e obter controle dos sintomas e qualidade de vida^{2,3,6-9,19-27}.

TERAPIA MEDICAMENTOSA^{2,3,6-9,19-28}

Para características específicas dos agentes medicamentosos utilizados, consultar o Capítulo 26.1.

Antiinflamatórios Não-esteróides

São drogas básicas sintomáticas: não alteram o curso da doença, mas reduzem o processo inflamatório e têm ação analgésica.

Existem dezenas de antiinflamatórios no mercado e a escolha pode ser difícil. Entretanto, não existem claras evidências sugerindo que um antiinflamatório seja mais eficaz que outro. Por outro lado, é observação comum que um determinado paciente responda bem a um certo antiinflamatório e não a outro e essa resposta é estritamente individual. Pode-se afirmar que o melhor antiinflamatório é aquele com que o médico está mais familiarizado e confia e que, no paciente em questão, é efetivo e bem tolerado.

Os efeitos colaterais mais comuns são intolerância gastrointestinal e disfunção renal. Asma e *rashes* urticariformes são também frequentes. Pacientes idosos e com insuficiência cardíaca, cirrose com ascite, diabetes e uso crônico de diuréticos devem ser cuidadosamente avaliados em relação à função renal.

Úlceras pépticas são frequentes. Fatores de risco incluem idade acima dos 65 anos, úlceras pépticas prévias, uso de corticosteroide concomitante, fumo, álcool e infecção por *Helicobacter pylori*. Nesses casos, recomenda-se profilaxia com inibidores de bomba de prótons. Geralmente, pacientes com úlceras pépticas em uso de antiinflamatórios são assintomáticos.

Corticosteróides

Podem ser empregados por via oral, intramuscular, endovenosa e intra-articular. O corticóide oral



Fig. 27.16 – Erosões bem definidas nas terceira, quarta e quinta articulações metatarsofalangeanas e na primeira interfalangeana.

