



INFORMATIVO 01/2004 - CEATRIM

A artrite reumatóide foi o tema selecionado para este boletim, que traz uma pequena revisão da fisiopatologia e informações básicas sobre o tratamento.

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 juntas¹. 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 deformidade¹.

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 osso⁴.

Manifestações Clínicas⁵

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^{4,5}.

Diagnóstico e Avaliação Clínica

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

Exames físicos⁵

Segundo Coimbra², 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 Laboratorial⁴

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 leucocitose branda é evidente em 25% dos casos;

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

Exame Radiológico⁴

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 prognóstico⁴

- 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^{4,5}

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 Farmacológico⁴

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 doença³, 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- α e - β , 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- α 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 Reumatóide² 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 Sintomáticos⁴

Agente	Dose Diária Inicial	Dose Diária Máxima
AINES		
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
Inibidores da COX- 2		
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)

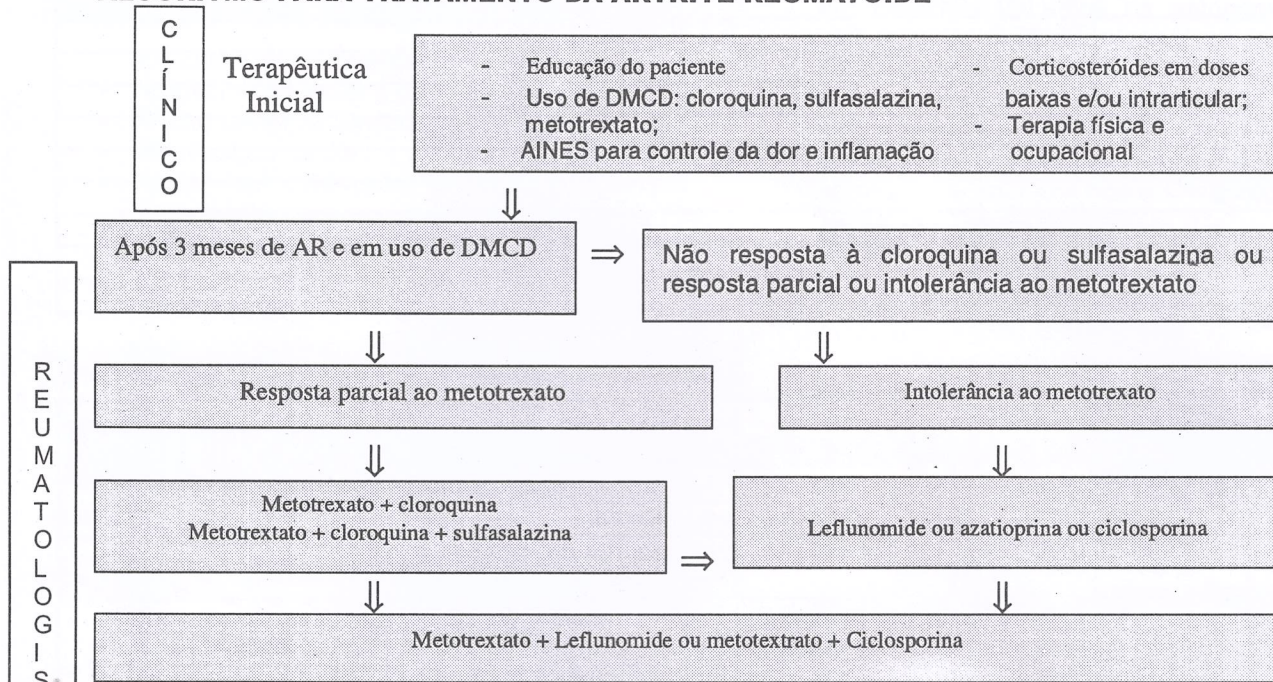
Tabela 2 – DMCD⁴

Agentes	Início da Ação (meses)	Dosagem	Efeitos Adversos	Algumas interações medicamentosas
DMCD mais comumente utilizados				
Hidroxicloroquina	2-6	200-400 mg /dia	Náusea, dor de cabeça, toxicidade ocular, miopatia	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
DMCD menos freqüentemente utilizados				
Auranofina	4-6	3-6 mg/dia, pode aumentar para até 9 mg/dia	Coceira, rash, estomatite, conjutivite, proteinúria	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 ^A 3/4, glicocorticóides, MTX, digoxina, alopurinol
Sais de Ouro (IM)	3-6	25-50 mg IM por 2-4 semanas	Coceira, rash, estomatite, conjutivite, proteinúria	Penicilamina
D-Penicilamina	3-4	250-750 mg/dia	Náusea, perda de paladar, artralgia, trombocitopenia	Ouro, antimaláricos, Imunossupressores, digoxina, ferro, zinco, antiácidos
DMCD mais novos				
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 Reumatóide²

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/plusdictionary.html>
- 2 - COIMBRA, I.B. et al. "Consenso Brasileiro para o Tratamento de Artrite reumatóide (Artrose)" 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
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