
ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

WIENS, Astrid¹; VENSON, Rafael²; CORRER, Cassyano Januário³; PONTAROLO, Roberto⁴

1 – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Paraná, email: astridwiens@hotmail.com

2 – Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Paraná

3 – Doutor em Medicina Interna; Professor do Departamento de Farmácia – Universidade Federal do Paraná

4 – Doutor em Bioquímica; Professor do Departamento de Farmácia – Universidade Federal do Paraná

RESUMO:

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que atinge cerca de 1% da população brasileira. Apesar da etiologia ainda desconhecida, sabe-se que há uma predisposição genética para desenvolver AR, relacionada aos genes HLA-DR4 e HLA-DRB1. A citocina TNF-alfa é de grande importância no processo inflamatório intra-articular, através da ativação de células inflamatórias, que juntamente com as citocinas levam à formação do pannus, tecido com alto potencial destrutivo das cartilagens e ossos das extremidades articulares. O diagnóstico da AR pode ser realizado pela associação de aspectos clínicos, radiológicos e laboratoriais. A atividade da doença pode ser avaliada durante o tratamento para acompanhar a evolução dos pacientes. Os tratamentos para a AR visam principalmente a redução do processo inflamatório das articulações. Anti-inflamatórios podem ser utilizados associados à drogas modificadoras do curso da doença, dentre elas metotrexato, leflunomida e sulfassalazina. Dentre essa classe encontram-se também as drogas biológicas, mais recentemente utilizadas para pacientes com AR moderada ou avançada.

PALAVRAS-CHAVE: artrite reumatóide; TNF-alfa; citocinas; tratamento.

ABSTRACT:

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects about 1% of the population. Although the etiology remains unknown, it is known that there is a genetic predisposition to develop RA, genes related to HLA-DR4 and HLA-DRB1. The cytokine TNF-alpha is of great importance in the joints inflammatory process, through the activation of inflammatory cells, together with cytokines that lead to the formation of pannus, tissue with high destructive potential of cartilage and bone joints of the extremities. The diagnosis of RA can be achieved by the association of clinical, radiological and laboratory aspects. Disease activity can be measured during treatment to monitor the patients' progress. The treatments for RA are mainly intended to reduce the joints inflammation. Anti-inflammatory can be used associated with disease-modifying antirheumatic drugs, which can alter the course of the disease, among them methotrexate, leflunomide and sulfasalazine. Among this group are also biologic drugs, most recently used for RA patients with moderate or advanced.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; TNF-alpha; cytokines; treatment.

1. INTRODUÇÃO

A AR é uma doença auto-imune caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem (BÉRTOLO et al., 2007). É a mais comum das doenças reumáticas auto-imunes (TEIXEIRA et al., 2007). Sua principal característica é uma sinovite inflamatória que envolve as articulações sinoviais, preferentemente as periféricas em uma forma

simétrica de distribuição e com um potencial deformante variável (SKARE, 1999). Em alguns casos pode atingir também os olhos (uveíte), pulmões (pneumonite), glândulas salivares e lacrimais (síndrome de Sjögren) e sistema nervoso periférico (neuropatias) (SILVA et al., 2003).

A sinóvia das articulações contém principalmente células do sistema monocítico-fagocitário com alta habilidade fagocitária e capacidade de secretar citocinas, assim como osteoclastos, microglia, macrófagos alveolares e células de Küpffer, e fibroblastos especializados que produzem ácido hialurônico e colágeno. Num processo inflamatório esses fibroblastos também secretam citocinas, proteases e outros mediadores inflamatórios. Além disso, uma ampla variedade de tipos de células, incluindo linfócitos T ativados, neutrófilos, queratinócitos, células mastocitárias e alguns tumores, podem sintetizar citocinas, como o TNF. O evento inicial da doença é o processo inflamatório iniciado na membrana sinovial com infiltrado e acúmulo de células inflamatórias, como linfócitos e macrófagos, predominantemente os linfócitos TCD4+, além do aumento do número de fibroblastos. Com o aumento das células T, há uma ativação dos fibroblastos sinoviais, resultando no aumento da regulação das citocinas inflamatórias e enzimas de degradação da matriz (MEINECKE et al., 2005; MÜHLEN, 2005).

A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam a formação do “pannus” (tecido sinovial proliferado), que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular, com destruição progressiva (BRENOL et al., 2007). A sinóvia aparece edematosa e forma vilosidades que fazem protuberâncias para dentro da cavidade articular, formando um aspecto “felpudo”. Na sinóvia normal existem duas a três camadas de células, mas na AR ela passa a ter de seis a dez ou até mais camadas, com alto potencial destrutivo, capaz de invadir cartilagem, osso subcondral, ligamentos e tendões. O estroma subsinóval, normalmente acelular, enche de várias células, principalmente linfócitos T e células produtoras de imunoglobulinas (SKARE, 1999).

Existe uma predisposição genética para a doença e para sua severidade, aparentemente relacionada aos genes HLA classe 2, o DR4 e HLA-DRB1. Além de ter um risco maior de desenvolver a AR, pacientes que possuem esses epítomos comuns tendem também a desenvolverem uma forma mais severa da doença, com manifestações extra-articulares (SKARE, 1999).