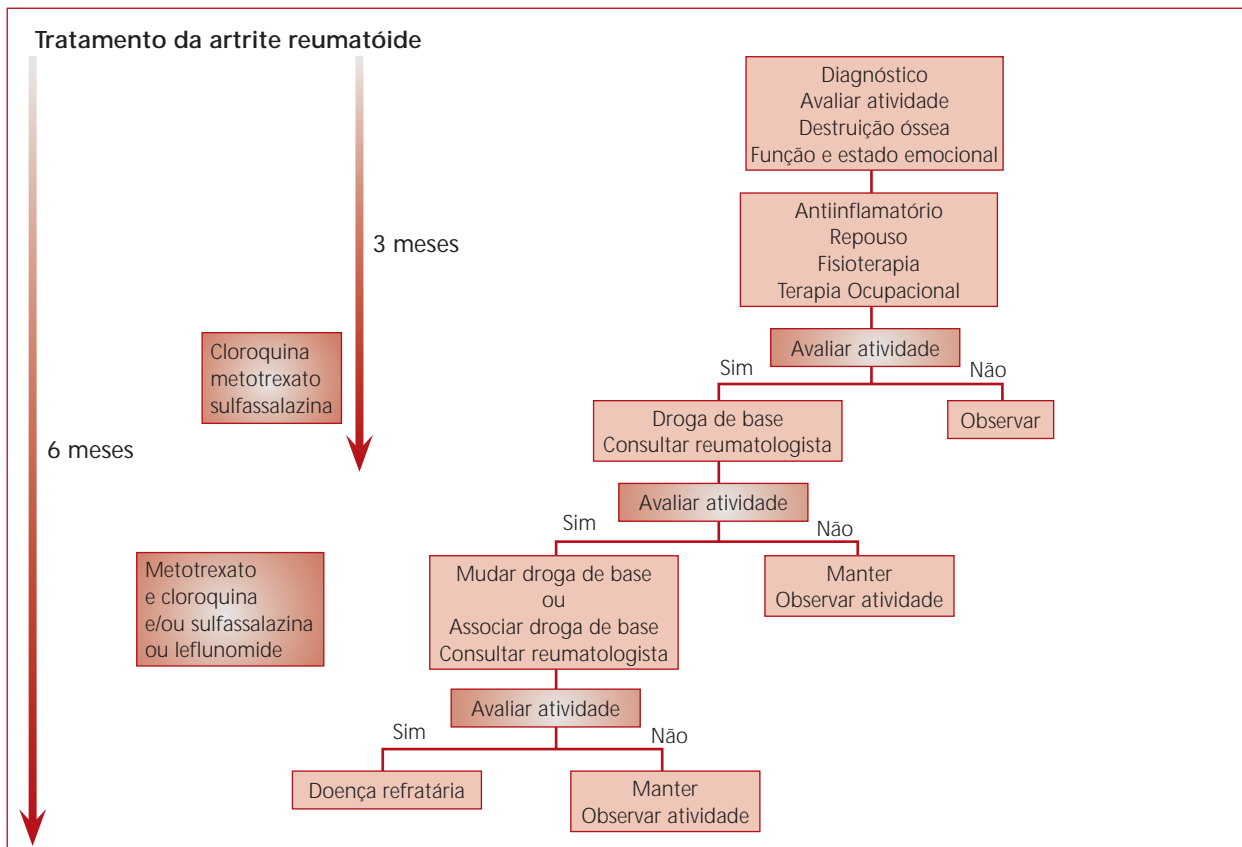


Fig. 27.18 – A droga de base deve ser instituída até, no máximo, 12 semanas desde o início da AR. Após aproximadamente 6 meses de acompanhamento a doença deve estar controlada.

deve ser empregado com extrema cautela. O seu uso crônico está associado à hipertensão, ao diabetes, à síndrome de Cushing, à osteoporose, à catarata e à necrose avascular. É para uso sintomático, não interfere com o curso da doença. Deve ser utilizado em casos de difícil controle, durante o menor período possível, sempre em doses baixas, inferiores a 10 mg/dia e pela manhã, como adjuvante da terapêutica ou quando existe contra-indicação aos antiinflamatórios não-esteróides. Doses maiores, apenas para casos graves com manifestações extra-articulares – vasculites e quadros pulmonares.

Os corticóides intra-articular e endovenoso apresentam indicações precisas e específicas. Sua utilização deve ser responsabilidade do reumatologista.

Drogas de Ação Prolongada

Sob essa denominação, incluímos drogas capazes de induzir controle ou remissão da doença e apresentam em comum um período de latência (dois a três meses) para que se mostrem eficazes, incluindo-se, por exemplo, os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e a sulfassalazina.

Antimaláricos

Muito usados em nosso meio pelo baixo custo (cloroquina) e pela disponibilidade. Dose diária não deve ultrapassar 4 mg/kg/peso (em geral 250 mg) e o efeito colateral que desperta maiores cuidados é a toxicidade ocular (retinopatia). Recomenda-se controle semestral com exame oftalmológico.

Sulfassalazina

Doses de 1,5 g a 3 g/dia; apresenta como principal efeito colateral, a mielossupressão. Recomenda-se hemograma mensal e controle de enzimas hepáticas em caso de paciente de risco. Pode ser usada em associação à cloroquina e/ou ao metotrexato.

Metotrexato

Padrão-ouro para o tratamento da artrite reumatóide, é empregado isoladamente ou em associação à sulfassalazina e/ou à cloroquina.

Como sua excreção é exclusivamente renal, é importante a avaliação da função renal antes da sua introdução. Efeitos colaterais: náuseas, vômitos, cólicas e diarreias, úlceras orais, alterações cognitivas e de memória (mais nos idosos com alteração de função renal). É capaz de causar fibrose hepática e, raramente, cirrose; não se recomenda seu uso em

indivíduos com hepatopatias, ingestão alcoólica, obesidade mórbida e *diabetes mellitus*. Nos últimos anos, tem sido descrita pneumonite aguda, de difícil diagnóstico diferencial com infecções, e com evolução fatal se não tratada adequadamente (corticosteróides em altas doses). Uso de metotrexato implica maior risco de infecções, particularmente herpeszoster, infecções cutâneas e pós-cirúrgicas.

