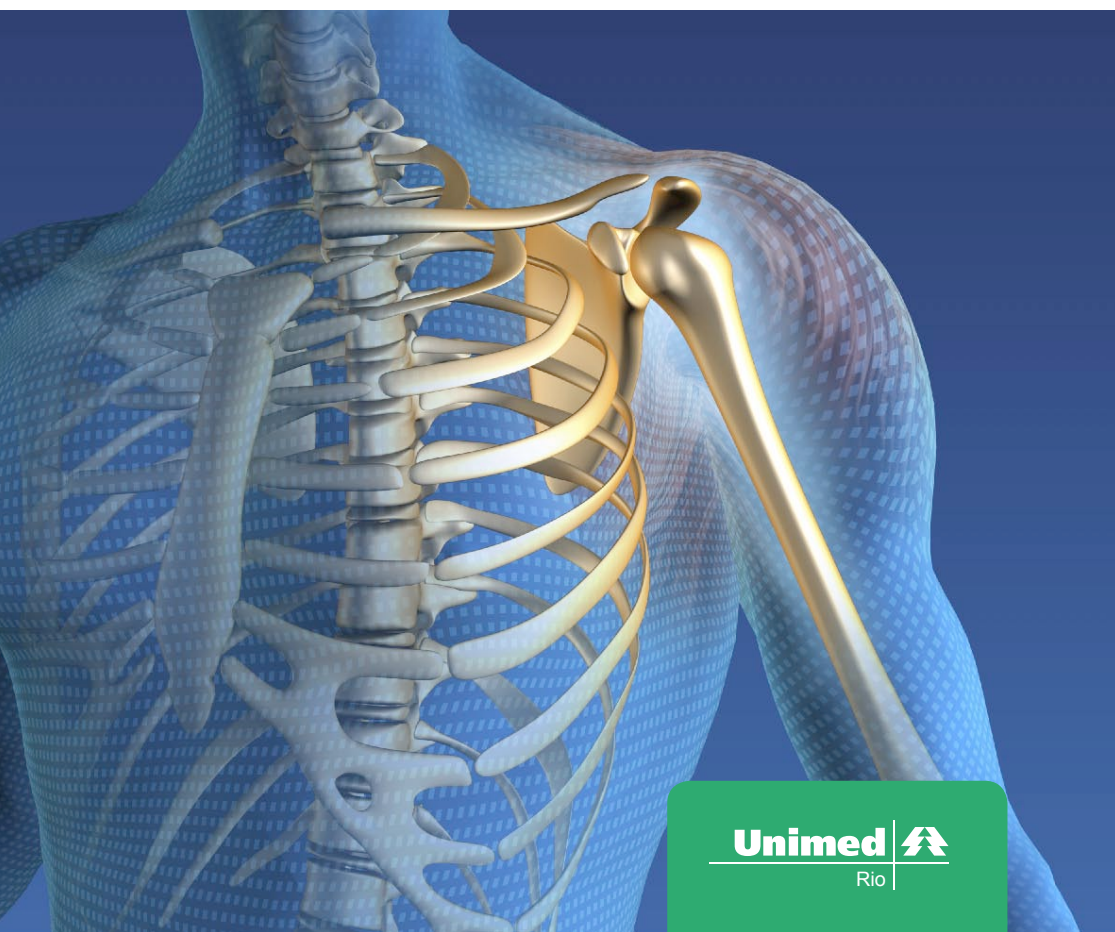


Recomendações Médicas

Infliximab e Artrite Reumatóide



Infliximab e Artrite Reumatóide

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: 01/2007

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsáveis técnicos: Dr. Vítor André Romão, Hugo Simas e Dra. Claudia Cantanheda.

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Reumatologia e Clínica Médica.

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Existe eficácia comprovada que suporte a indicação de infliximab no tratamento dos pacientes com artrite reumatóide?

ENFOQUE: Tratamento e prognóstico.

Introdução

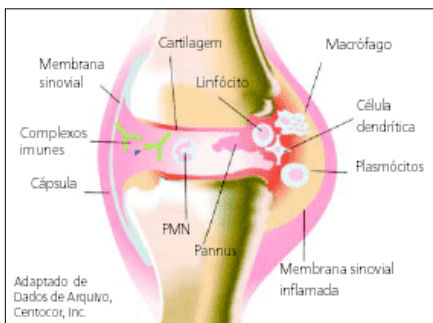
A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune (doença de Still do adulto) de etiologia desconhecida caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem. Afeta mulheres duas vezes mais do que os homens e sua incidência aumenta com a idade.

Em geral, acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade.

PATOGÊNESE

A articulação normal é revestida por uma membrana sinovial com duas camadas de células sobre o tecido conectivo e os vasos sanguíneos. É composta por células tipo A, derivadas da medula óssea e relacionadas à linhagem dos macrófagos, e células tipo B, células locais derivadas do mesênquima.

Em pacientes com AR, as articulações afetadas tornam-se muito infiltradas por células derivadas da medula óssea presentes no sangue, como monócitos e linfócitos, que ficam predominantemente do lado interno da membrana, e leucócitos polimorfonucleares que migram para o líquido sinovial.



Essas células imunes produzem proteínas chamadas citocinas, que se ligam a receptores na superfície das células imunes e também a outros tipos celulares, regulando uma cascata de ações que resultam em processo inflamatório crônico. A membrana sinovial inflamada é chamada "pannus" e é altamente vascularizada. Além da resposta inflamatória da membrana sinovial, o pannus inicia um processo destrutivo local invadindo o tecido cartilaginoso.