Recentemente tem sido demonstrado que o fumo é um importante fator de risco para desenvolver a AR em indivíduos com HLA-DR4 positivo. O cigarro promove a citrulinização de proteínas, formando assim neo-antígenos, o que pode ser ligado diretamente às respostas auto-antigênicas. Outros *loci* têm sido associados à doença, entre eles PTPN22 (proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22), PADI4 (peptidil arginina deiminase tipo IV) e CTLA4 (antígeno 4 de linfócito T citotóxico) (McINNES e SCHETT, 2007).

A associação de fatores genéticos com fatores ambientais (cigarro, microorganismos e estresse) ou fatores de risco (sexo feminino, histórico familiar ou idade avançada) aumenta as chances do indivíduo desenvolver AR.

A causa da AR é desconhecida, mas é bem possível que muitos agentes artritogênicos estimulem a resposta imune, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Esses agentes artritogênicos podem ser agentes infecciosos (como o vírus Epstein

Barr, cujos anticorpos estão presentes em 80% dos pacientes com AR), proteínas do tecido conjuntivo ou imunoglobulinas alteradas (SKARE, 1999).

CITOCINAS NA ARTRITE REUMATÓIDE

As citocinas são mensageiros protéicos que transportam informações entre e para células através de moléculas que se ligam especificamente aos receptores da superfície das células. As citocinas são divididas em proinflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), o interferon-gama (IFN- γ), e as interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, e em citocinas anti-inflamatórias, como fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) e as interleucinas IL-4 e IL-10. As citocinas anti-inflamatórias (ou antagonistas das citocinas) neutralizam os efeitos das citocinas proinflamatórias, sendo um dos fatores que determina a extensão da inflamação na AR o balanço entre essas citocinas proinflamatórias e anti-inflamatórias, podendo levar a diferentes efeitos clínicos (SIVALINGAM et al., 2007).

A produção de citocinas, predominantemente as proinflamatórias, tem papel fundamental na iniciação e perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial. A resposta T auxiliar gera a produção de IFN- γ , que estimula a liberação do fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), interleucina beta (IL-1 β) e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais (BRENOL et al., 2007). TNF- α e IL-1 são encontrados em altos níveis no fluido sinovial em pacientes com AR, e ambos mediam destruição da cartilagem e dos ossos, através da indução da síntese e liberação de proteinases inflamatórias, prostaglandinas e óxido nítrico em uma variedade de tipos de células e inibindo a produção de componentes da matriz. Evidências sugerem que o TNF- α contribui para a inflamação nos tecidos (CARTERON, 2000; WONG et al., 2008). O dano articular provavelmente gera uma fonte rica de neo-antígenos para promover uma reação auto-imune adicional. Os macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, produzem citocinas que ativam outras citocinas, criando assim uma rede de citocinas proinflamatórias. Portanto, as citocinas na AR atuam principalmente através de três mecanismos: promovem auto-imunidade, mantém a inflamação sinovial crônica, e conduzem a destruição do tecido articular adjacente. Além disso, o ambiente articular torna-se extremamente hipóxico, sendo a angiogênese uma característica das articulações na AR (McINNES e SCHETT, 2007). Em indivíduos com AR, diversas citocinas proinflamatórias podem levar a doenças vasculares ou contribuir para a alteração da função de adipócitos, metabolismo dos lipídios, resistência a insulina e adquirir síndrome metabólica (McINNES e SCHETT, 2007).

Sivalingam e colaboradores verificaram níveis séricos de citocinas proinflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 e TNF- α) e receptores de TNF- α (p55 e p75) significativamente mais elevados em pacientes com AR se comparados ao grupo controle (Figura 2). No entanto, o nível de TGF- β era mais elevado no grupo controle. Isso pode ser explicado pelo fato do TGF- β exercer um efeito anti-inflamatório através da inibição da síntese das citocinas proinflamatórias. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quando comparados os níveis de IL-10 e IL-4 (ambas anti-inflamatórias). Além disso, os autores verificaram que o balanço entre citocinas proinflamatórias e anti-inflamatórias determinam a extensão da inflamação e

conseqüentemente dos efeitos clínicos (SIVALINGAM et al., 2007).

Apesar da identificação de mais de 100 diferentes tipos de citocinas e outros fatores envolvidos na patogênese da artrite reumatóide, o TNF- α continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação por meio da ativação dos osteoclastos (LEE e WEINBLATT, 2001; O'DELL, 2004; DIEPPE e LOHMANDER, 2005; SCOTT e KINGSLEY, 2006).

CÉLULAS T EM AR

As células T estão implicadas na patogênese da AR em virtude da associação genética com alelos MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classe II e com PTPN22, e pela detecção de alta quantidade de células T na sinóvia inflamada (McINNES e SCHETT, 2007).

As células T sinoviais podem ser ativadas através do receptor de células T (TCR), vias de co-estimulação e por estímulos de citocinas e receptores tipo Toll (TLR), que reconhecem componentes de diversos microorganismos (Figura 3). O meio sinovial contém interleucinas IL-12, IL-23 e IL-6, além do TGF- β , promovendo assim a diferenciação das células T auxiliares TH1 e TH17. As células T regulatórias, embora presentes, não exibem atividade regulatória. Células T ativadas atuam na AR através da liberação de citocinas, para promover ativação de leucócitos e células mesenquimais, através da contribuição com as células B e através da atividade citotóxica das células CD8 efectoras. Além disso, ativam macrófagos, fibroblastos e células endoteliais através de contato direto (McINNES e SCHETT, 2007; LEE e WEINBLATT, 2001).

