

# A Terapia Anti-TNF- $\alpha$ na Artrite Reumatóide

## The Anti-TNF- $\alpha$ Therapy in the Rheumatoid Arthritis

Lilian Resende Faleiro<sup>1</sup>; Lúcia Helena Resende Araújo<sup>1</sup>;  
Maurilio Antonio Varavallo<sup>2</sup>

### Resumo

A Artrite Reumatóide é uma doença crônica, sistêmica, autoimune, de etiologia desconhecida, que envolve predominantemente as articulações sinoviais, o que pode acarretar deformidade e destruição das mesmas. Com a progressão da doença, os pacientes com Artrite Reumatóide desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional, gerando um impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade. Embora a causa exata da Artrite Reumatóide permaneça desconhecida, estudos realizados ao longo das duas últimas décadas possibilitaram maior compreensão da patogenia desta doença. Este conhecimento vem permitindo o desenvolvimento de novas terapias usadas para tratar as formas mais graves da doença. O principal objetivo do tratamento é atingir a remissão, no entanto, quando este não for possível, espera-se a prevenção do dano articular e da perda da função e ainda redução da dor. As mais recentes estratégias para o tratamento da Artrite Reumatóide envolvem o diagnóstico precoce e o controle agressivo do processo inflamatório. O reconhecimento de citocinas pró-inflamatórias mais expressas como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 1 e IL6 possibilitou o surgimento de novas terapias dirigidas contra essas citocinas alvos. O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória que desempenha papel chave na resposta imune, na defesa contra microrganismos e no processo inflamatório. Agentes biológicos que inibem o TNF- $\alpha$  são considerados eficazes na redução da atividade e no retardamento do dano estrutural articular na Artrite Reumatóide, em especial nas formas refratárias aos tratamentos convencionais. Atualmente, estão disponíveis no mercado brasileiro, três agentes anti-TNF- $\alpha$ : infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Estes agentes são relativamente seguros para Artrite Reumatóide, mas podem, no entanto, apresentar complicações infecciosas graves, como a reativação da tuberculose latente. O alto custo dessas drogas, seu uso em nível hospitalar e o risco a infecções oportunistas permanecem como fatores limitantes para sua ampla utilização no tratamento da Artrite Reumatóide em nosso meio. Este estudo tem como objetivo destacar a importância do surgimento de novas terapias com intuito de atenuar a progressão da Artrite Reumatóide, bem como analisar risco-benefício oferecidos pelo respectivo tratamento e ainda avaliar viabilidade e custo do mesmo.

**Palavras-chave:** Artrite reumatóide. Terapia anti-TNF- $\alpha$ . Patogênese.

### Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic autoimmune disease of unknown etiology that involves predominantly synovial articulations, which can lead to deformity and destruction. With the progression of the disease, patients with Rheumatoid Arthritis develop inability to perform activities of daily living both as a professional, generating a significant economic impact for the patient and to society. Although the exact cause of rheumatoid arthritis remains unknown, studies conducted over the past two decades has enabled greater understanding of the pathogenesis of this disease. This knowledge has allowed the development of new therapies used to treat severe forms of the disease. The main goal of treatment is to

<sup>1</sup> Discentes do curso de Farmácia Generalista; ITPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos – Araguaína, TO.

<sup>2</sup> Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Londrina, mestre e doutor em Microbiologia Agrícola pela Universidade Federal de Viçosa, docente e pesquisador da Universidade Federal de Tocantins (UFT). E-mail: varavallo@uft.edu.br

achieve remission, however, when this can not be expected to prevent joint damage and loss of function and even reduce pain. The latest strategies for the treatment of Rheumatoid Arthritis involve the early diagnosis and aggressive control of inflammation. The recognition of pro-inflammatory cytokines expressed more as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin (IL) 1 and IL6 enabled developing new therapies directed against these cytokines targets. TNF- $\alpha$  is a proinflammatory cytokine that plays a key role in immune response, defense against microorganisms and the inflammatory process. Biological agents that inhibit TNF- $\alpha$  are considered effective in reducing activity and in the retardation of structural joint damage in rheumatoid arthritis, especially in forms refractory to conventional treatments. Currently, they are available in Brazil, three anti-TNF- $\alpha$ : infliximab, etanercept and adalimumab. These drugs are relatively safe for Rheumatoid Arthritis, but may, however, present serious infectious complications such as reactivation of latent tuberculosis. The high cost of these drugs, their use in hospital and the risk to opportunistic infections remain the limiting factors for its widespread use in the treatment of Rheumatoid Arthritis in our midst. This study aims at highlighting the importance of the emergence of new therapies in order to attenuate the progression of rheumatoid arthritis, and to analyze risk-benefit offered by their treatment and assess the feasibility and cost of the same.

**Key words:** Rheumatoid arthritis. Terapia anti-TNF- $\alpha$ . Pathogenesis.

## Introdução

Esta revisão pretende demonstrar o alto potencial destrutivo e incapacitante causado pela Artrite Reumatóide (AR) e ainda sua possível minimização através da terapia anti-TNF- $\alpha$ , uma vez que os novos conhecimentos científicos em relação à fisiopatologia e evolução clínica da AR proporcionaram uma visão mais abrangente no que se diz respeito às intervenções terapêuticas.

O tratamento efetivo da AR requer diagnóstico precoce e intervenção adequada na tentativa de impedir o dano articular irreversível. A progressão da doença pode levar à incapacidade funcional e conseqüente morbidade e mortalidade precoces. Os objetivos do tratamento são aliviar a dor, manter ou melhorar a capacidade funcional, prevenir as incapacidades, adaptar o paciente ao meio e melhorar sua qualidade de vida.

Os objetivos específicos têm como princípio o enfoque na terapia anti-TNF- $\alpha$ , sua efetividade na remissão e controle de sinais e sintomas causados pela AR. Por isso, propõem destacar a importância do surgimento de novas terapias com intuito de atenuar a progressão da AR, bem como analisar risco-benefício oferecidos pelo respectivo tratamento e, ainda, avaliar viabilidade e custo do mesmo.

A AR é uma doença inflamatória crônica autoimune, por isso, ao longo de sua progressão, apresenta alto potencial destrutivo e incapacitante (BERTOLO, 2008), e determina custos sociais e econômicos relevantes. No entanto, a terapia anti-TNF- $\alpha$  se apresenta como uma intervenção terapêutica eficaz no que se diz respeito ao controle efetivo da doença.

## Conceito

AAR é uma doença articular inflamatória crônica, autoimune, multifatorial e sistêmica, de etiologia desconhecida, que pode afetar principalmente as articulações, evoluindo freqüentemente com destruição e deformidade articular, muitas vezes tornando-se incapacitante (TORIGOE; LAURINDO, 2006; PLUM, 2009).

Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária quanto profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade (SILVA et al., 2003; BERTOLO et al., 2007; PEREIRA, 2007; GOMES; LIMA, 2008; SOUZA et al., 2008).

Trata-se de uma doença que ocorre no mundo inteiro e afeta todas as raças com prevalência em torno de 1% da população mundial. Ocorre mais

freqüentemente entre as idades de 30 a 50 anos, mas pode desenvolver-se na infância ou na velhice. É mais freqüente nas mulheres, na proporção de três mulheres para cada homem (SILVA et al., 2003; RADU, 2006; TORIGOE; LAURINDO, 2006; HALPERN; CIFALDI; KVIEN, 2008). Tem alto grau de morbidade e morte prematura, e constitui um problema de saúde importante em nosso meio (TORIGOE; LAURINDO, 2006; HALPERN; CIFALDI; KVIEN, 2008).

Envolve predominantemente as pequenas articulações que evoluem com erosão da cartilagem e do osso (BERTOLO et al., 2005; COLUCCI; CICONELLI, 2005). No entanto, podem ocorrer manifestações extra-articulares, como as cutâneas, oftalmológicas, cardíacas, pulmonares e neurológicas (COLUCCI; CICONELLI, 2005; SOUZA et al., 2008).

Por sua característica crônica e progressiva, tende a evoluir para deformidades articulares, com importante perda funcional em poucos anos, embora alguns pacientes possam apresentar remissões espontâneas (BERTOLO, 2008).