QUADRO CLÍNICO

Manifestações clínicas articulares

De modo geral os pacientes queixam-se sobremaneira de poliartralgia, que evoluirá para poliartrite, principalmente das pequenas articulações das mãos, como interfalangeanas proximais (IFP) e metacarpofalangeanas (MCF), mas também dos punhos, de maneira simétrica e bilateral. Outras articulações poderão ser comprometidas, dependendo de cada caso, como cotovelos, joelhos, coxofemorais, tornozelos e pequenas articulações dos pés. A coluna raramente é comprometida a não ser pelo envolvimento cervical, com luxações, nos casos mais avançados. As articulações dos ombros também não são comprometidas com frequência, mas podem ser envolvidas nos casos de longa evolução. As estruturas periarticulares são frequentemente comprometidas, com tenossinovites de repetição.

Caracteristicamente, a dor é do tipo inflamatória, piorando à noite e pela manhã, acompanhada de rigidez articular matinal, ou após períodos de imobilização mais prolongada. Em geral esta rigidez é duradoura, ultrapassando os sessenta minutos. A intensidade da dor varia, de média a forte, restringindo muitas vezes o paciente ao leito ou, no mínimo, suas atividades habituais. Embora a queixa articular prevaça, por vezes, o doente apresenta-se com uma certa adinamia, febre e emagrecimento.

O exame das articulações revela artrite, com presença dos sinais inflamatórios de rubor, calor e dor, além do espessamento sinovial. Nos casos mais avançados notam-se as deformidades características desta doença, principalmente as das mãos: dedos em fuso (em fases mais iniciais), dedos em pescoço de cisne, dedos em batoeira e dedos em martelo. É comum o desvio cubital das mãos. Não somente as mãos, mas todas as articulações, tenderão a deformidades se a doença não for adequadamente conduzida. É de tal forma amplo o envolvimento articular nesta doença que até as articulações têmporo-mandibulares podem ser comprometidas, com dor e dificuldade à mastigação. Ainda que a artrite reumatóide possa ser definida como uma poliartrite crônica, bilateral e simétrica, o acometimento monoarticular pode acontecer, principalmente no joelho. Neste caso é fundamental pesquisa rigorosa de outras patologias, como a artrite tuberculosa ou outras doenças infecciosas de lenta evolução.

Manifestações clínicas extra-articulares

■ Nódulos reumatóides

Embora a AR seja uma doença predominantemente articular, suas manifestações extra-articulares são bem conhecidas. A mais freqüente destas são os nódulos reumatóides que ocorrem em cerca de 20% dos casos, geralmente em superfícies extensoras ou áreas submetidas à pressão. Os pacientes em tratamento com metotrexato podem estar sujeitos ao aparecimento da nodulose reumatóide, ou seja, formação acelerada de múltiplos nódulos.

■ Vasculite reumatóide

A vasculite reumatóide pode envolver, em especial, os vasos cutâneos e os *vasa nervorum*. Ocorre em casos mais graves e com fator reumatóide em altos títulos, sendo uma das poucas indicações do uso de corticosteróides em doses mais elevadas.

■ Neurológica

A neuropatia periférica pode ser outra manifestação extra-articular que ocorre em casos de maior gravidade, com fator reumatóide positivo em títulos elevados e necessitando, por vezes, de doses maiores de esteróides.

O envolvimento do sistema nervoso central é muito raro. A queixa de dor e parestesias pode ocorrer pela compressão nervosa causada pela subluxação de segmentos da coluna cervical. A subluxação atlanto-axial pode ser causada pela erosão do odontóide.

■ Cardiopulmonares

As manifestações cardiopulmonares acontecem na AR de modo bastante diversificado. O coração pode ter todas as suas túnicas comprometidas, mas este comprometimento raramente é sintomático. Nos pulmões observa-se pleurite, em geral assintomática, derrame pleural (em apenas 5% dos casos) ou fibrose intersticial (mais comum em homens, com fator reumatóide positivo e nódulos reumatóides). A síndrome de Kaplan foi descrita como pneumoconiose e nódulos pulmonares associados a AR.

■ Renal

Os rins são pouco envolvidos por esta enfermidade. Porém, deve-se ressaltar que tanto o uso crônico de antiinflamatórios não-esteroidais, como também o de sais de ouro, d-penicilamina e ciclosporina, podem induzir complicações renais. Além disso, doentes com longa evolução podem ser acometidos por amiloidose renal secundária.

■ Ocular

O envolvimento ocular compreende a ceratoconjuntivite seca, que quando associada ao envolvimento das glândulas salivares resulta na síndrome de Sjögren, mas também episclerite, esclerite, ceratite em faixa (mais observada na artrite reumatóide juvenil) e a escleromalácia, que pode ocorrer como complicação de esclerite.

■ Hematológicas

Alterações hematológicas podem ocorrer em virtude da própria doença ou secundariamente ao uso crônico de medicações. A anemia, de origem multifatorial, pode ser um problema de difícil solução na AR. Geralmente o grau de anemia se correlaciona com a atividade de doença, em especial com o da inflamação articular. O número de plaquetas pode elevar-se nos pacientes com doença ativa. Já a trombocitopenia pode ocorrer raramente, em particular na síndrome de Felty. A síndrome de Felty é definida como AR associada a leucopenia e esplenomegalia e ocorre em pacientes com doença grave, soropositiva, com nódulos e, muitas vezes, com úlceras de extremidades inferiores.

■ Exames complementares

O diagnóstico da AR é eminentemente clínico, baseado na anamnese e exame físico realizados por especialista da área, conhecedor do amplo espectro que tem esta patologia. No entanto, exames subsidiários podem auxiliar o diagnóstico, principalmente nas suas fases mais iniciais.

Provas de atividade inflamatória

As provas de atividade inflamatória não são específicas, mas fornecem um bom subsídio para avaliação da doença e de seu tratamento. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é a principal delas, em geral aumentada nas fases ativas da doença.