MECANISMO DE DESTRUIÇÃO DAS CARTILAGENS E OSSOS NA AR

As principais células a causarem danos na articulação são os osteoclastos e os fibroblastos sinoviais (FS), embora outros tipos de células também contribuam para a destruição da cartilagem e dos ossos, como neutrófilos e condrócitos. Entretanto, os FS também regulam outros processos nas articulações em AR, incluindo propagação da inflamação, manutenção da estrutura do pannus e regulação de outros tipos de células (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

Os FS têm papel importante na embriogênese e na maturação do funcionamento das articulações. Durante o desenvolvimento, o FS forma o principal elemento do tecido novo das articulações, que em resposta ao ácido hialurônico e a outros sinais, inicia a definição do espaço da articulação (Figura 4). Portanto, o FS é responsável pela produção de colágeno e outras moléculas que formam e mantêm a estrutura do tecido conjuntivo. Os FS são também os maiores secretores de ácido hialurônico e outras moléculas para o espaço das articulações, provendo lubrificação na superfície das articulações, assim como sinalizando funções para o tecido das articulações. Os FS podem também secretar enzimas, como as metaloproteinases de matriz (MMP), que têm a capacidade de digerir o tecido conjuntivo e auxiliam na manutenção e flexibilidade da estrutura da cápsula da articulação (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

Na AR, entretanto, o FS é hiperplásico e invasivo, se assemelhando a um tumor,

com comportamento invasivo sobre ossos e cartilagens. No entanto, ao contrário de um tumor, esse processo não é autônomo, mas sim responde a uma gama de sinais inflamatórios, incluindo citocinas pró-inflamatórias (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

Outra característica importante dos FS é sua capacidade de produzir uma série de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, fatores de crescimento e mediadores lipídicos da inflamação. Esses mediadores exercem ação sobre vários tipos de células, incluindo linfócitos, neutrófilos, células endoteliais e osteoclastos, e também levam a uma série de efeitos na articulação, incluindo angiogênese, inflamação e erosão óssea (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007; O'DELL, 2004).

A alta produção de fatores de crescimento pode levar a neoangiogênese. Uma série de produtos formados pelos FS, incluindo IL-8, IL-16 e o ligante receptor ativador para fator nuclear Kb (RANK) são potentes atratores químicos atraindo várias células inflamatórias da corrente sanguínea para as articulações. Esses atratores químicos, juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-11, IL-15, ligante do RANK, PGE2, tornam a vasculatura mais permeável e aderente para células inflamatórias. Destes mediadores, um dos mais importantes na destruição da articulação é o ligante do RANK, que tem a capacidade de recrutar monócitos e conduzir sua diferenciação em osteoclastos ativos, que podem interagir com o osso e corrompê-lo (McINNES e SCHETT, 2007).

Os FS são os principais responsáveis pela destruição da cartilagem na AR, através principalmente, da secreção de metaloproteinases de matriz, enzimas que realizam a digestão de componentes do tecido conjuntivo. A mais importante na AR é a metaloproteinase 1 (MMP-1), pois sua produção é aumentada em resposta ao estímulo de citocinas (inclusive TNF- α e IL-1 α) e por ser a única MMP com capacidade de digerir colágeno tipo II, o principal colágeno das cartilagens (McINNES e SCHETT, 2007; SCOTT e KINGSLEY, 2006).

Inflamação e erosão óssea estão intimamente ligadas. Processos fisiológicos normais asseguram o balanço entre formação e reabsorção óssea para manter a homeostase esquelética. Na AR esse equilíbrio é perturbado a favor da reabsorção óssea, que depende dos osteoclastos (Figura 5). Os osteoclastos entre o tecido sinovial e o osso articular induzem reabsorção óssea, o que permite a invasão de células na membrana sinovial e resulta na formação do pannus. Esse processo depende no fluxo de precursores de osteoclastos para a membrana sinovial inflamada e sua diferenciação em osteoclastos maduros. Sua ativação metabólica para reabsorção óssea requer interação com células mesenquimais e linfócitos. Essas interações são controladas por citocinas (McINNES e SCHETT, 2007; BRENOL et al., 2007).

O fator estimulador de macrófagos (M-CSF) e o ligante de RANK (RANKL) são essenciais para a diferenciação dos osteoclastos, e a ausência de uma dessas moléculas é suficiente para bloquear a formação completa do osteoclasto. M-CSF é expressa por células mesenquimais sinoviais e em menor quantidade pelas células T. TNF induz a produção de M-CSF pelas células do líquido sinovial. O M-CSF se liga ao seu receptor nos monócitos, induzindo a diferenciação precoce dos osteoclastos. (McINNES e SCHETT, 2007; LEE e WEINBLATT, 2001)

RANKL é expresso por células mesenquimais, como FS e células T sinoviais ativadas. A expressão de RANKL é regulada por citocinas inflamatórias, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-17. O RANKL induz a diferenciação final dos osteoclastos e sua atividade de reabsorção óssea (McINNES e SCHETT, 2007).