## Etiopatogenia

O fator que desencadeia o processo inflamatório sinovial da AR pode ser um antígeno que ainda não foi identificado. Este antígeno pode ser exógeno, endógeno ou combinação de ambos. Vários patógenos têm sido implicados no desencadeamento do processo autoimune dessa doença como *Mycoplasma*, *Clostridium*, *Proteus*, Retrovírus e o vírus Epstein-Barr. Entretanto, nenhum achado consistente afirma que estes microorganismos estejam diretamente relacionados com seu desenvolvimento (SILVA et al., 2003; CONSALTER; CICONELLE, 2005; PEREIRA, 2007; BERTOLO, 2008; GOMES; LIMA, 2008).

Os fatores genéticos são importantes na etiologia da AR, uma vez que se correlacionam com a gravidade da doença e seu fenótipo, e

possibilita o uso de marcadores genéticos como ferramentas prognósticas na AR. O sistema genético mais estudado é o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Em estudos iniciais, a AR mostrou associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) DR4 (CONSALTER; CICONELLI, 2005; GOMES; LIMA, 2008). Esses epítomos compartilhados aparecem com maior freqüência em pacientes com AR do que na população em geral, nos diferentes grupos étnicos estudados (BERTOLO, 2008).

Um antígeno “artritogênico”, que pode ser tanto um antígeno endógeno como uma proteína viral, pode desencadear a AR. O MHC de classe II promove a apresentação de peptídeos antigênicos para as células T CD4<sup>+</sup> e em indivíduos pré-dispostos, a resposta do organismo a esses antígenos promoveria uma resposta autoimune mediada por células T. Mesmo sem a persistência da exposição ao antígeno, os linfócitos T continuariam a responder aos antígenos próprios, perpetuando o processo inflamatório (BERTOLO, 2008; GOMES; LIMA, 2008).

Os alelos associados a doença incluem HLA-DRB1\*0401, \*0404, \*0408, \*0101, \*0102 em caucasianos e HLA-DRB1\*0405 em asiáticos. Estudos de associação mostraram que os alelos do HLA-DRB1 modificam a expressão da doença e estão associados a formas mais graves de progressão da doença (CONSALTER; CICONELLI, 2005; GOMES; LIMA, 2008). Finalmente, a variabilidade genética não codificada nas linhagens germinativas, nos quais rearranjos de genes ao acaso criam os diversos repertórios de receptores de antígenos das células B e T, também podem contribuir para a suscetibilidade à doença (CONSALTER; CICONELLI, 2005; PEREIRA, 2007).

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da AR é complexa, pois é uma doença autoimune na qual existe um fenômeno de agressão, gerando um processo inflamatório que

se autoperpetua. O principal alvo desta patologia é a articulação e, mais especificadamente, a sinóvia que é uma camada de células que envolvem as articulações e bainha de alguns tendões (RADU, 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; GUZMAN, 2008).

Em resposta à inflamação, a membrana sinovial passa por mudanças dramáticas, que por si só são importantes para a persistência e progressão da doença. Ocorre hiperplasia do revestimento sinovial, com neoangiogênese abundante, ativação de células endoteliais, que são estimuladas a produzir moléculas de adesão e quimiotaxinas que facilitam o influxo de células inflamatórias adicionais (SILVA et al., 2003; CONSALTER; CICONELLI, 2005).

Vênulas endoteliais especializadas em recrutamento de linfócitos são formadas e fibroblastos sinoviais proliferam. O potencial invasivo da membrana sinovial sugere a hipótese de que fibroblastos sinoviais desenvolvem uma autossuficiência em sinais de crescimento ou mecanismos para escapar à regulação, lembrando uma transformação maligna, o que pode contribuir para a proliferação, sobrevivência e ativação dos fibroblastos sinoviais (CONSALTER; CICONELLI, 2005; PEREIRA, 2007).

Com o acometimento da membrana sinovial, pode ocorrer a destruição osteoarticular. O comprometimento articular decorre da intensa inflamação da membrana sinovial, a qual determina a invasão da cartilagem e erosão do osso subcondral por um processo infiltrativo e destrutivo local, conhecido como *pannus* reumatóide (SIZOVA, 2008).

As propriedades destrutivas do *pannus* são relacionadas à produção de metaloproteinases e outras proteinases capazes de destruir o colágeno e os proteoglicanos. Fibroblastos sinoviais e monócitos na membrana sinovial são os maiores produtores de metaloproteinases, estas enzimas são reguladas por citocinas como IL-1 e TNF- $\alpha$  que são secretadas na sua maioria por macrófagos teciduais. Condrócitos

respondem a essas citocinas diminuindo a produção de colágenos e proteoglicanos e ao mesmo tempo aumentando a síntese de colagenase e estromolisina (CONSALTER; CICONELLI, 2005; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008).

Fatores genéticos estão associados à ocorrência e severidade da AR. Na patogênese da AR além da predisposição genética e da duvidosa participação viral, a autoimunidade tem um papel fundamental e foi primeiramente demonstrada pela autorreatividade do fator reumatóide (FR) (PEREIRA, 2007). O papel específico do FR é desconhecido, mas pode envolver a ativação do complemento através da formação de imunocomplexos com fixação de complemento, estimulando a inflamação e levando a sinovite crônica. As células CD4+ também estimulam células B a produzirem imunoglobulinas, incluindo o FR (CONSALTER; CICONELLI, 2005; PEREIRA, 2007; BERTOLO, 2008).

A secreção de citocinas é fundamental nessa fase como determinante da duração e a intensidade da resposta imune (SILVA et al., 2003; CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; LABARCA et al., 2005). As células T CD4+ ativadas estimulam os monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem citocinas como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e TNF- $\alpha$ , fundamentais no processo de inflamação da AR, além de metaloproteinases (LABARCA et al., 2005; BERTOLO, 2008; GOMES; LIMA, 2008).

Muitas das lesões patológicas que caracterizam a AR concentram-se no revestimento sinovial das articulações. A sinóvia normal contém duas populações principais de células, sinoviócitos tipo-A e tipo-B. As células do tipo A pertencem à família dos integrantes do sistema monocítico fagocitário (osteoclastos, microglia, macrófagos alveolares, etc.) e possuem habilidade fagocitária potente, além da capacidade de secretar grandes quantidades de citocinas. As células tipo B são fibroblastos especializados que produzem ácido hialurônico e colágeno. No processo inflamatório, os sinoviócitos



tipo B também secretam citocinas, proteases e outros mediadores inflamatórios. Embora os macrófagos sejam a fonte primária de TNF, uma ampla variedade de tipos de células, incluindo linfócitos T ativados, neutrófilos, queratinócitos e alguns tumores, podem também sintetizar esta molécula (SILVA et al., 2003; SCHEINBERG et al., 2005; SIZOVA, 2008; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008).

O revestimento celular normal da sinóvia é delgado (com espessura de uma a três camadas de células) e de um interstício subjacente que contém vasos sanguíneos, mas poucas células. Normalmente, a sinóvia fornece nutrientes e lubrificação para a cartilagem articular. Na AR, a sinóvia é acentuadamente anormal, com uma camada de revestimento muito expandida (oito a dez células de espessura), composto de células ativadas, e de um interstício altamente inflamatório, repleto de células B, células T e macrófagos, bem como alterações vasculares (DÁVILA; GAMARRA; BOGOTÁ, 2006).

Entre as diversas citocinas com atividade pró-inflamatória que participam na patogenia da AR, o TNF- $\alpha$  merece realce, pois, depois de ativado por fibroblastos, torna-se capaz de ligar a receptores específicos encontrados em células do sistema imune, em células inflamatórias e em células endoteliais (SILVA et al., 2003; MARTINS; ANDRADE, 2005; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008).

Na AR, altos níveis de TNF- $\alpha$  são encontrados nas articulações, com conseqüente aumento da expressão de moléculas de adesão, da produção de quimiocinas, da diferenciação de osteoclastos e de outros fenômenos celulares característicos (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; LIU et al., 2008).