Fator reumatóide

O fator reumatóide é a mais importante alteração imunológica observada. Pode ser detectado por provas de aglutinação como a prova do látex (positiva em cerca de 70-80% dos casos) e a reação de Waa-ler-Rose (positiva em cerca de 60% dos casos), mas também por outros métodos como a nefelometria.

Outros auto-anticorpos como o fator antinuclear (FAN) podem ser positivos, porém, em baixos títulos. O FAN deve ser pesquisado somente naqueles casos onde é necessário o diagnóstico diferencial com outras doenças reumatológicas, como por exemplo o lúpus eritematoso sistêmico.

Exames de imagem

As alterações radiográficas na AR são muito características. No entanto, aparecem com a doença já em evolução e não auxiliam muito naqueles casos de doença recente, onde o diagnóstico definitivo seria importante para o tratamento precoce.

De modo geral se observa, aumento de partes moles, diminuição simétrica da fenda articular, osteopenia, cistos ósseos, erosões, subluxações e luxações, dependendo, evidentemente, da fase evolutiva em que a doença se encontra.

Exames de imagem mais sofisticados, como a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética (RNM) podem auxiliar nos casos de suspeita de subluxações e luxações da coluna cervical. A RNM vem sendo utilizada para identificar lesões articulares precocemente na AR inicial.

Crítérios diagnósticos

Em 1987 o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico da AR:

1. Rigidez matinal de pelo menos uma hora;
2. Artrite de três ou mais articulações;

3. Artrite das articulações das mãos ou de punhos;
4. Artrite simétrica, bilateral, simultânea;
5. Nódulos reumatóides;
6. Fator reumatóide positivo;
7. Alterações radiológicas.

São necessários 4 dos 7 critérios para se estabelecer o diagnóstico de AR.

Outras doenças difusas do tecido conjuntivo devem ser investigadas e afastadas, pois podem lembrar o quadro poliarticular da AR.

Além dos critérios diagnósticos, o ACR propôs, em 1991, critérios para avaliação do estado funcional dos pacientes com AR, tendo em conta que é uma doença potencialmente incapacitante.

Crítérios revisados pelo ACR para classificação do estado funcional (1991)

- Classe I. Completamente capaz de realizar atividades rotineiras (cuidados pessoais usuais, atividades ocupacionais e não-ocupacionais).
- Classe II. Capaz de realizar cuidados pessoais e atividades ocupacionais rotineiras, mas não capaz de realizar as atividades não-ocupacionais.
- Classe III. Capaz de realizar cuidados pessoais usuais, mas limitado nas atividades ocupacionais rotineiras e nas não-ocupacionais.
- Classe IV. Limitado para realizar cuidados pessoais usuais, atividades ocupacionais rotineiras e não-ocupacionais.

Tratamento

Medidas gerais - A AR é uma patologia complexa e o tratamento não deve focar apenas a questão medicamentosa, mas sim considerar um esquema envolvendo fisioterapia, apoio psicológico, terapia ocupacional e cirurgias, nos casos indicados. O repouso deve ser solicitado apenas nas fases de dor e incapacitação. Nos demais períodos o encorajamento deve ser pela manutenção da normalidade das atividades.

Terapêutica medicamentosa

■ Drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs)

Os AINEs são eficazes para o combate à dor e à inflamação dos pacientes com AR. No entanto, não são capazes de modificar ou retardar a progressão radiológica da doença, sendo, portanto, apenas sintomáticos. O uso crônico destas drogas reduz o sofrimento e a dor, mas pode causar efeitos gastrointestinais e renais nos pacientes, principalmente nos mais idosos, necessitando de monitorização cuidadosa.

■ Corticosteróides

Embora não possam ser consideradas drogas modificadoras da doença, os corticosteróides são bastante empregados nesta doença, principalmente por serem potentes antiinflamatórios. Geralmente são usados em associação com os AINEs. Tanto prednisona como prednisolona, em doses baixas (até 10 mg/dia) podem ser prescritas para aqueles pacientes com dor e inflamação acentuadas. Uma outra situação de uso de corticosteróides na AR é na vigência de manifestações clínicas extra-articulares, como a vasculite e o envolvimento pulmonar. As injeções intra-articulares de corticosteróides devem ser realizadas quando o envolvimento mono ou oligoarticular permanecer acentuado a despeito da melhora em outras articulações. Nestes casos é obrigatório afastar-se a presença de infecção antes da infiltração.

■ Drogas modificadoras da doença (DMARDs)

As drogas modificadoras da doença ou drogas de ação lenta não devem ser usadas apenas nos casos mais agressivos ou naqueles onde a progressão radiológica é evidente.

Atualmente, o consenso é que a utilização destes medicamentos se faça de forma mais precoce, tentando evitar pior evolução. Muitas vezes é preconizada a associação de duas (e eventualmente mais de duas) destas drogas, na tentativa de remissão completa. A maioria destas drogas não é indicada na gravidez por serem teratogênicas.

■ Antimaláricos

São medicamentos seguros, de custo baixo e que podem ser prescritos para pacientes com AR inicial, leve ou moderada, ou ainda em associação com outras drogas de ação lenta, principalmente o metotrexato. Existem disponíveis o difosfato de cloroquina (dose de 4 mg/kg/dia) e a hidroxicloroquina (dose de 6 mg/kg/dia). Os efeitos colaterais mais preocupantes são os oculares, pois podem levar à retinopatia, principalmente com o uso do difosfato de cloroquina. Para prevenir tal complicação, recomenda-se a monitorização oftalmológica regular destes pacientes.

■ Metotrexato (MTX)

Esta droga, inibidora da síntese das purinas, é considerada o principal agente modificador de doença na atualidade. Sua eficácia, usado sozinho ou em associação com outros medicamentos modificadores, já foi comprovada em inúmeros trabalhos. A dose, sempre semanal, é de 7,5 a 15 mg/semana, podendo ser aumentada gradualmente até os 25 mg/semana, naqueles casos mais graves. A monitorização de seus efeitos colaterais é importante, principalmente o hepático e o hematológico.