CLÍNICA DA AR

A AR acomete principalmente as articulações sinoviais periféricas como dedos e punhos, mas pode também comprometer os joelhos e articulações proximais. Na maioria dos casos a doença acomete inicialmente as articulações dos dedos seguida, em ordem de frequência, pelas articulações metatarsofalangianas e articulações dos tornozelos, punhos, joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Entretanto, a doença pode acometer também articulações como a temporomandibular, as articulações sinoviais da coluna e ocasionalmente a laringe. As articulações afetadas apresentam-se edemaciadas, dolorosas e quentes, freqüentemente com vermelhidão da pele sobrejacente. Na doença crônica de longa duração a cartilagem articular pode estar amplamente destruída e substituída por um pannus fibroso; o osso subjacente apresenta erosões osteolíticas e a sinóvia na cápsula sinovial apresenta-se espessada e cronicamente inflamada. A perda da superfície articular pode levar ao desenvolvimento de alterações osteoartriticas secundárias, particularmente nas articulações que sustentam peso como os joelhos (STEVENS e LOWE, 1998).

De uma forma geral podem ocorrer três tipos de evolução em pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico ocorre em cerca de 20% dos pacientes com AR, e tem um curso autolimitado de dor e rigidez articular que desaparece dentro de um ano com pouca ou nenhuma medicação. O tipo II ou padrão policíclico é o mais comum e ocorre em cerca de 70% dos pacientes. Tem um curso intermitente com períodos de crise inflamatória e períodos de remissão clínica. O tipo III ou padrão progressivo ocorre em cerca de 10% dos pacientes, e se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão, com rápida destruição articular se não tratado a tempo (SILVA et al., 2003).

A osteoporose acomete de 30 a 50% dos pacientes com AR, tendo como consequência um aumento importante do número de fraturas. Os fatores relacionados com a maior incidência de osteoporose nos pacientes com AR incluem a atividade inflamatória persistente da patologia, causando uma maior reabsorção óssea secundariamente aos efeitos das citocinas proinflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α , presentes em maior quantidade nestes pacientes (PEREIRA e PEREIRA, 2004).

Cerca de 20 a 30% dos pacientes com AR possuem comprometimento extra-articular, apresentando nódulos reumatóides, localizados preferencialmente em superfícies extensoras dos braços e cotovelos, mas também podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, inclusive no pulmão e nos olhos (SATO e CICONELLI, 2000).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR é realizado por meio de associação de manifestações

clínicas, radiológicas e laboratoriais. (BRENOL et al., 2007) Embora várias articulações possam ser acometidas, os sinais da inflamação são mais freqüentes na segunda e na terceira articulação metafalangeanas, as interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas, punhos, joelhos, cotovelos e ombros. Também pode acometer a articulação temporo-mandibular, sendo muitas vezes confundida com dor de ouvido ou dor na arcada dentária. O quadro 1 mostra a distribuição articular por freqüência de envolvimento na AR. É importante verificar a presença de rigidez matinal e dificuldade de abrir e fechar as mãos ao acordar (SILVA et al., 2003).

QUADRO 1 - Distribuição articular em pacientes com AR (SILVA et al., 2003)

Articulação	% de pacientes
Metacarpo falangeanas	91
Interfalangeanas proximais	91
Punhos	78
Joelhos	65
Ombros	50
Tornozelos	43
Pés	38
Cotovelos	38
Quadris	17
Temporo-mandibular	8
Coluna cervical	4
Esternoclavicular	2

A inflamação persistente pode lesar a articulação, levando à deformidade e limitação funcional. Os dedos das mãos em “botoeira” ou “pescoço de cisne” são característicos em indivíduos com AR (SILVA et al., 2003).

As alterações radiológicas são mínimas ou até inexistentes no início da doença. Pode ser notado aumento de partes moles ao lado das articulações, além de osteopenia periarticular. A destruição da cartilagem que pode ocorrer com a progressão da doença, pode ser visualizada radiologicamente como estreitamento do espaço articular e erosão. (Figura 6) As principais alterações radiográficas incluem: aumento de partes moles, osteopenia, periepifisária, diminuição do espaço articular, erosões marginais, cistos subcondrais e deformidades articulares (SATO e CICONELLI, 2000).

O hemograma apresenta uma anemia normocrômica e normocítica. Eosinofilia e plaquetose também podem ser encontradas. A velocidade de hemossedimentação (VHS), as proteínas de fase aguda como proteína C reativa (PCR), a 1-glicoproteína, as gamaglobulinas e o fibrinogênio geralmente estão elevados (SATO e CICONELLI, 2000).

O fator reumatóide (FR) pode ser utilizado para o diagnóstico da AR (sensibilidade de 60 a 80%), mas tem baixa especificidade, podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e indivíduos idosos. Já o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), possui sensibilidade semelhante à do FR (80%) e alta especificidade (95%), e pode ser solicitado nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos de

FR negativo (SILVA et al., 2003; BÉRTOLO et al., 2007).

A orientação para o diagnóstico da AR é baseada nos critérios:

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 Reumatóide;
6. Fator reumatóide sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos critérios são necessários para classificar um paciente com tendo AR. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes no mínimo por seis semanas (ARNETT et al., 1988).