É uma das medicações mais prescritas e relativamente segura, sempre com controles hematológicos, enzimas hepáticas e, se necessário, uréia e creatinina a cada oito semanas. É teratogênica, recomendando-se suspensão pelo menos 3 meses antes de gravidez. A dose habitual é de 7,5 a 25 mg por via oral, em dose única, uma vez por semana. Dose única semanal e associação ao ácido fólico (5 a 10 mg/semana) estão relacionadas com menor incidência de efeitos colaterais. Suspeitando-se de resistência à medicação, pode-se passar ao uso intramuscular com redução da dose ou associação a outras drogas, particularmente sulfassalazina e antimaláricos.

Leflunomide

É uma medicação também imunossupressora, com perfil muito semelhante ao metotrexato²⁸. É administrada uma dose de ataque de 100 mg durante três dias, seguida de 20 mg/dia. Sua ação é relativamente rápida, em torno de seis a oito semanas, e os principais efeitos colaterais são hepatotoxicidade e supressão medular; náuseas e alopecia também são comuns. Há relatos de aumento da pressão arterial e de hipercolesterolemia. Recomendam-se controles enzimáticos e hematológicos após duas semanas de utilização e, mensalmente, durante os primeiros seis meses. Também é teratogênico e não deve ser cogitado para situações de possível gravidez. Com é uma droga de depósito, é necessária interrupção do tratamento dois anos antes da gravidez ou uso de colestiramina na dose de 4 a 8 g três vezes ao dia durante cinco dias, com controles das concentrações sanguíneas do produto e repetições, se necessário.

Drogas Imunossupressoras

São utilizadas, nos casos mais graves, a azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia), a ciclosporina (2,5 a 5 mg/kg/dia) e, em casos excepcionais, ciclofosfamida, clorambucil e ciclosporina. Efeitos colaterais: leucopenia, depressão medular, infecções, esterilidade e risco de neoplasia (clorambucil e ciclofosfamida) (Vide Capítulo 26.1).

Terapia Biológica

Nesse grupo, estão incluídos os novos tratamentos desenvolvidos graças às novas tecnologias envolvendo biologia molecular e com base na etiopatogênese da doença. Assim, estão disponíveis ou em fase adiantada de desenvolvimento inibidores de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6, agentes depletors ou bloqueadores de linfócitos B, inibidores de sinais co-estimulatórios ou moduladores da ativação de linfócitos T, inibidores de ativação intracelular²⁹.

No Brasil estão atualmente em uso comercial três inibidores de TNF, Infliximabe, adalimumabe, etanercepte, um depletor de linfócitos B, rituximabe, e um modulador da ativação de linfócitos T, abatacepte.

Os três inibidores de TNF diferem em via e frequência de administração, dois são anticorpos monoclonais e um é receptor solúvel de TNF (Tabela 27.2).

Não há dados que justifiquem preferência por um ou outro agente em termos de resposta clínica ou redução de progressão radiográfica. Estão indicados para pacientes que não respondem a pelo menos dois esquemas de tratamento com as medicações tradicionais³⁰. Respostas clínicas favoráveis, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia ACR 20%, 50% e 70%, são alcançadas por aproximadamente cerca de 60%, 40% e 20% dos pacientes. Adicionalmente, não havendo resposta a um destes agentes, pode-se substituir por outro do mesmo grupo com boas probabilidades de eficácia, principalmente se a causa da mudança terapêutica for efeito adverso. Também em relação a efeitos adversos, o perfil dos três produtos é similar, devendo-se ficar particularmente atento a intercorrências infecciosas, particularmente infecções granulomatosas^{29,30}. Dentre essas, é necessário destacar a tuber-

culose. É preciso excluir doença ativa e investigar a presença de formas latentes antes da administração de um inibidor de TNF. Recomenda-se uma história epidemiológica cuidadosa, procurando-se identificar contacto com portadores de tuberculose, realização do teste de Mantoux (intradermoreação) e radiografia de tórax. No caso de positividade de qualquer destes três elementos (Mantoux reagente, maior ou igual a 5 mm; alterações radiográficas compatíveis; história de contato) deve-se administrar quimioprofilaxia^{30,31}.