■ Sulfassalazina

Usada há muitos anos em patologias inflamatórias intestinais, a sulfassalazina tem eficácia na AR e é uma droga interessante para ser associada com o metotrexato e também com os antimaláricos. A dose é de 1,5 a 3 g/dia, sempre com atenção aos efeitos colaterais, em especial os gastrintestinais, como náuseas, diarreia e dor abdominal.

- **Sais de ouro**

Das mais antigas medicações para esta doença, os sais de ouro continuam a ser usados, embora hoje bem menos, com o surgimento de outras opções. A dose é de 50 mg/semana, intramuscular, até uma dose de 1 grama, espaçando-se posteriormente as doses, de acordo com a resposta observada.

- **Leflunomide**

Esta droga é um inibidor da síntese das pirimidinas e pode ser usada sozinha ou em associação com outras drogas. A recomendação é de uma dose inicial de 100 mg/dia por 3 dias e depois 20 mg/dia. Os principais efeitos colaterais são rash, diarreia, alopecia e aumento de enzimas hepáticas.

- **Ciclossporina**

Pode ser usada sozinha ou em associação com metotrexato. Os efeitos colaterais renais limitam o uso desta droga, cuja posologia fica entre 2,5 a 5,0 mg/dia. No entanto, é uma opção naqueles pacientes não responsivos.

- **Citostáticos**

A azatioprina e a ciclofosfamida podem ser empregadas em casos mais agressivos, com resposta pobre, ou ainda nas manifestações sistêmicas.

Novos Tratamentos

A AR é a patologia reumática que mais avançou em termos de terapêutica. O advento dos agentes biológicos pretende revolucionar o tratamento desta doença, modificando elementos fundamentais na gênese do processo inflamatório, como o fator de necrose tumoral (TNF). A terapia anti-TNF oferece uma nova abordagem valiosa para pacientes difíceis de tratar, cuja AR freqüentemente evolui apesar de terapia precoce com DMARDs.

As orientações recentes recomendam que a terapia anti-TNF seja considerada em pacientes com doença ativa depois de tratamento com um ou mais DMARDs.

No mercado mundial são conhecidos três produtos inibidores do TNF:

- **Infliximab (REMICADE®)**

Trata-se de um anticorpo contra TNF de uso endovenoso, aprovado pelo FDA para pacientes com AR e doença de Crohn. O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG quimérico constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo.

Inibe as ações deletérias do TNF em pacientes com AR através de múltiplos mecanismos, ligando-se especificamente e assim neutralizando tanto o TNF transmembrana como o TNF em solução. Além disso, estudos in vitro mostraram que esta droga provoca lise de células produtoras de TNF através da fixação de complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos.

Em pacientes com AR a infusão de infliximab na dose de 3 mg/kg deve ser intravenosa, em um período de 2 horas. A infusão inicial é seguida em 2 e 6 semanas por infusão de doses adicionais de 3 mg/kg e depois a cada 8 semanas. A segurança e a eficácia da administração repetida a cada 8 semanas já estão estabelecidas.

O uso desta droga, em combinação com o metotrexato, produziu melhora clínica significativa em pacientes com doença ativa resistente a terapias convencionais e foi superior ao tratamento com MTX isolado.

Esta é a primeira terapia anti-reumática a demonstrar interrupção da lesão estrutural articular. Dados radiográficos em 54 semanas demonstraram uma parada da progressão da doença após tratamento com infliximab mais MTX, o que parece demonstrar uma resposta sobre a AR não observada com outros tratamentos.

- **Etarnecept (Enbrel®)**

É um receptor solúvel de TNF de uso subcutâneo, que se liga ao TNF e o impede de se ligar às células da membrana sinovial. Esta proteína de fusão é indicada nos EUA para redução de sinais e sintomas de AR moderada a intensamente ativa em pacientes com resposta inadequada a um ou mais DMARDs.

O etanercept é administrado por via subcutânea e está associado a reações no sítio da injeção em 37% dos receptores, em comparação com uma frequência de 10% nos pacientes com placebo.

- **Adalimumab (D2E7): anticorpo monoclonal humano anti-TNF**

Resultado do estudo ARMADA (Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody D2E7 in Patients with Rheumatoid Arthritis) mostrou que o adalimumab foi significativamente superior ao placebo no alívio dos sinais e sintomas da artrite reumatóide.

Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatóide

Critérios Diagnósticos

- a. Rigidez matinal: rigidez articular e periarticular durando pelo menos 1 hora
- b. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edemas de partes moles ou derrame articular, observado por médico
- c. Artrite de articulações das mãos (punhos, interfalângianas proximais e metacarpofalângianas)
- d. Artrite simétrica: comprometimento simultâneo bilateral
- e. Nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justaarticular, observado pelo médico
- f. Fator reumatóide sérico
- g. Alterações radiológicas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos

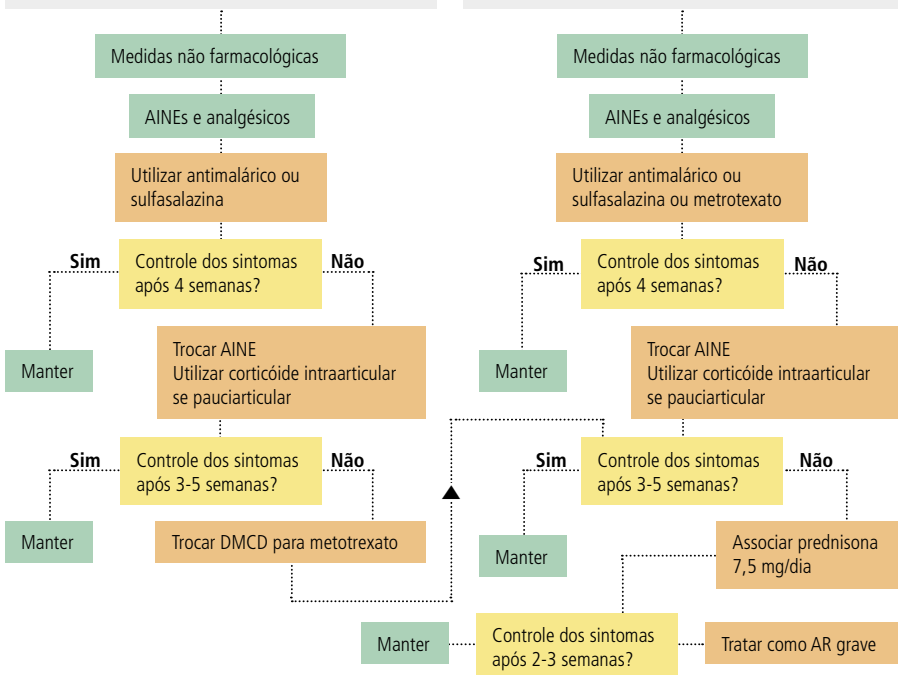
* Critérios a-d devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas

AR leve

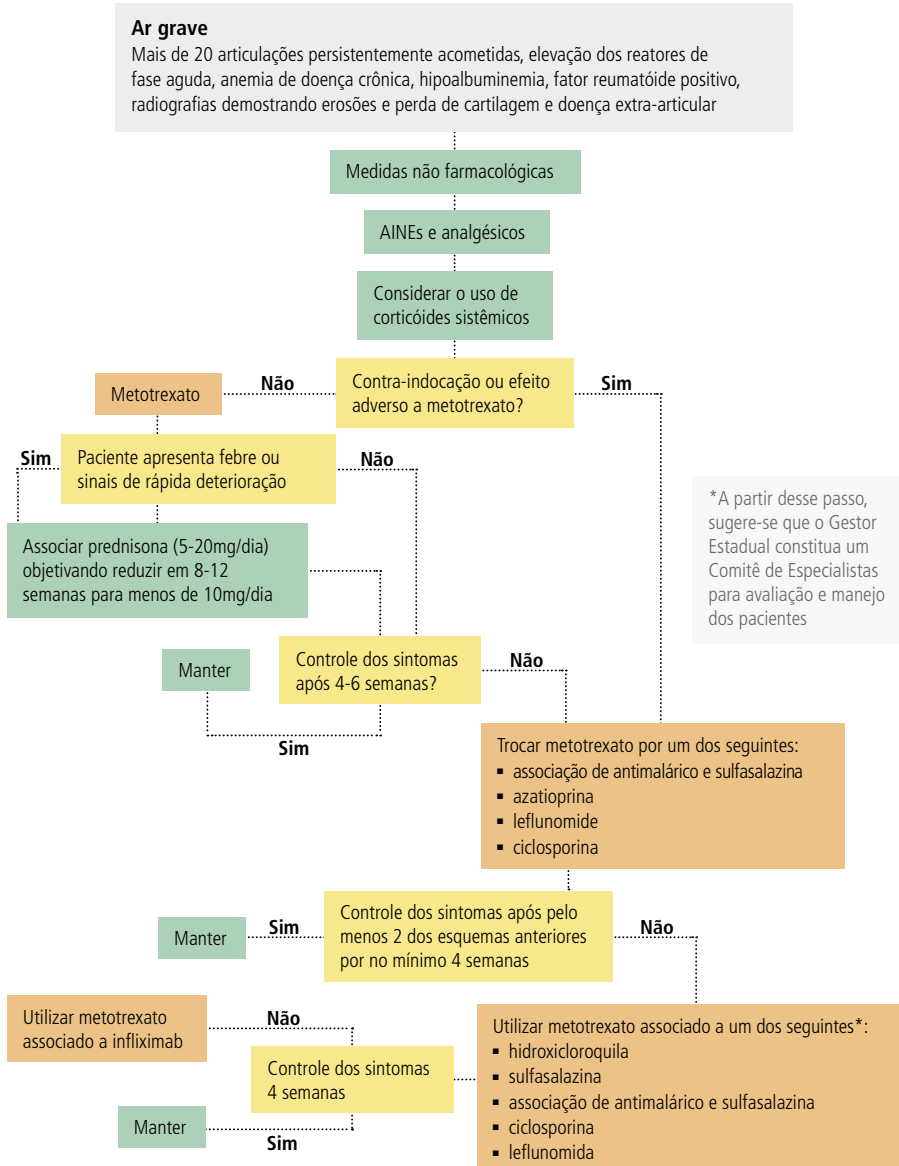
Artralgias, pelo menos 3 articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatóide negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem ao estudo radiográfico.

AR moderada

Entre 6 e 20 articulações acometidas, comumente doença restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatóide, evidência de inflamação ao estudo radiográfico.



Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatóide Grave



Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Pubmed e Medline
2. Descritores utilizados: Infliximab, artrite reumatóide, anti-tumor necrosis factor agent, rheumatoid arthritis.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados, Coorte, Caso controle e série de casos.
4. População Incluída: pacientes portadores de artrite reumatóide grave em uso de anti-TNF.
5. Período pesquisado: 1991-2006
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 4 ensaios randomizados, 1 coorte, 4 revisões, 3 diretrizes.

Revisão Bibliográfica

DIRETRIZ TERAPÊUTICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO DE ARTRITE REUMATÓIDE - 2002

Introdução

Artrite reumatóide é uma desordem auto-imune, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso.