No entanto, na prática clínica existem limitações para estes critérios, pois as respostas podem ser “sim” ou “não”, sendo difícil de mensurar e fornecer resultados em uma escala contínua refletindo a atividade atual da doença (ALETAKHA e SMOLEN, 2008).

É importante ressaltar que fatores de pior prognóstico incluem início precoce com sinovite intensa e limitação funcional, erosões articulares, manifestações extra-articulares, níveis séricos altos das provas de atividade inflamatória, positividade do FR, resultados numéricos altos em questionários de qualidade de vida e história familiar de AR incapacitante (SILVA et al., 2003).

AValiação DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Recomenda-se a avaliação da atividade da doença preferencialmente dentro do período de dois meses até a obtenção de um estado de remissão da doença ou baixa atividade. Reavaliações subseqüentes ficam a critério do médico, com intervalos de cerca de três meses. Para avaliar a progressão da doença, exames radiográficos devem ser repetidos anualmente (BÉRTOLO et al., 2007).

Sugere-se utilizar um dos índices compostos de atividade da doença (ICADs) para avaliação da atividade da doença, índice simplificado de atividade de doença (SDAI), índice clínico de atividade de doença (CDAI), índice de atividade de doença (DAS) ou índice de atividade de doença – 28 articulações (DAS 28) (BÉRTOLO et al., 2007).

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma de seus componentes, de acordo com o quadro 2. Ao invés de empregar a VHS (mais sujeita a alterações não relacionadas à inflamação), emprega a PCR como parâmetro de avaliação de inflamação (PINHEIRO, 2007). O cálculo do índice CDAI é feito da mesma forma, com a diferença de não utilizar parâmetro laboratorial para o cálculo. Dessa forma pode ser calculado em tempo real (PINHEIRO, 2007).

O DAS 28 utiliza apenas 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos,

metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e ao invés do IAR utiliza o número de articulações dolorosas dentre essas 28, sem ponderar a intensidade da dor.

O *American College of Rheumatology* estabeleceu os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 para avaliação da atividade da doença, que são mundialmente utilizados. Diz-se que um paciente atingiu o ACR20 quando há uma melhora de:

- 20% do edema nas articulações;
- 20% da dor nas articulações;
- Melhora de 20% em três dos cinco critérios:
 - Avaliação global da dor pelo paciente;
 - Avaliação global pelo paciente da atividade da doença;
 - Avaliação global pelo médico da atividade da doença;
 - Avaliação pelo paciente da função física (HAQ);
 - Valores de PCR.

Essa comparação é realizada de acordo com a melhora a partir dos valores basais. O mesmo acontece para o ACR50 e para o ACR70, indicando que houve uma melhora de 50 ou 70% respectivamente para os critérios citados (FELSON et al., 1995).

TRATAMENTOS

O tratamento não-medicamentoso consiste em fisioterapia e terapia ocupacional. A fisioterapia é fundamental em toda a fase da doença, para corrigir a perda ou limitação do movimento articular, atrofia ou fraqueza muscular e instabilidade e desalinhamento. Atividade aeróbica, exercícios físicos, alongamentos e relaxamento são importantes e auxiliam na proteção articular, através do fortalecimento da musculatura periarticular (SATO e CICONELLI, 2000; BÉRTOLO *et al.*, 2007; BRENOL *et al.*, 2007).

A terapia medicamentosa para artrite reumatóide visa reduzir o processo inflamatório nas articulações. Desde 1899 quando a artrite era tratada com altas doses de salicilatos, novos medicamentos foram introduzidos na prática médica a fim de aumentar o êxito do tratamento (MCINNES e SCHETT, 2007; WEISSMANN, 2006).

Nos últimos anos, pode-se dizer que a terapêutica da AR depende principalmente de três aspectos: a precocidade do diagnóstico, o controle da atividade inflamatória e o início imediato do uso de drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCDs) (PINHEIRO, 2007). Os tratamentos da AR têm como objetivos aliviar a dor, manter ou melhorar a capacidade funcional, prevenir as incapacidades, adaptar o paciente ao meio e melhorar sua qualidade de vida (SATO e CICONELLI, 2000).

O consenso brasileiro para o tratamento da artrite reumatóide indica um esquema de tratamento, a partir de estabelecido o diagnóstico da doença. A terapêutica inicial envolve educação do paciente, terapia física e ocupacional, AINEs para controle da dor e inflamação, corticosteróides (CEs) em doses baixas e/ou intra-articular e o uso de uma DMCD, como por exemplo cloroquina, sulfasalazina ou metotrexato (MTX). Após três meses, se houver falta de resposta ou resposta parcial à DMCD, deve-se associar MTX à cloroquina, sulfasalazina ou ambos. Se não houver resposta após três meses, deve-se associar o MTX à leflunomida ou à ciclosporina. Caso o paciente seja intolerante ao MTX, já no segundo passo deve-se administrar leflunomida ou azatioprina

ou ciclosporina. Se o paciente não apresentar resposta após pelo menos dois desses esquemas, considerar a terapia com agentes anti-TNF (ADA, ETA ou INF) ou abatacepte. Na falta de resposta com agentes anti-TNF, utilizar rituximabe ou abatacepte (BÉRTOLO et al., 2007).

