



### Artrite Reumatóide – Uma Revisão

Daniela Masin, Soraya Nunes de Moraes\*\*, Selma Rodrigues de Castilho\*

\*Coordenadora do CEATRIM

\*\*Estagiárias do CEATRIM - Alunas do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal Fluminense

## Introdução

A **Artrite Reumatóide** ou artrite atrófica (AR), geralmente uma doença crônica, é considerada autoimune e caracterizada especialmente por dor, enrijecimento, inflamação, inchaço e algumas vezes destruição das juntas<sup>1</sup>. A etiologia da doença é desconhecida, mas de conotação multifatorial, onde o organismo perde a capacidade de distinção entre o tecido sinovial e o tecido estranho. Alguns fatores estão envolvidos na patogenia da AR: fatores ambientais (bactérias, vírus, marcadores genéticos, como o HLA-DR4, um leucócito humano), O Fator Alfa da Necrose Tumoral (TNF-a), Interleucina-1 (IL-1), IL-6. F e fatores de crescimento propagam o processo inflamatório, portanto agentes que alteram estas citocinas são promissores na redução da dor e da deformidade<sup>1</sup>.

A característica fisiopatológica é a inflamação do tecido que se espalha pela membrana sinovial e invade o espaço da articulação, levando a anquilose fibrosa. Há produção de enzimas proteolíticas, em decorrência de uma estimulação das citocinas, degradando a cartilagem, sendo que as mesmas citocinas ativam os osteoclastos, acarretando em desmineralização do osso<sup>4</sup>.

## Manifestações Clínicas<sup>5</sup>

O estágio inicial da doença inclui sintomas como mal-estar e anorexia, acompanhados por articulações simetricamente edemaciadas e sensíveis. A dor nas articulações é comum e agravada pela realização de movimentos. As articulações metacarpofalangeanas (MCP) e as interfalangeanas proximais (PIP) e as metatarsofalangeanas (MTP) são primeiramente afetadas pela AR. Outras áreas afetadas pela AR incluem a coluna, ombro, tornozelo e quadril<sup>4,5</sup>.

## Diagnóstico e Avaliação Clínica

Exames físicos, laboratoriais e radiográficos são requeridos para a comprovação da atividade da doença.

### Exames físicos<sup>5</sup>

Segundo Coimbra<sup>2</sup>, o Colégio Americano de Reumatologia classifica como portador o paciente que apresentar ao menos quatro dos seguintes sintomas, sendo que os quatro primeiros devem ter estado presentes por um período mínimo de 6 semanas:

*Rigidez pela manhã* por um período maior ou igual a 30 minutos – geralmente durante uma hora;

*Artrite em três ou mais áreas articulares* – pelo menos três áreas de articulações com edema de partes moles;

*Artrite de articulações das mãos* – edema em MCP, PIP ou do quadril;

*Artrite simétrica* – envolvimento simultâneo das mesmas áreas de articulações em ambos os lados do corpo;

*Nódulos reumatóides* – nódulos subcutâneos observáveis sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras;

*Fator reumatóide sérico elevado*

*Mudanças radiológicas características*

## Avaliação Laboratorial<sup>4</sup>

O *Fator Reumatóide* é encontrado em mais de 60% dos pacientes com AR. Os fatores mais comumente encontrados são IgG e IgM, sendo que o IgA não deixa de ser um bom indicador.

A *Taxa de Sedimentação Eritrocitária (ESR)* e a *Proteína C-reativa (CRP)* são marcadores de inflamação e podem ajudar na indicação da atividade da doença, pois geralmente encontram-se elevados em pacientes com AR.

A anemia é uma característica comum da AR, portanto deve ser obtida *Contagem Total de Sangue* regularmente. A anemia associada com a doença tende a ser hipocrômica em 50%-100% dos casos, e uma leucitose branda é evidente em 25% dos casos;

O *Teste de Anticorpo Antinuclear* é positivo em 15% dos pacientes com AR.

## Exame Radiológico<sup>4</sup>

O acompanhamento radiológico das articulações comprometidas é importante para comprovação do dano estrutural. A radiografia é uma boa indicadora da extensão da erosão do osso e da perda de cartilagem.

## Parâmetros de mau prognóstico<sup>4</sup>

- Início da doença em idade precoce;
- Altos títulos de fator reumatóide sérico;
- Velocidade de hemossedimentação e/ou Proteína C reativa persistentemente elevadas
- Artrite em mais de 20 articulações;
- Comprometimento extra-articular: presença de nódulos reumatóides, Síndrome de Sjögren,

episclerite e/ou esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty.