Quando apresenta envolvimento multissistêmico, a morbidade e a gravidade da doença são maiores.

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares. A prevalência estimada é de 1%, com incidência de 36:100.000 em mulheres e de 14:100.000 em homens.

A atividade da doença leva em consideração 4 fatores básicos:

- avaliação dos sintomas e estado funcional: graduação da dor articular, rigidez matinal e severidade da fadiga;
- avaliação do envolvimento articular e manifestações extra-articulares: as articulações devem ser avaliadas quanto ao edema, dolorimento, perda de movimento e deformidade.
- Manifestações extra-articulares, incluindo manifestações sistêmicas como febre, anorexia, náuseas e perda de peso, devem ser investigadas;
- marcadores laboratoriais: proteína C reativa e velocidade de eritrossedimentação (reatores de fase aguda) são marcadores inespecíficos que refletem grau de inflamação sinovial;
- estudos radiológicos: acompanhamento com radiografias após 6 a 12 meses de tratamento e sua comparação com as basais podem indicar atividade da doença (desenvolvimento ou piora de osteopenia e/ou erosões articulares e redução do espaço articular são indicativos de atividade da doença).

Quanto à severidade da doença, a artrite reumatóide costuma ser dividida em:

- leve: paciente apresenta artralguas, em pelo menos 3 articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatóide costumeiramente negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem ao estudo radiográfico;
- moderada: paciente com 6 a 20 articulações acometidas, comumente a doença é restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatóide, evidência de inflamação ao estudo radiográfico;

- grave: mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação dos reatores de fase aguda, anemia de doença crônica, hipoalbuminemia, fator reumatóide positivo, estudos radiográficos demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular.

Diagnóstico

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais característicos, dados laboratoriais e achados radiológicos.

Critérios diagnósticos de artrite reumatóide

Orientação para Classificação

- quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo artrite reumatóide.
- pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, não sendo considerados para inclusão neste protocolo.

Crítérios

- rigidez matinal: rigidez articular e periarticular durando pelo menos 1 hora antes de melhora máxima.
- artrite em 3 ou mais áreas: pelo menos 3 áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular;
- artrite de articulações das mãos (interfalangianas proximais ou metacarpofalangianas) ou punhos;
- artrite simétrica: comprometimento simultâneo bilateral;
- nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justarticular;
- presença de fator reumatóide sérico;
- alterações radiológicas: erosões localizadas ou osteopenia justarticular em radiografias de mãos e punhos.

** Critérios: "a" até "d" devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas. O médico deve ter observado os critérios "b" até "e".*

Crítérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento

Para inclusão no Protocolo de Tratamento o paciente deve preencher os critérios diagnósticos. Radiografia de mãos e punhos e fator reumatóide são necessários caso o paciente não apresente os quatro critérios clínicos descritos acima. VHS e proteína C reativa são necessários para acompanhamento da resposta terapêutica.

Tratamento

O manejo do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e severidade, devendo-se ser mais agressivo no tratamento quanto mais agressiva for a doença. Medidas não-farmacológicas são de extrema importância, principalmente a educação do paciente em relação a sua doença.

Para casos leves, o uso de antiinflamatórios não-esleróides pode ser feito inicialmente de forma isolada. É aconselhável, entretanto, o uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) desde o momento do diagnóstico.

Para casos refratários, o uso de corticosteróides em baixa dose (correspondente a 2,5-10mg de prednisona) pode ser benéfico.

Em casos avançados em que o componente álgico é importante, o uso de analgésicos simples e/ou antidepressivos tricíclicos pode trazer alívio. O uso de opióides pode se fazer necessário em alguns pacientes.

- Ensaios clínicos e metanálises comparando as diversas DMCD entre elas não demonstraram superioridade significativa de nenhuma delas. A toxicidade das drogas, aliada à sua experiência de uso, norteia a escolha, fazendo com que a hidroxicloroquina, a sulfasalazina e o metotrexalo sejam os medicamentos que detêm a melhor relação risco-benefício, sendo assim as preferidas.

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE)

Não existe diferença de eficácia antiinflamatória entre os AINEs atualmente disponíveis. Os inibidores mais seletivos da ciclooxigenase 2 (COX-2) estão associados a uma menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais quando comparados com AINEs não-selelivos.

- **Antimaláricos**
Dose: inicia-se com hidroxicloroquina: 400 mg/dia; difosfato de cloroquina: 250 mg/dia, até efeito máximo (usualmente 8-12 semanas). Após, a dose pode ser reduzida pela metade.
- **Sulfasalazina**
Dose: inicia-se com 0,5 a 1 g/dia aumentando 0,5 g semanalmente até 1 g 3 a 4 vezes ao dia. Depois de alcançado o efeito, em geral após 2 a 3 meses de uso continuado, a dose pode ser reduzida para 2 g/dia em doses divididas para a manutenção.
- **Metotrexato**
Dose: inicia-se com 7,5 mg/semana, podendo ser aumentada até 25 mg/semana se não houver resposta após 6-8 semanas de tratamento. Havendo resposta, o intervalo de dose pode ser aumentado para cada 2 semanas.

- **Azatioprina**

Dose: inicia-se com 1 mg/kg/dia por 6-8 semanas aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até resposta ou até 2,5 mg/kg/dia.

- **Leflunomida**

Dose: inicia-se nos primeiros 3 dias de tratamento com 100mg ao dia, por via oral. Após o 3º dia, 20mg ao dia. Alguns pacientes respondem de forma consistente à dose de 10 mg ao dia. A dose pode também ser diminuída para 10 mg ao dia para pacientes que não tolerem os 20 mg.