OTNF- $\alpha$ éexpressopeloslinfócitosemacrófagos, sendo crítico seu papel nos processos inflamatórios de enfermidades como a AR (SILVA et al., 2003; CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005). Sabe-se que

uma produção inapropriada de tristetraprolina, que é uma proteína reguladora do TNF- $\alpha$ , pode ser um dos fatores que contribuem para uma maior atividade da AR tanto em nível sinovial quanto periférico. Esta proteína desempenha um papel central na regulação do TNF- $\alpha$ , pois inibe sua produção ao desestabilizar seu RNA – mensageiro (MARTINS; ANDRADE, 2005; DÁVILA; GAMARRA; BOGOTÁ, 2006).

O TNF está no topo da cascata inflamatória, e é responsável pela ativação de linfócitos, estimulação da liberação de enzimas proteolíticas pelos macrófagos e produção de outras citocinas inflamatórias como a IL 6 e IL 13. Dessa forma as citocinas têm um papel fundamental na perpetuação da inflamação, através de feedbacks que controlam a atividade imune (MARTINS; ANDRADE, 2005; SCHEINBERG, 2005b; KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008).

## **Evolução da doença**

A AR tem como manifestação clínica mais comum a dor e o edema articular difuso e simétrico, com acometimento preferencial de pequenas articulações periféricas e rigidez matinal de duração variável. O início da doença é geralmente insidioso, de aproximadamente algumas semanas. Por vezes, há um intervalo de tempo entre o início dos sintomas até que se caracterize a artrite simétrica, que surge com a progressão da doença (BERTOLO, 2008; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

O nódulo reumatóide é a manifestação extra-articular mais freqüente, principalmente nos pacientes com FR positivo, estando associado ao estágio mais agressivo da doença. Ocorre, principalmente, sobre tendões, superfícies extensoras e áreas de maior atrito, como no olécrano, dorso das mãos e dos pés (BERTOLO, 2008).

As manifestações articulares da AR podem ser reversíveis ou irreversíveis, dependendo do estágio da doença, que pode ser inicial, progressivo ou

tardio. As articulações mais acometidas no início da doença são os punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e pés, e evoluem tardiamente com acometimento de grandes articulações, como ombros, cotovelos e joelhos (SILVA et al., 2003).

A dor e as deformidades articulares resultantes do processo inflamatório crônico na AR não controlada freqüentemente resultam em incapacidade funcional, estima-se que apenas 40% dos pacientes com AR são capazes de trabalhar após 15 anos de diagnóstico. Além da morbidade associada à AR, existe aumento de mortalidade, já que os pacientes acometidos têm expectativa de vida inferior à da população em geral, devido a patologias associadas, principalmente no que se diz respeito às alterações cardiovasculares (CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

A instalação da doença obedece a alguns padrões, podendo ser insidiosa ou aguda, envolvendo uma (monoarticular), até quatro (oligoarticular) ou acima de quatro (poliarticular) articulações e as formas insidiosas mono ou oligoarticulares são as de melhor prognóstico, pois nelas estão contidos os casos de melhor resolução, quando submetidos a tratamento. Aquelas formas que têm início agudo mono ou oligoarticular apresentam um comportamento semelhante às precedentes, com rápida instalação dos sintomas (BERTOLO, 2008).

Após a doença instalada, a erosão e destruição da cartilagem progridem no decorrer dos anos, em aproximadamente 75% dos casos o dano radiológico pode ser constatado dentro dos primeiros dois anos de instalação da doença (SCHEINBERG et al., 2005; SIZOVA, 2008).

Nessa doença, a maioria dos pacientes apresenta evolução com acometimento articular de curso lento e progressivo, caracterizado por períodos de exacerbações e remissões. Poucos pacientes com AR (ao redor de 10%) apresentam uma remissão prolongada. O início da doença com um maior número de articulações dolorosas ou edemaciadas é

correlacionado com maior agressividade da doença e erosão articular, assim como nível socioeconômico mais baixo, menor tempo de escolaridade, presença de FR positivo, sexo feminino e presença do HLA-DR4 (BERTOLO, 2008).

A evolução da AR não tratada leva a deformidades características influenciando na qualidade de vida do paciente. Sintomas como ansiedade, depressão, incerteza sobre o futuro e sobre as conseqüências da doença são queixas muito freqüentes. O paciente com AR necessita de um tratamento multidisciplinar que envolva, além da medicação, a educação do paciente e de seus familiares, fisioterapia e suporte psicossocial (SILVA et al., 2003).

A intervenção medicamentosa precoce é uma prática obrigatória, devido a evidências significativas que mostram que as lesões articulares irreversíveis ocorrem principalmente nos primeiros dois anos da doença (SILVA et al., 2003). A terapia deve minimizar ou prevenir a incapacidade causada pela destruição progressiva, o que resulta em benefícios diretos e indiretos (SCHEINBERG et al., 2005; CICONELLI, 2005).

A literatura evidencia que há apenas uma estreita “janela de oportunidade” de três meses após o início dos sintomas, na qual o tratamento da AR instituído de forma rápida poderia impedir ou retardar de maneira efetiva a progressão da doença, promovendo uma melhora na qualidade de vida e no prognóstico a longo prazo dos pacientes (SILVA et al., 2003; SIZOVA, 2008).

## Terapêutica

De modo geral, a avaliação do tratamento dos pacientes com AR se concentra na determinação do estado clínico e em medidas como o número de articulações atingidas pela doença, se persiste ou não a rigidez matinal, bem como intensidade, gravidade da dor e inibição da progressão radiográfica da doença (SCHEINBERG, 2005b; CICONELLI, 2005).

Em linhas gerais, podemos dizer que existem dois tipos de drogas que são utilizadas no tratamento da AR: drogas sintomáticas e drogas modificadoras da doença (DMARDs). Drogas sintomáticas são aquelas que atuam no controle da dor e inflamação sem, no entanto, modificarem a evolução da doença. Neste grupo, incluem-se as drogas analgésicas, os anti-inflamatórios não esteroidais e os corticosteróides (SILVA et al., 2003; UEHBE; PIMENTA; GIORGI, 2006; MONTEIRO; ZANINI, 2008).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ainda constituem a terapia de primeira linha para AR. Aproximadamente um terço dos pacientes podem ter a doença controlada com AINES aliados a programas adequados de fisioterapia e terapia ocupacional, enquanto os demais são candidatos a terapia com DMARDs (CICONELLI, 2005; MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006).

As DMARDs representam a base essencial do tratamento da AR e devem ser iniciados tão logo se faça o diagnóstico (SILVA et al., 2003). Esse grupo de medicamentos apresenta uma série de drogas quimicamente não relacionadas entre si, podemos citar os antimaláricos, o metotrexato, a leflunomida, antagonistas dos receptores de interleucina-1, agentes citotóxicos, sais de ouro e agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (BERTOLO, et al., 2005; CICONELLI, 2005; UEHBE; PIMENTA; GIORGI, 2006; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

O tratamento da AR sofreu consideráveis mudanças devido à melhor compreensão da fisiopatologia e de sua evolução clínica. A terapia medicamentosa da AR evoluiu do uso estritamente empírico e sintomático, para a abordagem baseada em evidências, ancorada em resultados de estudos clínicos, como aqueles que emergiram de regimes terapêuticos a base de metotrexato, até a incorporação de terapias baseadas em mecanismos fisiopatogênicos específicos, como os DMARDs biológicos (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; SCHEINBERG, 2005a; SCHEINBERG et al.,

2005; MARQUES et al., 2007).

Evidências recentes sugerem que o emprego das DMARDs, sejam eles clássicos ou biológicos, é capaz de realmente modificar o curso da doença, principalmente em relação às deformidades articulares, recomendando-se que o seu uso seja efetivado durante os primeiros três meses após o diagnóstico da AR (IKEDA; COX; EMERY, 2007; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

Atualmente, os objetivos do tratamento da AR são minimizar os sinais e sintomas da doença e, idealmente, intervir no mecanismo fisiopatológico específico, para tentar alcançar a remissão do quadro e quando este não é possível procura-se alcançar a mínima atividade inflamatória possível (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; SCHEINBERG et al., 2005; CICONELLI, 2005).