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

São utilizados para redução da dor e edema e melhora da função articular. Seu principal modo de ação é através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Leva a uma série de efeitos colaterais, como náusea, dor abdominal, sangramentos e úlceras do trato gastrointestinal. Os inibidores seletivos de COX-2, apesar do custo mais elevado, causam menos efeitos adversos. A escolha do AINEs deve ser realizada individualmente para cada paciente. É importante ressaltar que o tratamento com AINEs não altera o curso da doença (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003; BÉRTOLO *et al.*, 2007).

CORTICOSTERÓIDES (CES)

São potentes anti-inflamatórios. Devem ser utilizados em baixas doses e no menor tempo possível para evitar o aparecimento dos vários efeitos colaterais associados à terapêutica. São indicados nos casos em que os AINEs não sejam suficientes para aliviar os sintomas. Também podem ser utilizados em tratamento de curto prazo até que as DMCDs exerçam efeito, na sinovite intensa e na inflamação extra-articular. Seu mecanismo de ação inclui a inibição da enzima fosfolipase responsável pela geração do precursor das prostaglandinas, a supressão da imunidade humoral e celular e a alteração da distribuição e função dos leucócitos (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003).

Os CEs podem ser administrados por via oral, intramuscular, endovenosa ou intra-articular. As infiltrações locais são altamente eficazes no controle do processo inflamatório localizado, e podem ser feitas em articulações, bainhas de tendão e bursas. Mas devido ao risco de osteonecrose não devem ser repetidas mais do que três a quatro vezes ao ano. Um exemplo clássico de CE utilizado na AR é a prednisona (SILVA et al., 2003).

DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA (DMCDs)

São utilizadas para remissão ou controle do processo inflamatório, antes de haver alterações articulares irreversíveis. No entanto, podem não prevenir o dano articular. Como a destruição articular que leva à incapacidade funcional ocorre mais freqüentemente nos primeiros anos após o início da doença, a instituição precoce de DMCDs pode evitar a perda de função das articulações e a diminuição da qualidade de vida. A DMCD ideal combina alta capacidade de modificar a doença, poucos efeitos colaterais e grande aderência do paciente ao tratamento (SILVA et al., 2003).

A cloroquina é um antimalárico utilizado em AR por ser uma DMCD pouco agressiva. (SATO e CICONELLI, 2000) Seu mecanismo de ação inclui a elevação do

pH dos lisossomos alterando a função e liberação das proteases e inibição da capacidade de processamento do antígeno com conseqüente diminuição da resposta imune. Devido à sua baixa potência, geralmente é utilizada nos casos leves a moderados de AR. (SILVA et al., 2003).

O metotrexato é a droga mais utilizada no tratamento da AR e estudos demonstram sua capacidade de diminuir a evolução das alterações radiológicas da AR. Seu efeito pode ser observado após um mês de uso (SATO e CICONELLI, 2000). Trata-se de uma droga antimetabólita, que quando administrada em baixas dosagens interfere com a síntese *de novo* das purina/piridina, inibindo a ativação de células T e a função dos granulócitos (CAPORALI et al., 2008). Pode ser administrado por via oral ou intramuscular, e seu início de ação é de aproximadamente dois meses. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômito, diarreia, úlceras orais, leucopenia e ocasionalmente anemia megaloblástica. A médio e longo prazo pode levar à hepatotoxicidade. Outro efeito adverso grave é inflamação intersticial pulmonar, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes (SILVA et al., 2003).

A leflunomida é uma droga específica para AR, que inibe a síntese “de novo” da pirimidina, interrompendo a expansão clonal de linfócitos T, diminuindo a atividade inflamatória presente na membrana sinovial dos pacientes com AR. A leflunomida diminui significativamente a progressão da doença na avaliação radiológica. Seu início de ação pode ser notado já no primeiro mês do tratamento. (LI et al., 2004; CAPORALI et al., 2008).

Outras DMCDs também utilizadas no tratamento da AR são ciclofosfamida e azatioprina, com ação imunossupressora, sulfassalazina, com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, entre outras. (SILVA et al., 2003; BÉRTOLO et al., 2007).

A relação benefício-atividade dos diversos DMCDs demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR. Na presença de efeitos adversos ou não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX, recomenda-se a troca ou o uso de combinações de DMCDs. MTX com cloroquina, com sulfasalazina ou a associação de três drogas são as combinações mais utilizadas (BÉRTOLO et al., 2007).

Embora estes medicamentos controlem os sintomas em muitos pacientes, não param o processo de destruição articular que permanece como indicador da incapacidade futura. A utilização de AINES e glicocorticóides no tratamento para a artrite reumatóide é ineficaz na maioria dos casos, pois apenas controla os sintomas da artrite reumatóide aumentando significativamente o risco de progressão da doença, e sendo também responsável por efeitos adversos como lesão gástrica (AINES), aumento de risco cardiovascular (AINES seletivos para a enzima COX-2) e desenvolvimento de Síndrome de Cushing (glicocorticóides). Assim como os AINES e glicocorticóides, as DMCDs são pouco eficazes em muitos pacientes e a falta de adesão ao tratamento é freqüente devido aos efeitos adversos intensos produzidos por estes medicamentos (HANSEN, 1999).