## **Tratamento** <sup>4,5</sup>

Os objetivos do tratamento da AR são:

- Impedir e controlar o dano na articulação,
- Evitar perda da função,
- Diminuição da dor,
- evitar ou minimizar os efeitos adversos do tratamento
- Manter a qualidade de vida do paciente utilizando medidas farmacológicas e não farmacológicas para otimizar a terapia.

## **Tratamento Não Farmacológico**

A realização de fisioterapia, terapia ocupacional e participação em grupos de apoio à artrite podem manter as atividades diárias dos pacientes, assim como bem-estar.

## **Tratamento Farmacológico** <sup>4</sup>

Na terapia da AR são empregados dois grupos de medicamentos, os destinados ao alívio sintomático e os que se destinam à modificação da evolução da doença.

### **Medicamentos para o alívio sintomático**

#### *Analgésicos, AINES e Inibidores seletivos da COX-2*

Diminuem a dor na articulação e o edema, mas não alteram o curso da doença ou evitam a destruição da articulação. Os principais são encontrados na Tabela 1.

#### *Corticosteróides*

Os corticosteróides também não interrompem a progressão da doença<sup>3</sup>, e são usados como adjuvantes quando em baixas doses sistêmicas (via oral ou parenteral) e/ou intraarticular, podem ajudar por apresentarem excelente atividade antiinflamatória e imunossupressão. Devido aos efeitos adversos, pacientes recebendo tratamento com corticosteróides podem manifestar osteoporose secundária à AR, portanto deve-se utilizar a menor dose efetiva.

#### **Drogas modificadoras do Curso da Doença (DMCD)**

O objetivo destas drogas é reduzir ou evitar o dano da articulação, preservando sua função; o Colégio Americano de Reumatologia recomenda que a terapia com DMCD seja iniciada por volta do terceiro mês de tratamento, mesmo que haja um bom controle com AINES. O início da ação para a maioria destes agentes é prolongado; portanto, drogas com ação antiinflamatória são normalmente administradas conjuntamente até que o efeito terapêutico seja observado. Essa constitui uma “terapia de ponte”, onde corticosteróides são

administrados para aliviar os sintomas da doença enquanto não ocorre o início dos efeitos dos DMCD

O mecanismo de ação dessa classe ainda não está claramente definido; entretanto, sabe-se que agem em diferentes estágios na patogênese para controlar sintomas e modular a resposta imune. Observamos redução significativa dos marcadores inflamatórios (por exemplo ESR, CPR) decorrente da ação dos DMCD, mas não pelos AINES. Os principais agentes encontram-se na tabela 2. Apresentaremos à seguir uma visão mais aprofundada sobre os novos DMCD:

#### **Leflunomide**

Inibe a síntese da piridina e é indicada como monoterapia para a AR.

Hepatotoxicidade é associada com o seu uso, portanto devem ser realizados testes de função hepática mensais durante os primeiros 6 meses de tratamento, e depois desse período a cada 8 semanas. O uso concomitante com Metotrexato é contra indicado.

Pode ocorrer perda significativa de peso e imunossupressão com a terapia.

#### **Etanercept**

Liga-se ao TNF- $\alpha$  e - $\beta$ , inibindo a resposta inflamatória mediada pelas células imunes, e é indicado como monoterapia ou em combinação com metotrexato. São observados efeitos adversos como pancitopenia, sintomas similares ao do lúpus, parestesias, distúrbios de visão e locomoção, confusão mental e principalmente imunossupressão. A reativação dos sintomas de tuberculose latente também foi relatada.

#### **Infliximab**

Liga-se ao TNF- $\alpha$  e só é aprovado pelo FDA quando utilizado em associação com o metotrexato. Assim como o Etanercept, a imunossupressão e a tuberculose têm sido associadas ao seu uso. Pacientes recebendo terapia concomitante com outros imunossupressores devem ser cuidadosamente monitorados.

## **Terapia de associação**

As terapias associadas recomendadas pelo Consenso Brasileiro para o Tratamento de Artrite Reumatóide<sup>2</sup> encontram-se descritas no Quadro 1.

## **Tratamento Cirúrgico**

O tratamento Cirúrgico (por exemplo, liberação do túnel carpal, artoplastia total da articulação, fusão da articulação) deve ser considerado quando a dor é severa, a capacidade de movimento é perdida, ou a função da articulação tornou-se deficiente devido ao dano ocorrido nesta. Pacientes com bom estado funcional pré-operatório geralmente possuem uma taxa mais rápida de recuperação.