Assim, os mais modernos protocolos e estratégias para tratamento da AR envolvem diagnóstico precoce e o controle agressivo da inflamação, para tentar prevenir os danos a longo prazo, introduzindo-se mais rapidamente agentes antirreumáticos modificadores da doença em monoterapia ou em associações, e em muitos casos chega-se à terapia biológica (SCHEINBERG et al., 2005; LABARCA et al., 2005).

A introdução dos agentes biológicos permitiu atuar nos aspectos fisiopatológicos da AR rapidamente e os limites foram ampliados com o objetivo de alcançar a remissão da doença (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; BERTOLO et al., 2005; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008). Esses agentes representam o maior avanço no controle da AR da última década, demonstrando poderosos efeitos sobre a resposta clínica, radiológica e também nos parâmetros de qualidade de vida (LABARCA et al., 2005; MARQUES et al., 2007; SOCIEDADE CHILENA DE REUMATOLOGIA, 2008).

De forma diferente da considerada no passado, a AR não é mais tida como uma doença benigna, mas sim, uma enfermidade com grande impacto negativo

na qualidade de vida dos pacientes e associada com a mortalidade prematura (BERTOLO et al., 2005).

A abordagem terapêutica atual desta enfermidade se baseia no paradigma INFLAMAÇÃO X TEMPO = DANO ARTICULAR. Assim, o controle rigoroso do processo inflamatório ativo, iniciado o quanto antes é a medida mais importante para prevenir a destruição articular e incapacidade funcional dela resultante. Ensaio clínico têm demonstrado que o tratamento agressivo, na fase inicial da doença, é um fator fundamental na melhor evolução a longo prazo dos pacientes estudados (BERTOLO, et al., 2005).

Assim, para uma tomada de decisão eficaz quanto à terapia, quatro aspectos devem ser considerados: combinar duas ou mais DMARDs; adicionar uma segunda droga a um esquema monoterápico vigente; associar DMARD a um agente biológico ou combinar agentes biológicos diferentes.

### **Agentes biológicos – Anti-fator de necrose tumoral alfa**

Entre os agentes biológicos aprovados para o tratamento da AR, estão aqueles que atuam como antagonistas do fator de necrose tumoral  $\alpha$ , denominados anti-TNF- $\alpha$ , antagonista do receptor de interleucina-1, anticorpos monoclonais, anti-linfócitos B e modulador seletivo da coestimulação de linfócitos T (MACHOLD et al., 2006, SOCIEDADE CHILENA DE REUMATOLOGIA, 2008).

Esses medicamentos são frutos de avanços em biotecnologia que permitiram a produção de anticorpos monoclonais terapêuticos. Os agentes biológicos diferem dos DMARDs clássicos por sua especificidade contra alvos terapêuticos definidos e com papel conhecido na patogenia da AR, por esse mesmo motivo, seu perfil de toxicidade difere do perfil tipicamente associado aos DMARDs clássicos (MORENO et al., 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; CARVALHO JUNIOR

et al., 2009).

A introdução desses agentes biológicos permitiu atuar nos aspectos fisiopatológicos da AR rapidamente e os limites foram ampliados com o objetivo de se obter a remissão da doença. Esses novos agentes têm um rápido início de ação, resposta sustentada e tolerabilidade aceitável. Numerosos estudos têm demonstrado a eficácia clínica e a segurança dos inibidores de TNF- $\alpha$  no controle dos sinais e sintomas da AR, com contribuição significativa na prevenção e redução da progressão da doença (SCHEINBERG et al., 2005; MACHOLD et al., 2006).

Os estudos clínicos em pacientes com AR confirmaram que a inibição da ação biológica do TNF- $\alpha$ , por meio do uso de antagonistas específicos, pode notadamente reduzir a inflamação e retardar a destruição das articulações (SCHEINBERG et al., 2005; IKEDA; COX; EMERY, 2007).

Atualmente estão disponíveis no mercado brasileiro três agentes bloqueadores da ação do TNF- $\alpha$ : etanercepte, infliximabe e adalimumabe (MARTINS; ANDRADE, 2005; MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; LIU et al., 2008).

### **Etanercepte**

Historicamente, o etanercepte foi o primeiro agente biológico aprovado para tratamento da AR (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; RUSSO; KATSICAS, 2005; CARVALHO JUNIOR et al., 2009), é formado pela fusão da porção extracelular do receptor tipo II do TNF- $\alpha$  e da porção Fc da imunoglobulina (Ig) G1 humana. A proteína de fusão dimérica resultante é capaz de se ligar com alta afinidade ao TNF circulante e também ao TNF ligado a seu receptor em células-alvo, e a presença da porção Fc de IgG1 aumenta para quase cinco dias a sua meia-vida (MARTINS; ANDRADE, 2005; CICONELLI, 2005; RUSSO; KATSICAS, 2005;



CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; LIU et al., 2008; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

Tem como mecanismo de ação a ligação ao TNF- $\alpha$  endógeno antes que este se ligue ao receptor na superfície celular (TNFR) (MARTINS; ANDRADE, 2005). Este último, além de se encontrar na superfície de diferentes células, como neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos, pode também ser encontrado sob forma solúvel no plasma e no líquido sinovial (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006).

Para que possa exercer sua atividade biológica, o TNF- $\alpha$  precisa ligar-se a dois ou três TNFRs da superfície celular e, assim, iniciar a transmissão do sinal intracelular. A alta afinidade do etanercepte pelos TNF- $\alpha$  e  $\beta$  inibe diretamente sua ação (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008).

O etanercepte é administrado por via subcutânea na dose de 25mg duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana (SILVA et al., 2003; CICONELLI, 2005; BERTOLO, 2008). É importante salientar que pacientes que não respondem às doses convencionais de etanercepte parecem não se beneficiar com aumento das dosagens (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006).

Pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao metotrexato. No entanto, a combinação de etanercepte e metotrexato é mais eficaz que o metotrexato isolado em pacientes com AR moderada a grave e sem tratamento anterior com metotrexato (BERTOLO et al., 2007; CARVALHO JUNIOR et al., 2009). A associação é a mais indicada, pois apresenta melhores efeitos no controle da doença, na resposta clínica, evolução radiológica e capacidade funcional, quando comparado com a monoterapia tanto a curto como a longo prazo, e também pode ser administrada em associação com outros DMARDs (ABREU; CICONELLI, 2005; MACHOLD et al., 2006; BERTOLO, 2008).

A adição ou a troca do etanercepte, junto à sulfassalazina também tem demonstrado resultados de melhora rápida e contínua no estado clínico do paciente, proporcionando ainda grande perfil de segurança e eficácia a longo prazo (COMBE et al., 2009).

### **Infliximabe**

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-IgG1, cuja região de ligação ao antígeno é um anticorpo murínico e a região constante, um anticorpo humano (ABREU; CICONELLI, 2005; CICONELLI, 2005; MARTINS; ANDRADE, 2005; BERTOLO, 2008; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; LIU et al., 2008). A alta afinidade e especificidade entre o anticorpo e o TNF- $\alpha$  solúvel e aquele ligado à membrana, permite que o infliximabe iniba suas ações biológicas. Contribui, ainda, com a morte de células que expressam TNF- $\alpha$  em sua superfície por um mecanismo citotóxico Ac e complemento dependente (SILVA et al., 2003; LIMA; GIORGI, 2008). É administrado por via endovenosa na dose de 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada oito semanas, possuindo meia-vida de 8 a 10 dias (SILVA et al., 2003; CICONELLI, 2005; BERTOLO et al., 2007; BERTOLO, 2008). Em caso de falta de resposta adequada, a dose do infliximabe pode ser aumentada, gradativamente, até 10mg/kg, ou diminuir o intervalo entre as infusões para quatro a seis semanas (CICONELLI, 2005; BERTOLO, 2008).

Sua eficácia como monoterapia foi superior ao placebo na maioria dos estudos, mas o frequente desenvolvimento de anticorpos anti-infliximabe levou seu uso em combinação com metotrexato (ABREU; CICONELLI, 2005). O infliximabe deve preferencialmente ser utilizado com metotrexato, podendo, no entanto ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contra-indicação ao metotrexato (MACHOLD et al., 2006; BERTOLO et al., 2007).

## Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante IgG1 totalmente humanizado, que se liga ao TNF- $\alpha$  humano com alta afinidade, comprometendo a ligação dessa citocina ao seu receptor e promovendo a lise de células que a expressam em sua superfície (SILVA et al., 2003; ABREU; CICONELLI, 2005; MARTINS; ANDRADE, 2005; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008, LIU et al., 2008). A ausência de seqüências de origem murina em sua estrutura lhe garante baixa imunogenicidade e meia-vida plasmática mais longa, em torno de duas semanas (GOLDSCHMIDT et al., 2008; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

De acordo com ensaios clínicos controlados, esse agente biológico exibe um rápido início de ação, e promove redução substancial dos sinais e sintomas da doença e do dano articular, com conseqüente melhora da função física e da qualidade de vida (SILVA et al., 2003).

Pacientes com AR ativa que receberam adalimumabe tiveram um considerável aumento nos períodos de trabalho contínuo, e ainda apresentaram maiores taxas de resposta clínica, quando comparados as DMARDs convencionais (HALPERN; CIFALDI; KVIEN, 2008).

É administrado por via subcutânea em doses de 40mg uma vez a cada duas semanas. Pode ser administrado como monoterapia ou em associação com outros DMARDs (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; BERTOLO et al., 2007; LIMA; GIORGI, 2008). Contudo, quando associado ao metotrexato, seu efeito é superior, mostrando ser seguro e propiciar rápido benefício no controle da atividade da doença, ocasionando um efeito aditivo na sua eficácia (ABREU; CICONELLI, 2005, MACHOLD et al., 2006).

## Indicação terapêutica

Os agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  constituem uma nova classe de medicamentos para o tratamento da AR estabelecida, quando a doença se mostra resistente às DMARDs tradicionais, aumentando as chances de remissão clínica e preservação da função articular (BERTOLO et al., 2005; CARVALHO JUNIOR et al., 2009). Está indicada também aos pacientes que não tenham resposta clínica ao uso adequado de pelo menos um DMARD, inclusive o metotrexato e leflunomida, dados em doses máximas por um período de 12 semanas, a menos que haja toxicidade e intolerância a essas doses (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; IKEDA; COX; EMERY, 2007; SOCIEDADE CHILENA DE REUMATOLOGIA, 2008).

Segundo a atualização do Consenso Brasileiro sobre o diagnóstico e tratamento da AR, se não houver resposta clínica com as doses máximas toleradas de metotrexato, ou combinação de DMARDs, ou na presença de efeitos adversos, o uso de um dos bloqueadores de TNF- $\alpha$  está indicado (LIMA; GIORGI, 2008). No entanto, se ao final de um tratamento com duração de seis a oito meses, com DMARDs convencionais, não houver resposta clínica, o consenso atual preconiza a introdução de um agente anti-TNF.

As opções terapêuticas estavam limitadas, pois somente 20 a 50% dos pacientes apresentam resposta adequada ao tratamento tradicional. No entanto, a chegada dos agentes biológicos representa um avanço importante para o tratamento de pacientes com AR, devido a numerosos estudos demonstrarem sua eficácia em controlar a atividade da doença, melhorar a capacidade funcional e retardar a progressão e dano radiológico dos mesmos (IKEDA; COX; EMERY, 2007; ARTURI et al., 2008).

A prescrição dos agentes biológicos deve ser exclusiva de médicos reumatologistas qualificados, necessitando de monitoramento. Alguns aspectos como a opinião do médico, a expectativa do

paciente e fatores socioeconômicos contribuem para a decisão de iniciar a terapia biológica, uma vez que seu custo elevado e a administração por via parenteral limitam sua utilização de forma mais ampla (CICONELLI, 2005; BERTOLO et al., 2007; ARTURI et al., 2008; SOCIEDADE CHILENA DE REUMATOLOGIA, 2008). Os autores concluem que a idade não deve ser um fator que interfira na decisão de se iniciar um agente anti-TNF para o tratamento da AR (KAYSER; SOUZA, 2007).

Diante da ausência de resposta ao tratamento inicial com terapia anti-TNF- $\alpha$ , perda da resposta obtida no decorrer do tempo e presença de eventos adversos pode ser realizada a troca de um agente biológico por outro, e a escolha e cronologia do agente biológico a ser prescrito são individualizadas e ficam a critério médico (BERTOLO et al., 2007).

### **Contraindicações**

Os bloqueadores de TNF- $\alpha$  estão contraindicados em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, na insuficiência cardíaca congestiva de classe III e IV, vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos doze meses), infecções pulmonares recorrentes, doença neurológica desmielinizante, esclerose múltipla e, ainda, em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de dez anos) (BERTOLO et al., 2007; LIMA; GIORGI, 2008; BERTOLO, 2008).

Estima-se ser duas vezes maior o risco de insuficiência cardíaca congestiva e um aumento de 40 a 60% no risco para infarto agudo do miocárdio nos pacientes reumatóides. De fato, a mais precoce das lesões que levam à aterosclerose, a chamada estria lipídica, caracteriza-se pelo infiltrado de macrófagos e linfócitos T. Esse processo culmina na formação da placa aterosclerótica, cujo ponto e mecanismo de ruptura guardariam semelhanças com a sinovite reumatóide e a destruição das

estruturas articulares. Dessa forma, recomenda-se evitar o uso desses agentes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pois há relatos de piora clínica e aumento da mortalidade (TORIGOE; LAURINDO, 2006).

Em virtude da alta prevalência de tuberculose (TB) em nosso meio e dos relatos de reativação desta, esses agentes devem ser empregados com extrema cautela em pacientes com susceptibilidade ou história prévia de tuberculose (CICONELLI, 2005; SCHEINBERG, 2005b; BERTOLO et al., 2007). Antes de iniciar o tratamento, deve-se descartar a possibilidade de TB, realizando Raio-X de tórax e teste de PPD (Derivado Proteico Purificado), e ainda avaliar a necessidade profilática com isoniazida.

Os efeitos da terapia anti-TNF- $\alpha$  em pacientes HIV positivos não são conhecidos, pois os dados existentes são muito limitados. Recomenda-se a solicitação de sorologia para HIV em todo paciente antes de iniciar o tratamento com terapia biológica e contraindicar seu uso em casos positivos (BERMAN, 2008).

O uso em pacientes com história de síndrome convulsiva é contraindicado nas bulas dos medicamentos anti-TNF- $\alpha$ , apesar de serem raros os casos de convulsão relatados (WONG; FONSECA; SANDRON, 2007).

Caso o paciente desenvolva qualquer risco de infecção, deve-se descontinuar, temporariamente, o uso dos agentes bloqueadores de TNF- $\alpha$  (CICONELLI, 2005; BERTOLO, 2008).

### **Efeitos adversos**

Os efeitos adversos observados com o uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  incluem complicações alérgicas durante ou após a infusão, infecções e eventos autoimunes (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; BARBOSA et al., 2008; GOLDSCHMIDT et al., 2008).

As reações no local da infusão são mais comuns para o adalimumabe e etanercepte, porém são geralmente leves ou moderadas (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005; GOLDSCHMIDT et al., 2008). Por outro lado, as reações infusionais são mais frequentemente relatadas para etanercepte, e caracterizam-se por sintomas gerais como febre, náuseas, vômitos, choque anafilático, angiodema, rubor facial, sensação de morte, taquicardia, cianose, urticária, hipertensão, hipotensão, tremores e dor torácica (CICONELLI, 2005; SCHEINBERG, 2005a; LABARCA et al., 2005; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007; BARBOSA et al., 2008). As reações infusionais raramente requerem descontinuação da terapia (SCHEINBERG, 2005b).

As infecções associadas ao uso da terapia biológica continua a ser motivo de preocupação, uma vez que há evidências de que infecções graves aumentam ligeiramente quando os pacientes recebem anti-TNF- $\alpha$ . Dentre essas infecções, podemos citar a TB, aspergilose, histoplasmose, coccidioidomicose, listeriose, pneumonia por *Pneumocisti carinii*, infecção criptocócica e citomegalovirose (ABREU; CICONELLI, 2005; IKEDA; COX; EMERY, 2007; MARQUES et al., 2007; BERMAN, 2008; MARQUES et al., 2009).