Dessa forma, a procura por uma terapia eficaz e segura para o tratamento da AR é uma constante na academia e na indústria farmacêutica. Juntamente com entendimento do papel do TNF- α na patogênese da artrite reumatóide, o progresso de técnicas biotecnológicas permitiu o desenvolvimento de agentes biológicos como os

anticorpos monoclonais anti-TNF como uma nova estratégia terapêutica para o tratamento dessa doença inflamatória crônica (TANAKA, 2007; WALSH e MINNOCK, 2007; MCINNES e SCHETT, 2007).

AGENTES BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença após pelo menos dois esquemas com DMCDs (isoladamente ou em combinações) (BERTOLO et al., 2007). Nos últimos anos tem surgido evidência científica consistente do efeito das drogas biológicas, dentre elas o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe, no efetivo controle da artrite reumatóide, e muito promissoras no sentido de diminuir os fatores relacionados com o surgimento e a progressão da doença (SMOLEN e ALEHATA, 2007; TOUSSIROT e WENDLING, 2007). A utilização dessas anticitocinas está vinculada a uma rápida redução dos sintomas da doença como dor e rigidez articular, assim como a diminuição da limitação da função articular. A eficácia das anticitocinas pode ser verificada mesmo em pacientes não sensíveis aos fármacos modificadores da progressão da artrite reumatóide como a sulfassalazina e o metotrexato (SOLOMON, 2007). Desde a sua primeira licença para uso clínico, em 1998, os antagonistas TNF- α têm mostrado claramente benefícios em estudos randomizados e ensaios controlados (WONG et al., 2008).

Infliximabe é um anticorpo monoclonal humano-murínico que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do TNF- α , e não ao TNF- β . É composto por regiões constantes de imunoglobulina G1 (IgG1) kappa e regiões murínicas variáveis (TANG et al., 2008; WONG et al., 2008). A ligação do INF ao TNF- α de membrana pode mediar morte celular programada. Na AR é recomendado para redução de sinais e sintomas; diminuição da lesão nas articulações; e melhora da função física. É indicado que o tratamento seja feito juntamente com metotrexato. A dose recomendada é de 3mg/kg, via parenteral, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada quatro a oito semanas, dependendo da resposta do paciente. O início de ação pode ser observado no primeiro mês da terapêutica. Qualquer processo infeccioso deve ser eliminado antes da terapêutica com o infliximabe, sob risco de comprometimento da vida do paciente (SILVA et al., 2003).

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da IgG1 contendo apenas seqüências humanas de peptídeos, gerado através de clonagem repetitiva, sendo indistinguível da IgG1 humana. Ele se liga com alta afinidade ao TNF- α transmembrana, e não ao TNF- β impedindo assim a ligação do TNF- α aos seus receptores p55 e p75. Sua meia-vida é comparável à da IgG1 humana, cerca de duas semanas. Possui a capacidade de retardar a progressão radiológica em 42% dos pacientes após dois anos de tratamento. A dose recomendada para pacientes adultos é de 40mg via subcutânea, a cada 14 dias. O início da resposta é rápido, podendo ser verificado após uma semana de tratamento (DEN BROEDER *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2003; WONG *et al.*, 2008).

O etanercepte é um dímero de proteína quimérica obtido por engenharia genética pela fusão de dois domínios de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) com um domínio Fc da IgG1 humana. Através de inibição competitiva, os dois domínios p75 do ETA se ligam ao TNF- α e ao TNF- β , inibindo sua

ligação aos receptores de TNF na superfície celular, conseqüentemente a atividade pro – inflamatória do TNF- α é inibida. A dose recomendada é de 25 mg, duas vezes por semana (com 72-96 horas de intervalo), por via subcutânea, e o tempo do tratamento depende da resposta clínica do paciente. Seu início de ação é rápido, podendo ser observada resposta clínica no primeiro mês de tratamento (SILVA et al., 2003; TANG et al., 2008; WONG et al., 2008).

No Brasil ainda encontram-se disponíveis comercialmente o rituximabe e o abatacept (SILVA et al., 2003). As células B também têm papel fundamental na patogênese da AR, podendo atuar como células apresentadoras de antígenos secretando citocinas próinflamatórias, inclusive TNF- α , produzindo FR e ativando células T. As células T ativadas proliferam e exercem atividades próinflamatórias. O rituximabe é um anticorpo quimérico (camundongo/humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado nos linfócitos pré-B e nos linfócitos maduros. Após a ligação do anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. A ligação do rituximabe ao antígeno 20 dos linfócitos B leva a reações imunológicas que mediam a lise da célula B, através de três possíveis mecanismos: citotoxicidade complemento-dependente, citotoxicidade celular anticorpo-dependente e indução de apoptose. A dose recomendada é de duas infusões de 1000mg com intervalo de 15 dias. É recomendada sua associação com MTX (DE BANDT et al., 2005). Segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o rituximabe pode ser indicado para pacientes que tiveram falha terapêutica ao uso dos anti-TNF (BÉRTOLO et al., 2007).

O Abatacepte é uma proteína solúvel de fusão do domínio extracelular do CTLA4 (antígeno 4 do linfócito T citotóxico) de humanos com o fragmento da porção Fc da IgG1, que se liga à B7 (CD80/86) da APC mais fortemente que à CD28 das células T, impedindo assim o sinal o reconhecimento do antígeno pela célula T, impedindo sua ativação (KREMER et al., 2005).