**Tabela 1 – Agentes Sintomáticos<sup>4</sup>**

<b>Agente</b>	<b>Dose Diária Inicial</b>	<b>Dose Diária Máxima</b>
<b>AINES</b>		
Aspirina	650 mg a cada 4 h	6000 mg
Diclofenaco	75 mg 2 vezes ao dia	200 mg
Ibuprofeno	400 mg 3 vezes ao dia	3200 mg
Naproxeno	500 mg 2 vezes ao dia	1250 mg
Sulindaco	150 mg 2 vezes ao dia	400 mg
Tolmetina	400 mg 3 vezes ao dia	1800 mg
<b>Inibidores da COX- 2</b>		
Celecoxib	100 mg 2 vezes ao dia	400 mg
Rofecoxib	25 mg por dia	50 mg
Valdecoxib	10 mg por dia	40 mg

Fonte: Shargel (2004)

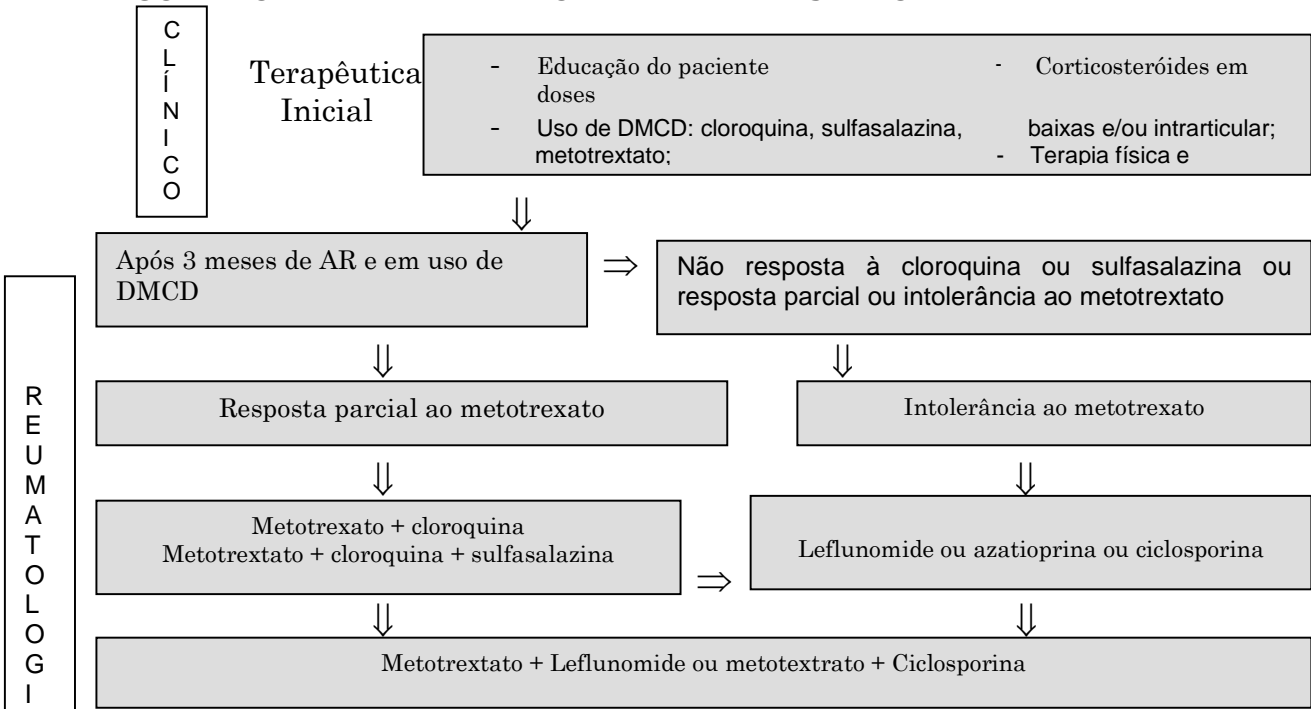
**Tabela 2 – DMCD<sup>4</sup>**

<b>Agentes</b>	<b>Início da Ação (meses)</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Efeitos Adversos</b>	<b>Algumas interações medicamentosas</b>
<b>DMCD mais comumente utilizados</b>				
Hidroxicloroquina	2-6	200-400 mg /dia	Náusea, dor de cabeça, toxicidade ocular, miopia	Cimetidina
Sulfassalazina	1-3	500 mg /dia, pode aumentar para um máximo de 3000mg /dia	Tontura, náusea, dor de cabeça, diarreia, rash, Função hepática anormal	MTX, anticoagulantes orais, digoxina, ácido fólico
Metotrexato (MTX)	1-2	5-20 mg/semana	Náusea, diarreia, úlcera bucal, rash, leucopenia, mielossupressão	Corticosteróides, ciclosporina, AINES
<b>DMCD menos frequentemente utilizados</b>				
Auranofina	4-6	3-6 mg/dia, pode aumentar para até 9 mg/dia	Coceira, rash, estomatite, conjutivite, proteinuria	Penicilamina, Hidrocloroquina, imunossupressores
Azatioprina	2-3	50-150 mg/dia	Calafrios, febre, náusea, vômitos, diarreia, leucopenia, trombocitopenia	Alopurinol
Ciclosporina	2-4	3-10 mg/Kg/dia	Hipertensão, dor de cabeça, parestesia, tremor, leucopenia	Inibidores do CYP 3 <sup>A</sup> 3/4, glicocorticóides, MTX, digoxina, alopurinol
Sais de Ouro (IM)	3-6	25-50 mg IM por 2-4 semanas	Coceira, rash, estomatite, conjutivite, proteinuria	Penicilamina
D-Penicilamina	3-4	250-750 mg/dia	Náusea, perda de paladar, artralgia, trombocitopenia	Ouro, antimaláricos, Imunossupressores, digoxina, ferro, zinco, antiácidos
<b>DMCD mais novos</b>				
Leflunomida	1-4	100 mg/dia VO por 3 dias ( inicialmente), então 20 mg/dia	Diarreia, infecção do trato respiratório, náusea, rash, hipertensão, alopecia	AINES, MTX
Etanercept	0,25-3	25 mg SC 2 vezes na semana	Dor de cabeça, reação no local da injeção, infecção do trato respiratório, dor abdominal, fraqueza	_____