Com o emprego desses agentes, alterações hematológicas e hepáticas também já foram descritas, bem como formação de autoanticorpos e aparecimento de síndromes semelhantes ao lupus. Constituem contra-indicações ao emprego desses produtos insuficiência cardíaca grau III e IV, perspectiva de gravidez, doença desmielinizante, neoplasias e infecções crônicas^{29,30}.

Os outros dois agentes biológicos recentemente aprovados rituximabe (Mabtera®) e abatacepte (Orencia®) apresentam mecanismos de ação bem distintos. O primeiro é um agente depletor de linfócitos B, inicialmente e largamente utilizado para o tratamento de linfomas, enquanto que o segundo atua interferindo com a estimulação do linfócito T, uma vez que bloqueia a interação entre moléculas da superfície celular responsáveis pelo segundo sinal necessário à completa ativação do linfócito T^{29,30}.

Rituximabe é indicado para os pacientes que não responderam aos inibidores de TNF. Administrado na dose de 1.000 mg EV com intervalo de 15 dias, deve sempre ser precedido pela infusão de 100 mg de prednisolona também EV, paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e frequência das reações infusionais, seu efeito adverso mais comum (35%)^{29,30}.

Tabela 27.2. Características dos Inibidores do TNF

	<i>Adalimumabe (Humira®)</i>	<i>Etanercepte (Enbrel®)</i>	<i>Infliximabe (Remicade®)</i>
Estrutura	Monoclonal humano	Receptor solúvel	Monoclonal quimérico
Alvo	TNF-alfa	TNF-alfa e beta	TNF-alfa
Afinidade (M-1)	2,3x10 ¹⁰	10 ¹⁰	1,8x10 ⁹
Meia-vida (dias)	14	4-5	8-10
Administração	SC, líquido	SC, liofilizado	EV, liofilizado
Dose	40mg	25mg/50mg	3-10mg/kg
Frequência	Cada 2 semanas	2x semana/3x semana	Cada 8 (4) semanas
Combinação	MTX, DMARDs	MTX	MTX
Monoterapia	Sim	Sim	Não

SC – subcutâneo; EV – endovenoso; DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs ou drogas de ação prolongada.

Abatacepte foi aprovado para uso em pacientes que não responderam aos esquemas terapêuticos tradicionais ou aos agentes anti-TNF. Também é de aplicação endovenosa na dose de 500 mg a 1.000 mg de acordo com o peso. As três primeiras infusões devem ser com intervalos de 15 dias, a seguir, mensalmente.

Os dois agentes foram aprovados há pouco tempo para uso na AR e, portanto, aguarda-se a melhor definição de seu espectro de efeitos adversos. Apesar de que, teoricamente, não interferem com a defesa para infecções granulomatosas, como a tuberculose, a pesquisa de formas latentes ainda é recomendada. Infecções constituem o efeito adverso mais comum. Em termos de eficácia e progressão radiográfica, seu perfil seria similar ao dos outros agentes biológicos^{29,30}.