Com tratamento utilizando anticitocinas, a remissão da doença é mais provável em pacientes na fase inicial da doença quando comparado à pacientes em um estágio mais avançado da doença (TANG et al., 2008).

Apesar dos benefícios dos imunobiológicos no tratamento da artrite reumatóide, estes possuem limitações como:

- efeitos secundários sistêmicos,
- reativação de infecções latentes,
- administração por via parenteral e em doses repetidas e
- alto custo.

Para otimização do tratamento, é necessária uma avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial, pois devido à natureza multifacetada da AR, os parâmetros laboratoriais ou clínicos, isoladamente, não são capazes de traduzir de forma satisfatória o nível de atividade inflamatória no momento (PINHEIRO, 2007).

A prescrição e utilização de uma droga anti-TNF, é uma importante decisão que tem grande impacto na redução dos sintomas da artrite reumatóide e conseqüentemente melhora na qualidade de vida para o paciente e que vem acompanhada com significativa elevação de custos para o sistema (HAN *et al.*, 2007).

REFERÊNCIAS:

ALETAHA, D. e SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v.21, n. 4, p.663-675, 2008.

ARNETT, F.C., *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.31, n. 3, p.315-24, 1988.

BÉRTOLO, M., *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 3, p.151-159, 2007.

BRENOL, C., *et al.* Artrite reumatóide e aterosclerose. **Revista da associação médica brasileira**, v.53, n. 5, 2007.

CAPORALI, R., *et al.* DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v.IN Press, n. 2008.

CARTERON, N.L. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. **Mol Med Today**, v.6, n. 8, p.315-23, 2000.

DE BANDT, M., *et al.* Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. **Arthritis Res Ther**, v.7, n. 3, p.R545-51, 2005.

DEN BROEDER, A., *et al.* A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.29, n. 11, p.2288-98, 2002.

DIEPPE, P.A. e LOHMANDER, L.S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. **Lancet**, v.365, n. 9463, p.965-73, 2005.

FELSON, D.T., *et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.38, n. 6, p.727-35, 1995.

GRAVALLESE, E.M. e GOLDRING, S.R. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v.10, n. p.2143-2151, 2000.

HAN, C., *et al.* The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. **Arthritis Res Ther**, v.9, n. 5, p.R103, 2007.

HANSEN, M., *et al.* A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. **Ann Rheum Dis**, v.58, p.713-18, 1999.

KREMER, J.M., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.52, n. 8, p.2263-71, 2005.

LEE, D.M. e WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v.358, n. p.903-911, 2001.

LI, E.K., *et al.* Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clin Ther**, v.26, n. 4, p.447-59, 2004.

McINNES, I.B. e SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immunol**, v.7, n. 6, p.429-42, 2007.

MEINECKE, I., *et al.* The role of synovial fibroblasts in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. **Curr Pharm Des**, v.11, n. 5, p.563-8, 2005.

MÜHLEN, C.A. Tratamento da artrite reumatóide com o uso de terapias anti-TNF: a ótica do paciente. **Revista brasileira de medicina**, v.62, n. 3, p.82-89, 2005.

O'DELL, J.R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v.350, n. 25, p.2591-602, 2004.

PEREIRA, I.A. e PEREIRA, R.M.R. Osteoporose e Erosões Ósseas Focais na Artrite Reumatóide: da Patogênese ao Tratamento. **Rev Bras Reumatol**, v.44, n. 5, p.347-54, 2004.

PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide - por que e como empregá-los. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 5, 2007.

SATO, E.I. e CICONELLI, R.M. Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.57, n. 12, 2000.

SCOTT, D.L. e KINGSLEY, G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v.355, n. 7, p.704-12, 2006.

SILVA, R.G., *et al.* Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.60, n. 8, p.554-577, 2003.

SIVALINGAM, S.P., *et al.* In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. **Ann Acad Med Singapore**, v.36, n. 2, p.96-9, 2007.

SKARE, T.L. **Reumatologia - Princípios e prática**. Rio de Janeiro, Guanabara e Koogan Ltda. 1999.

SMOLEN, J.S. e ALEHATA, D. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet**, v.370, n. 9602, p.1861-74, 2007.

SOLOMON, D.H. The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists. **J Manag Care Pharm**, v.13, n. 1 Suppl, p. S7-18, 2007.

STEVENS, A. e LOWE, J. **Patologia**. São Paulo, Times Mirror International Publishers Ltd. 1998.

TANAKA, Y. Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nippon Rinsho**, v.65, p.1179-1184, 2007.

TANG, B., *et al.* Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Ther**, v.30, n. 7, p.1375-84, 2008.

TEIXEIRA, R.C.d.A., *et al.* Marcadores de Ativação Endotelial e Auto-Anticorpos na Artrite Reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 6, p.411-417, 2007.

TOUSSIROT, E. e WENDLING, D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. **Expert Opin Pharmacother**, v.8, n.13, p. 2089-107, 2007.

WALSH, C.A. e MINNOCK, P. Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v.46, p.1148-52, 2007.

WEISSMANN, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Bull NYU Hosp Jt Dis**, v.64, n. 1-2, p.12-5, 2006.

WONG, M., *et al.* TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. **Clin Immunol**, v.126, n. 2, p.121-36, 2008.