Infliximab	0,25-4	3 mg/Kg IV nas semanas 0,2 e 6, e depois a cada 8 semanas	Dor de cabeça, fadiga, febre, náusea, infecção do trato respiratório, dor abdominal	

Fonte: Shargel (2004)

Quadro 1 – Algoritmo para Tratamento da Artrite Reumatóide<sup>2</sup>

**ALGORITMO PARA TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE**



- Pacientes sem respostas a pelo menos dois dos esquemas acima, incluindo metotrexato, considerar infliximab+metotrexato;  
 - Acometimento extra-articular, considerar corticóide e/ou ciclofosfamida via oral ou como pulsoterapia;  
 - Outras possibilidades em casos refratários: outros agentes biológicos, coluna de imunoabsorção.

Fonte: COIMBRA (2002)

**Referências Bibliográficas**

1- MedLine Plus Health Medical Dictionary <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/mplustdictionary.html>

2 - COIMBRA, I.B. et al. "Consenso Brasileiro para o Tratamento de Artrite reumatóide (Artrrose)" Revista Brasileira de Reumatologia, 42 (6) 2002.

3 - Hardman, J.G. et al. (editors) "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" McGraw-Hill Professional; 10th edition, 2001.

4 - Shargel, L. et al. "Comprehensive Pharmacy Review" Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition, 2004 pps.992-997.

5 - Rego, Patricia. "Proposta de Atenção Farmacêutica a Pacientes Artríticos". Monografia de Conclusão do Curso de Especialização em Farmácia Hospitalar da Universidade Federal Fluminense.

**Agradecimento**

As autoras agradecem aos alunos do curso de Farmácia da UFF Carlos José Miranda Victorio, Patrícia Helena Nunes, Letícia Baptista da Silva e Renata Arnoldi pelas valiosas contribuições.

**CEATRIM – Faculdade de Farmácia da UFF**

Rua Mário Vianna, 523 - Santa Rosa - Niterói - RJ.  
 Telefone: (21) 2629-9600 Fax: (21) 3602-0241

e-mail: [ceatrim@vm.uff.br](mailto:ceatrim@vm.uff.br)  
[www.uff.br/ceatrim](http://www.uff.br/ceatrim)

**Equipe**

**Docentes**

Selma Rodrigues de Castilho (Coordenadora)  
 Débora Omena Futuro  
 José Raphael Bokehi

**Bolsistas:**

Carlos José Miranda Victorio  
 Flávia Cardoso Soares  
 Wagner Decotte Vianna

**Estagiários:**

Daniela Masin  
 Jean Cláudio Sales Nominato  
 Soraya Nunes de Moraes