- **Ciclosporina**

Dose: inicia-se com 2,5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 tomadas. A dose pode ser aumentada em 0,5-0,75 mg/kg/dia se não houver resposta adequada em 8 semanas de tratamento. Novo incremento da dose pode ser realizado na 12ª semana de tratamento, se necessário, com uma dose máxima de 4 mg/kg/ dia. Não havendo resposta até a 16ª semana deve ser considerada falha terapêutica.

- **Infliximab**

Dose: inicia-se com 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguida da mesma dose (3 mg/kg) na 2ª e 6ª semanas e, após, a cada 8 semanas. Deve sempre ser utilizado conjuntamente com metotrexato.

Contra-indicação: para mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses [ou indefinidamente se em prótese que não foi retirada], infecções pulmonares persistentes ou recorrentes, esclerose múltipla, tuberculose não adequadamente tratada), em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de 10 anos).

Monitorização: acompanhar o surgimento de sinais de infecção, principalmente tuberculose.

Tratamento da artrite reumatóide leve

Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Analgésicos comuns (paracetamol) conforme necessidade
- O uso de DMCD (antimaláricos ou sulfasalazina)

Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE.
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular (poucas articulações acometidas).

Sem controle após 3-5 semanas

- Tratamento como AR moderada

Tratamento da artrite reumatóide moderada

Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Uso de DMCD (antimaláricos, sulfasalazina ou metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade

Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular

Sem controle após 3-5 semanas de tratamento

- Associa-se prednisona 7,5 mg/dia enquanto se aguarda por efeito máximo das DMCDs, tentando reduzir a dose após controle clínico.

Sem controle após período de efeito máximo dos DMCD.

- Tratamento como AR grave

Tratamento da artrite reumatóide grave

Tratamento inicial

- O uso de AINE;
- Uso de DMCD (metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade

Se o paciente está febril, ou apresenta deterioração rápida apesar do tratamento

- Associa-se prednisona 5-20 mg/dia com redução da dose após 8-12 semanas, objetivando manter dose inferior a 10 mg/dia.

Não havendo resposta ao metotrexato em doses adequadas ou havendo contra-indicação para seu uso

- Utiliza-se a associação de sulfasalazina e antimaláricos, ou
- Azatioprina isoladamente, ou
- Leflunomida isoladamente, ou
- Ciclosporina isoladamente

Se não houver resposta a pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores

- Utilizam-se associações de DMCD
- Metotrexato + antimaláricos, ou
- Metotrexato + sulfasalazina, ou
- Metotrexato + sulfasalazina + antimaláricos, ou
- Metotrexato + ciclosporina, ou
- Metotrexato + leflunomida

Se não houver resposta ao uso de pelo menos uma das associações

- Utiliza-se infliximab associado a metotrexato.

INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS - 2002

Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, Tugwell P

The Cochrane Collaboration - Cochrane Reviews

Numa metanálise da Cochrane Review objetivando avaliar eficácia e segurança de infliximab no tratamento de AR foram selecionados trabalhos randomizados e controlados comparando infliximab mais metotrexato com metotrexato isolado ou comparando infliximab sozinho com placebo, com duração de no mínimo 6 meses. Concluiu-se que infliximab com metotrexato é efetivo para o tratamento de AR, que é relativamente uma nova DMCD e que no curto período de 6 a 12 meses os estudos sugerem que essa associação na dose de 3mg/kg ou 10 mg/kg de infliximab a cada 4 ou 8 semanas por 6 a 12 meses reduz a atividade da doença, progressão radiológica e melhora a dor e função quando comparado com metotrexato isolado.

COST EFFECTIVENESS OF TUMOUR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITORS AS FIRST-LINE AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS – 2006

Objetivo: Analisar o custo-efetividade dos agentes inibidores do fator alpha de necrose tumoral versus metotrexato.

Esquemas utilizados:

- a. Adalimumab versus metotrexato.
- b. Etanercept versus metotrexato.
- c. adalimumab plus methotrexato versus metotrexato.
- d. infliximab plus methotrexato versus metotrexato.

Resultados:

Custo Incremental de cada terapia comparada com a terapia com metotrexato isolado.

- e. Adalimumab versus metotrexato – custo incremental de \$US 63.769 por QALY.
- f. Etanercept versus metotrexato - custo incremental de \$US 89.772 por QALY.
- g. adalimumab plus methotrexato versus metotrexato - custo incremental de \$US 194.589 por QALY.
- h. infliximab plus metotrexato versus metotrexato - custo incremental de \$US 409.523 por QALY.

Conclusão:

Apenas etanercept e adalimumab podem ser considerados como custo-efetivos relativos como primeira linha de tratamento para artrite reumatóide quando comparada com a terapia isolada com metotrexato.

OUTCOMES AFTER SWITCHING FROM ONE ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR AGENT TO A SECOND ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR AGENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM A LARGE UK NATIONAL COHORT STUDY -2006

*Kimme L. Hyrich, Mark Lunt, Kath D. Watson, Deborah P. M. Symmons, Alan J. Silman *, British Society for Rheumatology Biologics Register. University of Manchester, Manchester, UK.*

Objetivo: Avaliar a causa (ineficácia ou toxicidade) e a frequência da troca de medicação da primeira escolha do inibidor do TNF para o segundo tipo de inibidor da TNF. Os benefícios dessa troca são desconhecidos.

Metodologia: Estudo tipo Coorte envolvendo 6739 pacientes. 876 pacientes iniciaram o tratamento com Adalimumab, 2826 com Etanercept e 3037 com Infliximab. O seguimento médio foi de 15 meses, 841 pacientes pararam o uso da primeira escolha da droga por ineficácia e 1023 pararam por toxicidade, dos quais 503 e 353 respectivamente fizeram a troca para a segunda escolha de inibidor da TNF.