No entanto, a TB tem chamado mais atenção, pois a redução na atividade do fator de necrose tumoral durante o tratamento com inibidores de TNF- $\alpha$  dificulta a compartimentalização da micobactéria por inibir a formação do granuloma, levando à reativação da TB latente (LABARCA et al., 2005; MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; MARQUES et al., 2007; MARQUES et al., 2009).

Cumpramos ressaltar que a TB ocorre geralmente nos primeiros dois a cinco meses de tratamento. As manifestações mais comuns são TB extrapulmonar, doença disseminada e manifestações atípicas que podem levar ao retardo do diagnóstico. Nesse sentido, haja vista a elevada prevalência de indivíduos bacilíferos em nosso meio, a criteriosa

investigação através da história, exame clínico, PPD e radiografia de tórax são fundamentais para utilização desses agentes, bem como a manutenção de uma rigorosa farmacovigilância (LABARCA et al., 2005; MORENO et al., 2006; MARQUES et al., 2007; BERTOLO, 2008; MARQUES et al., 2009).

O aumento da incidência de linfoma está descrito com os três tipos de anti-TNF- $\alpha$ , independentemente do tipo histológico, com o risco estimado de duas a seis vezes superior a população em geral. É necessário levar em conta que a patologia em si aumenta o risco de câncer de origem linfoproliferativa, é necessário também extrema cautela na administração destes fármacos em pacientes com histórico familiar de neoplasias. Existe uma grande preocupação dos efeitos causados a longo prazo, especialmente no desenvolvimento de neoplasias, devido o efeito antitumoral demonstrado *in vitro* pelo fator de necrose tumoral (CICONELLI, 2005; ABREU; CICONELLI, 2005; MORENO et al., 2006; IKEDA; COX; EMERY, 2007; BERMAN, 2008).

A desmielinização está possivelmente relacionada ao desencadeamento de uma “síndrome desmielinizante esclerose múltipla like” ou, ainda, em relatos mais recentes, da leucoencefalopatia multifocal progressiva, cujo agente etiológico, o papovavírus humano JC pode ser detectado no líquido. Observa-se um aumento de até seis vezes nas chances de adquirir esclerose múltipla em pacientes em uso da terapia anti-TNF- $\alpha$ . No entanto, ocorre melhora logo após a interrupção do tratamento (MORENO et al., 2006; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007).

Todos os anti-TNF- $\alpha$  são proteínas recombinantes, portanto podem induzir o aparecimento de autoanticorpos e outros fenômenos imunitários, dentre eles as doenças autoimunes (ABREU; CICONELLI, 2005; LABARCA et al., 2005; MARTINS; ANDRADE, 2005; MORENO et al., 2006; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007). Dentre os três fármacos disponíveis, o infliximabe teve maior representatividade quanto à produção de



autoanticorpos (ABREU et al., 2006).

A terapia com antagonistas de TNF- $\alpha$  tem sido associada a uma maior taxa de anticorpos anti-núcleo e raros casos de síndrome *lupus like*, que geralmente são revertidos ao interromper-se a administração da droga (MARTINS; ANDRADE, 2005; LABARCA et al., 2005; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007).

Por outro lado, a terapia prolongada com anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com AR sensibiliza a hipófise, e aumenta a secreção de acetilcolina e, por sua vez, gera secreção contínua de cortisol. Adicionalmente, há um aumento da secreção de andrógenos adrenais em pacientes que não receberam corticóide previamente (BERMAN, 2008).

Podem ainda ocorrer efeitos como anemia aplástica, neutropenia grave, trombocitopenia, episódios de vasculite, sinusite, neurite óptica e eventos adversos gastrointestinais (MORENO et al., 2006; BARBOSA et al., 2008).

### **Segurança, eficácia e relação custo-benefício**

As drogas anti-TNF- $\alpha$  impactaram o tratamento de várias doenças inflamatórias/imunológicas, demonstrando sua eficácia na redução da atividade dessas doenças, com melhora significativa em todos os parâmetros de controle, inclusive com menor dano articular, avaliado pelo exame radiológico. Esses eventos adversos desses agentes, como descrito anteriormente, diferem entre si, pois cada um apresenta peculiaridades em relação a segurança (RUSSO; KATSICAS, 2005; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007; MARQUES et al., 2007; BERTOLO, 2008).

Muitos pacientes, antes resistentes ou intolerantes aos DMARDs clássicos ou imunossupressores, têm-se beneficiado do uso de inibidores de TNF- $\alpha$ , que apresentam potencial para melhorar a evolução e o prognóstico da doença, além da qualidade de vida destes pacientes. Estes medicamentos são relativamente seguros, no entanto, seus efeitos

a longo prazo ainda não estão definitivamente estabelecidos (MARTIN; MEDEIROS; SCHEINBERG, 2006; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007; BARBOSA et al., 2008).

Em relação à segurança e eficácia, os estudos clínicos vêm demonstrando um perfil favorável à terapia anti-TNF- $\alpha$  (RUSSO; KATSICAS, 2005). Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos três agentes anti-TNF- $\alpha$  no tratamento da AR. No entanto, a análise combinada de resultados, leva a concluir que todas as drogas anti-TNF- $\alpha$  mostram efeitos significativamente superiores aos tratamentos que visam apenas controle da doença (SCHEINBERG et al., 2005; BERTOLO et al., 2007; RUIZ, 2008).

Estudos vêm demonstrando claramente que existe resposta significativa aos fármacos dessa nova classe, porém os resultados mais expressivos foram obtidos nos pacientes que usaram a terapia anti-TNF- $\alpha$  em associação com o metotrexato, e isso evidenciou grande redução da progressão radiológica e consequente melhora na resposta clínica (BERTOLO et al., 2005; CICONELLI, 2005; SCHEINBERG, 2005b; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008; KAVANAUGH et al., 2008).

Espera-se uma melhora clínica significativa em cerca de 80%, com superioridade importante na qualidade de vida dos pacientes tratados com agentes. Os resultados mostram que responder ou não ao tratamento anti-TNF- $\alpha$  está relacionado com a expressão primária do TNF na sinóvia inflamada, portanto a resposta clínica não pode ser prevista por completo, indicando a existência de outros mecanismos ainda desconhecidos que possam estar envolvidos (WIJBRANDTS, 2007).

Apesar das evidências de efetividade clínica anteriormente mencionadas, esta não é alcançada em todos os pacientes, pois pode ocorrer a reativação da doença com a interrupção do tratamento. Portanto, o tratamento com anti-TNF- $\alpha$  só permanecerá se o

paciente alcançar uma resposta clínica favorável em no máximo seis meses após o início do tratamento (BERMAN, 2008; BERTOLO, 2008; ROTH; FINCKH, 2009).

Quanto ao custo desses agentes, cabe ressaltar que, de acordo com dados de fornecedores, o metotrexato na dose média de 15mg por semana possui um custo anual de R\$324,00, enquanto a leflunomida (1 comprimido de 20mg por dia) possui o custo anual de R\$3.600,00, já para a terapia biológica, esse custo é em torno de R\$120.000,00 ao ano. Nesse contexto, é fundamental uma análise custo-benefício desses agentes, uma vez que devem ser baseados no balanço entre custos direto e indireto e na expectativa de custos futuros, inclusive no que se diz respeito à prevenção quanto ao uso de próteses e melhora na qualidade de vida (CASTRO; VIEIRA; DUARTE, 2005, ABREU; CICONELLI, 2005).

Na análise de custo-minimização, utilizaram-se custos diretos de duas instituições, uma pública e outra particular no Brasil, e o infliximabe demonstrou ser o agente anti-TNF- $\alpha$  mais econômico quando comparado ao adalimumabe e ao etanercepte (SCHEINBERG, et al., 2005).