A inibição de IL-1, com o emprego do antagonista do receptor de IL-1 (anakinra, KINERET®) na prática clínica apresentou resultados inferiores aos observados durante os estudos controlados e não deverá ser aprovado no Brasil. O inibidor de IL-6 (tocilizumabe – Actemra®) está em fase final de estudos, com desempenho muito promissor. Testes terapêuticos têm demonstrado uma boa resposta clínica, com alguma preocupação em relação a efeitos colaterais hematológicos, hepáticos e relacionados ao metabolismo de lipídeos. Outros produtos estão em diferentes fases de desenvolvimento, incluindo outros inibidores de IL-1 (anticorpo anti-IL-1beta) e TNF (mais um anticorpo monoclonal e um anti-TNF peglado, ou seja, o fragmento FabL conjugado a polietilenoglicol), depletors (anti-CD22) ou bloqueadores de linfócitos B, inibidores da ativação do osteoclasto, inibidores da sinalização intracelular ou das vias de transdução de sinal (inibidor de Jak3)²⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gomisiewicz M, Moreland LW. Rheumatoid Arthritis in Clinical Care. In: Rheumatic Diseases. Robbins L ACR (ed). Atlanta: Georgia, 14:89, 2001.
- Laurindo IMM. Artrite Reumatóide in Tratado de Clínica Médica. Editor Antonio Carlos Lopes São Paulo: Editora Roca Ltda. seção 9, 111:1580-95, 2006.
- Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed., International edition, 1998.
- Choy EHS, Panayi G. Mechanisms of disease: cytokine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med, 344:907-16.3, 2001.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 31:315-24, 1988.
- ACR Clinical Guidelines Committee. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 39:713-22, 1996.
- Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, Trang L. Patients with Rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. J Rheumatol, 22:2208-13, 1995.
- Emery P. The optimal management of early rheumatoid disease: The key to prevent disability. Br J Rheumatol, 33:765-8, 1994.
- Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying anti-rheumatic drug-based strategies. Arthritis Rheum, 39:616-22, 1996.
- Goronsky JJ, Weyand C. Rheumatoid Arthritis: a Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Primer of the Rheumatic Diseases. Klippel KJH (ed.) ACR Atlanta:Georgia, 9:209-17, 2001.
- Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcomes. In: Rheumatoid Arthritis. Sem Arthritis Rheum, 21:2-15, 1992.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid Arthritis Cell, 85:307-10, 1996.
- Harris Jr ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med, 322:1277-89, 1990.
- Mello SBV, Laurindo IMM. A resposta inflamatória. In: Reumatologia para o Clínico. Yoshinari NH, Bonfá ESDO. 1^a ed, São Paulo: Roca, pp. 1-9, 2000.
- Harrison BJ, Symmons DPM, Brennan P, Bankhead CR, Barret EM, Scott DGI, Silman AJ. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. J Rheumatol, 23:1326-31, 1996.
- Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 36:225-228, 1997.
- Fuchs AH, Kaye JJ, Callahan FL, Nance PE, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol, 16:585-91, 1989.
- van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis: towards development of a decision support system. J. Rheumatol, 24:20-7, 1997.
- Choen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N et al. Two-Year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis Rheum, 44:1984-92, 2001.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff et al. (RAIN). Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 46:1164-70, 2002.
- Smolen JS, Graninger WB, Emery P. Leflunomide, a new disease-modifying anti-rheumatic drug and the never ending rheumatoid arthritis story. Rheumatol, 39:689-99, 2000.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and Safety of Leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet, 353(9149):259-66, 1999.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software, 2000.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Van der Heide A, Jacobs JWG, Bijlsma JWG, Heurkens AHM, Van Booma-Frankfort C, Van der Veen MJ et al. The effectiveness of Early Treatment with "Second-line" antirheumatic drugs. Ann Intern Med, 124:699-707, 1996.
- Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell R. Cyclosporin for Rheumatoid Arthritis. In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
- Fox RI, Hermman ML, Frangou CG et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. Clin Immunol, 93:198-208, 1999.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet, 370: 1861-74, 2007.
- Bértolo MB, Brenol CV, Shainberg CG et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol, 47:3-11, 2007.
- Mangini C, Melo FAF. Artrite Reumatóide, Terapia Imunossupressora e Tuberculose. Rev Bras Reumatol, 43:XI (editorial), 2003.