Muito embora esses sejam medicamentos de auto custo, alguns já estão disponíveis na rede pública e diversos estudos vêm sendo realizados para avaliar o impacto econômico da adição de agentes biológicos ao arsenal terapêutico para o tratamento da AR em nosso país (CARVALHO JUNIOR et al., 2009). É possível que o custo dos medicamentos seja compensado pela redução da morbidade associada à doença (IKEDA; COX; EMERY, 2007; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

Apesar dos agentes biológicos estarem revolucionando o tratamento das doenças reumáticas de fundo imunológico, em particular da AR, uma série de perguntas ainda está por ser respondida. Entre elas citam-se a implicação do uso prolongado após um período de cinco a dez anos, a forma de prever a resposta a certo tipo de biológico

e o custo-benefício do uso precoce desses agentes (ABREU; CICONELLI, 2005; MARQUES et al., 2007; KAVANAUGH et al., 2008; CARVALHO JUNIOR et al., 2009).

### **Importância da atuação farmacêutica na artrite reumatóide**

A AR se caracteriza por sua natureza crônica e recidivante e exige medicamentos de uso contínuo que visam a suprir adequadamente a atividade da doença, por isso a participação do farmacêutico neste processo é essencial para a obtenção de resultados positivos no tratamento (ABREU; CICONELLI, 2005). Sua ação pode e deve ser projetada para além da dispensação do medicamento, mesmo em nível hospitalar (GONZALO; SILVEIRA, 2006).

Cabe ressaltar que o farmacêutico é de fundamental importância para manutenção de uma farmacovigilância permanente, no qual se deve analisar os potenciais eventos adversos dos DMARDs biológicos. Especificamente para o nosso meio, pois o alerta permanece ativo para as infecções pulmonares latentes (ABREU; CICONELLI, 2005; WONG; FONSECA; SANDRON, 2007; MARQUES et al., 2007).

A AR é uma doença que requer atuação multiprofissional, e o farmacêutico contribui para a equipe, com seus conhecimentos sobre medicamentos. Esses conhecimentos o levam a tomar decisões cruciais para a qualidade de vida do paciente (GONZALO; SILVEIRA, 2006).

Diante da complexidade do tratamento medicamentoso, o farmacêutico, sendo um profissional da área de saúde, responsável pela dispensação ou até mesmo manipulação destes medicamentos, deve de maneira ativa acompanhar e orientar este paciente, ou seja, prestar-lhe um serviço de assistência farmacêutica efetiva que possa evoluir para implementação da atenção farmacêutica dirigida a portadores de AR (GONZALO; SILVEIRA, 2006).

## Considerações finais

A AR é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente as articulações. Quando não tratada, a AR pode evoluir de forma progressiva com deformidades articulares graves e irreversíveis, ocasionando incapacidade funcional e conseqüente impacto econômico e social. Por esses motivos, o cuidado multiprofissional é necessário para que o paciente tenha qualidade de vida, e receba atenção de médico, farmacêutico, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, entre outros profissionais.

O tratamento medicamentoso é uma fase essencial deste processo, no qual se busca a remissão sustentada da doença antes do surgimento de deformidades e co-morbidades relacionadas. A terapêutica da AR vem sofrendo notáveis mudanças, que apontam não apenas para o controle da dor e inflamação, mas também para a modificação do curso evolutivo da doença. Com o surgimento das terapias biológicas, incluindo os inibidores de TNF- $\alpha$ , observou-se grande potencial de melhora na evolução e prognóstico da doença, além da significativa mudança na qualidade de vida dos pacientes. Isso porque o TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória, com papel central na perpetuação da sinovite na AR.

Dentre os inibidores de TNF- $\alpha$  disponíveis no Brasil, estão o infliximabe, etanercepte e adalimumabe, entretanto não há evidências de superioridade terapêutica entre eles. Podem ser utilizados em monoterapia ou associados a outros DMARDs, no entanto quando acrescidos de metotrexato, estes fármacos têm sua efetividade aumentada. Porém o acesso a esta terapia ainda encontra-se limitado, devido seu alto custo, aplicação em nível hospitalar e efeitos a longo prazo ainda desconhecidos. Também permanece uma preocupação constante no que diz respeito às infecções oportunistas, principalmente a TB latente, já que a inibição do TNF- $\alpha$  diminui a resistência causada por patógenos intracelulares.

Dessa forma os inibidores de TNF- $\alpha$  apresentam-

se como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da AR, e isso contribui significativamente para uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes, antes resistentes ou intolerantes a outras drogas modificadoras do curso da doença, o que sugere correlacionar sua real necessidade aliada a resultados efetivos e custos prováveis.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos de Araguaína - TO (ITPAC-Araguaína) pelo apoio financeiro e incentivo durante a realização deste trabalho.

## Referências

- ABREU, M. M.; CICONELLI, R. Abordagem medicamentosa da artrite reumatóide. *Revista Sinopse de Reumatologia*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 54-58, jun. 2005.
- ABREU, M. M.; KOWALSKI, S. C.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Avaliação do perfil clínico-laboratorial e sócio-demográfico dos pacientes com artrite reumatóide que participaram de projetos de pesquisa na Escola Paulista de Medicina nos últimos 25 anos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 103-109, 2006.
- ARTURI, P.; D'ORAZIO, A.; CITERA, G.; MALDONADO COCCO, J. A. Indicación de terapia biológica em pacientes com enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Revista Argentina de Reumatologia*, Buenos Aires, v. 19, n. 1, p. 42-47, May. 2008.
- BARBOSA, C. M. P. L.; TERRERI, M. T. R. A.; OLIVEIRA, S. K. F.; RODRIGUES, M. C. F.; BICA, B. E. R. G.; SACCHETTI, S.; ROMANELLI, P. R. S.; LEN, C. A.; HILÁRIO, M. O. E. Efeitos adversos durante a infusão de infliximabe em crianças e adolescentes-estudo multicêntrico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 6-12, set./out. 2008.
- BERMAN, A. Agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF  $\alpha$ ). *Revista Argentina de Reumatologia*, Buenos Aires, v. 19, n. 3, p. 61-73, fev. 2008.
- BERTOLO, M. B. Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 65, n. 12, p. 64-72, nov. 2008.

- BERTOLO, M. B.; BRENOL, C. V.; SCHAINBERG, C. G.; NEUBARTH, F.; LIMA, F. A. C.; LAURINDO, I. M.; SILVEIRA, I. G.; PEREIRA, I. A.; LOURES, M. A. R.; AZEVEDO, M. N.; FREITAS, M. V. C.; PEDREIRA NETO, M. S.; XAVIER, R. M.; GIORGI, R. D. N.; KOWALSKI, S. C.; ANTI, S. M. A. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 151-159, maio/jun. 2007.
- BERTOLO, M.; CICONELLI, R.; LAURINDO, I.; CASTELAR, G.; RADOMINSKI, S.; XAVIER, R. Uso de agentes biológicos para o tratamento da artrite reumatóide: melhores evidências e recomendações para a prática clínica. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 14-28, abr. 2005.
- CARVALHO JUNIOR, F. F.; SUEHIRO, R. M.; GOLMIA, R.; SCHEINBERG, M. Agentes biológicos na artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 66, n. 1/2, p. 20-27, jan./fev. 2009.
- CASTRO, T. C. M.; VIEIRA, W. P.; DUARTE, Â. P. Atualização de fármacos utilizados em reumatologia. *Revista Sinopse*, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 35-37, set. 2005.
- CICONELLI, R. M. Artrite reumatóide – tratamento. *Revista Sinopse*, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 1-17, jun. 2005.
- COLUCCI, D.; CICONELLI, R. Artrite reumatóide - manifestações clínicas. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 44-48, jun. 2005.
- COMBE, B.; CODREANU, C.; FIOCCO, U.; GAUBITZ, M.; GEUSENS, P. P.; KVIEN, T. K.; PAVELKA, K.; SAMBROOK, P. N.; SMOLEN, J. S.; KHANDKER, R.; SINGH, A.; WAJDULA, J.; FATENEJAD, S. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized 2-year study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 68, n. 1, p. 1146-1152, jan. 2009.
- CONSALTER, A.; CICONELLI, R. Epidemiologia e etiopatogenia da artrite reumatóide. *Revista Sinopse de Reumatologia*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 34-38, jun. 2005.
- CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JUNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P. Aspectos celulares e moleculares da inflamação. *Revista Sinopse*, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 66-81, ago. 2008.
- DÁVILA, C. A. C.; GAMARRA, A. I.; BOGOTÁ, D. C. Tristetraprolina: Proteína reguladora do TNF- $\alpha$  de importância patogênica na artrite reumatóide. *Acta Médica Colombiana*, Bogotá, v. 31, n. 3, p. 113-119, jul./ago. 2006.
- GOLDSCHMIDT, M. C. B.; ZANIBONI, M. C.; PROVENZA, J. R.; ARRUDA, L. Erupção liquenóide: secundária ao uso de adalimumabe? *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 25-30, Mar./Apr. 2008.
- GOMES, C. M. F.; LIMA, G. L. Elementos básicos da auto-imunidade em reumatologia. *Revista Temas de Reumatologia Clínica*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 123-127, Set. 2008.
- GONZALO, L. A.; SILVEIRA, N. P. Uma abordagem farmacêutica e farmacológica sobre a artrite reumatóide. *Revista Racine*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 36-44, jul./ago. 2006.
- GUZMAN, L. B. Tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Chilena de Reumatologia*, Santiago, v. 24, n. 2, p. 56-58, fev. 2008.
- HALPERN, M. T.; CIFALDI, M. A.; KVIEN, T. K. Impact of adalimumab on work participation in rheumatoid arthritis: comparison of an open – label extension study and a registry – based control group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 68, n. 1, p.930-937, Oct. 2008.
- IKEDA, K.; COX, S.; EMERY, P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis – overtreatment or the way to go? *Arthritis Research & Therapy*, London, v. 9, n. 1, p. 211-221, Set. 2007.
- KAVANAUGH, A.; KLARESKOG, N.; HEIJDE, D. V.; LI, J.; FREUNDLICH, B.; HOOPER, M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 67, n. 1, p. 1444-1447, nov. 2008.
- KAYSER, C.; SOUZA, A. W. S. Agente anti-fator de necrose tumoral  $\alpha$  no tratamento da artrite reumatóide na prática clínica diária. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 54-60, maio/jun. 2007.
- KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 199-206, maio/jun. 2006.
- LABARCA, C. S.; MASSARDO, L.; GARCÍA, P. I.; JACOBELLI, S. Evaluación del tratamiento con infliximab en enfermos con artritis inflamatoria refractaria a drogas habituales. *Revista Médica de Chile*, Santiago, v. 131, n. 10, p. 1157-1164, fev. 2005.
- LIMA, S. M. A. L.; GIORGI, R. D. P. N. Agentes biológicos: principais indicações em reumatologia. *Temas de Reumatologia Clínica*, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 81-86, jun. 2008.
- LIU, C.; BATLIWALLA, F.; LI, W.; LEE, A.; ROUBENOFF, R.; BECKMAN, E.; KHALILI, H.;



- DAMLE, A.; KERN, M.; FURIE, R.; DUPUIS, J.; PLENGE, R. M.; COENEN, M. J. H.; BEHRENS, T. W.; CARULLI, J. P.; GREGERSEN, P. K. Genome-Wide Association Scan Identifies Candidate Polymorphisms Associated with Differential Response to Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Molecular Medicine*, Amsterdam, v. 14, n. 1, p. 575-581, Sep. 2008.
- MACHOLD, K. P.; NELL, V. P. K.; STAMM, T. A.; SMOLEN, J. S. Traditional DMARD therapy: is it sufficient? *Arthritis Research & Therapy*, London, v. 8, n. 3, p. 51-56, Fev. 2006.
- MARQUES, C. D. L.; DUARTE, A. L. B. P.; CAVALCANTI, F. S.; CARVALHO, E. M. F.; GOMES, Y. M. Abordagem diagnóstica da tuberculose latente na artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 8-16, nov./dez. 2007.
- MARQUES, C. D. L.; DUARTE, Â. L. B. P.; LORENA, V. M. B.; SOUZA, J. R.; SOUZA, W.; GOMES, Y. M.; CARVALHO, E. M. F. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 50-57, mar./abr. 2009.
- MARTIN, P.; MEDEIROS, A. C.; SCHAINBERG, C. G. Inibidores do fator de necrose tumoral no tratamento da artrite idiopática juvenil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 17-29, mar./abr. 2006.
- MARTINS, E. P.; ANDRADE, L. E. C. Formação de auto-anticorpos após terapia anti-TNF- $\alpha$ . *Revista Sinopse*, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 2-6, mar. 2005.
- MONTEIRO, R. D. C.; ZANINI, A. C. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 25-33, jan./mar. 2008.
- MORENO, C. R.; VÁZQUEZ, P. L.; PARRONDO, C. D.; HERRERO, F. T.; LADO, F. L. Lugar em terapêutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral: de los efectos indeseados y recomendaciones. *Anales de Medicina Interna*, Madrid, v. 23, n. 1, p. 37-45, Feb. 2006.
- PEREIRA, I. A. Artrite reumatóide. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Florianópolis, v. 36, n. 3, p. 95-101, jan. 2007.
- PLUM, S. M. Disease modifying and antiangiogenic activity of 2-Methoxyestradiol in a murine model of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, London, v. 46, n. 1, p. 13-26, May. 2009.
- RADU, A. S. Artrite reumatóide: entendendo a doença, seus aspectos e conseqüências. *Revista Racine*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 8-18, jul./ago. 2006.
- ROTH, A. R.; FINCKH, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy*, Geneva, v. 11, n. 1, p. 11-22, Apr. 2009.
- RUIZ, A. A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*, London, v. 9, n. 1, p. 9-45, Apr. 2008.
- RUSSO, R. A. G.; KATSICAS, M. M. Recaídas de la artritis crônica juvenil luego de la suspension de etanercept. *Archivo argentino pediatria*, Buenos Aires, v. 102, n. 1, p. 44-48, Jan. 2005.
- SCHEINBERG, M. O infliximab no tratamento da artrite reumatóide: quando e como usar. *Hospital Albert Einstein*, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 138-140, fev. 2005a.
- \_\_\_\_\_. Tratamento da artrite reumatóide com o uso de terapias anti-TNF: a ótica do paciente. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 82-89, mar. 2005b.
- SCHEINBERG, M.; GOLDENBERG, J.; SOUZA, B. D.; MONTEIRO, R. D. C.; TSUJI, R. G.; MARTINS, M. L. O. M. Pereira. Análise custo-minimização da terapia anti-TNF no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 90-95, Mar. 2005.
- SILVA, R. G.; VANNUCCI, A. B.; LATORRE, L. C.; ZERBINI, C. A. F. Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 60, n. 8, p. 554-577, Ago. 2003.
- SIZOVA, L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Oxford, v. 66, n. 2, p. 173-178, Jun. 2008.
- SOCIEDADE CHILENA DE REUMATOLOGIA. Tratamiento con agentes biológicos de los pacientes con artritis reumatóide refractaria a tratamiento tradicional. *Revista Chilena de Reumatologia*, Santiago, v. 24, n. 3, p. 121-132, Sep. 2008.
- SOUZA, L. J.; REIS, M. C.; GONÇALVES, P. A.; RIBEIRO, L. F.; GUIMARÃES, J. P. Artrite reumatóide e mononeurite múltipla. *Revista Brasileira Clínica Médica*, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 216-220, Out. 2008.
- TORIGOE, D. Y.; LAURINDO, I. M. M. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 52-62, Jun. 2006.
- UEHBE, A. I.; PIMENTA, M. E.; GIORGI, R. D. DMARDs (fármacos anti-artrite reumatóide modificadores da doença ou drogas anti-reumáticas modificadoras da doença). *Revista temas de reumatologia*

clínica, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 57-61, Abr. 2006.

WIJBRANDTS, C. A. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor  $\alpha$  expression in the synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 67, n. 1, p. 1139-1144, Nov. 2007.

WONG, A.; FONSECA, M. C. M.; SANDRON, C. A. Análise descritiva da segurança das drogas anti-TNF utilizando dados do centro colaborativo internacional de monitoramento de medicamentos, o Uppsala Monitoring Centre (UMC) da organização mundial de saúde (OMS). *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 64, n. 7, p. 323-333, J

*Recebido em 13 de abril de 2010 – Received on April 13, 2010*

*Aceito em 09 de junho de 2010 – Accepted on June 09, 2010*