Resultados: No geral 73% pacientes que fizeram a troca da primeira para segunda droga mantiveram o uso dessa droga até o final do seguimento. A causa da descontinuação do uso da primeira droga por ineficácia esteve associado também com a essa mesma causa de descontinuação da segunda droga, porém não com toxicidade. Similarmente a causa de descontinuação da primeira droga por toxicidade também esteve associado com essa mesma causa para descontinuação da segunda droga.

Conclusão: Nos pacientes com artrite reumatoide grave que fizeram a troca da primeira escolha do inibidor da TNF para a segunda apresentaram um alto índice de continuidade do tratamento. E as causas para essa troca de medicação estão sempre associadas as mesmas causas que fizeram a interrupção da segunda droga.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE

Final Appraisal Determination

Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis - NICE - 2006

O comitê NICE considerou que existe evidência da eficácia clínica dos inibidores do TNF no tratamento de pacientes com artrite reumatóide grave.

Nos estudos avaliados os inibidores do TNF são recomendados apenas em combinação com o metotrexato onde o paciente tenha tido uma resposta previamente inadequada a DMARDs convencional. Embora que nos casos do etanercept e do adalimumab, a monoterapia poder ser prescrito, se o metotrexato não for tolerado. O tratamento com inibidores do TNF deve ser contínuo somente se existir uma resposta adequada nos primeiros 6 meses do início do tratamento avaliado pelo score DAS. No caso de uma resposta inadequada ao tratamento inicial, não é recomendado a prescrição de um inibidor do TNF alternativo.

O comitê NICE evidenciou algumas diferenças nos desfechos primários da eficácia entre os três agentes medicamentosos e as populações incluídas não eram necessariamente comparáveis. Porém os especialistas clínicos consultados sobre essas observações não consideraram essas diferenças clínicas dos desfechos primários e a população heterogênea suficientes para causar uma diferença significativa na prática clínica.

CANADIAN COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation – CCOHTA – 2006

Conclusões:

Nos pacientes com artrite reumatóide grave que não respondem mais ao tratamento com DMARDs o uso de Infliximab combinado com Metotrexato é mais efetivo quando comparado com o uso de metotrexato isoladamente ou quando comparado com placebo, principalmente na melhora clínica e da regressão da doença ao Raio X no período de até 12 meses. Apesar de não existir estudos com seguimentos mais longos o infliximab se mostrou bem tolerado com poucas reações adversas. Não houve avaliação segura quanto ao aumento da incidência de câncer e tuberculose nos pacientes tratados com Infliximab.

A evidência científica sugere que o infliximab, prescrito em dose recomendada, pode conduzir a uma melhora de 70% nos sintomas em um de cada 13 pacientes que fizeram a terapia combinada com metotrexato por pelo menos seis meses.

A análise econômica demonstrou que a estratégia com infliximab é mais cara e mais eficaz do que a estratégia com metotrexato sem infliximab. Entretanto a estratégia de tratamento com Infliximab não é custo-efetiva baseado em um valor de ponto inicial de \$50.000 por vida/ano qualidade –ajustado (QUALY). A estratégia medicamentosa com Infliximab custou mais de \$125.000 por QUALY ganho.

Análise do Impacto Econômico

CUSTO TRATAMENTO COM INFLIXIMAB

- Início: 3mg/kg IV
- Seguidos de 3mg/kg na 2ª semana e 6ª semana, e após a cada 08 semanas. Total de doses previstas em 01 ano de tratamento - 08 doses.
- Apresentação: Infliximab - Remicade - 10mg/ml frasco de 10ml
- Cálculo do custo* - supondo um cliente de 70 Kg.
- 210mg _ 2 frascos de 100 mg
- Tratamento: 8 doses de 200 mg
- Cada dose de 200 mg custa: R\$5.867,37
- Custo de 08 doses de 200 mg: R\$46.938,99/ano de tratamento

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio recomenda a incorporação da medicação INFLIXIMAB para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide grave refratária.

- Essa medicação deve ser sempre usada em associação ao metotrexato.
- Solicitamos que, na solicitação de utilização desse medicamento deva constar todas as opções terapêuticas já utilizadas no tratamento do cliente.
- Levar sempre em consideração que o infliximab não é uma droga de indicação inicial no tratamento.

Referências Bibliográficas

1. BRASIL. Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Artrite Reumatóide.
2. LIPSKY, Peter E. et al. Infliximab and Methotrexato in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, Massachussets, v. 342, nº 22, p 1594-1602, nov 2000.
3. MOOTS, R. et al. Biologic Therapy in clinical practice: enthusiasm must be tempered by caution. *Rheumatology*, UK. v. 42, p. 614-616, mar 2003.
4. JONES, G. et al .The effect of treatment on radiological pogression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebocontrolled trials. *Rheumatology*, UK,v. 42, p. 6-13, 2003.
5. THE COCHRANE LIBRARY, Cochrane Review, Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis, Oxford, Issue 4, 2002.
6. SMITH, Howard R. et al. Rheumatoid Arthritis, Last Updated January 8 2003. <Disponível em www.emedicine.com> Acesso em 11/08/2003.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. São Paulo, agosto de 2002.
8. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs C, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (suppl):195-9.
9. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a long-term follow-up of children with a syndrome of soronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol* 1992; 19:1282-5.
10. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330:1368-75.
11. Embrel® (etanercept). Summary of product characteristics. Immunex Corporation May, 1999.
12. Esdaile JM. The HERA study group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1995; 98:156-68.
13. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic disease drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36:297-306.
14. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Voronstov, et al. Methotrexate in resistant juvenil rheumatoid arthritis: results of USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326:1043-9.

15. Harriman G, et al. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (suppl 1):161-4. J.
16. Kam JL. Clinical perspectives in gastroenterology. 1998; 67-72.
17. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J med* 1995; 333:142-6.
18. Knight DM, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30:1443-53.
19. Lipsky P, et al. 54-week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab (Remicade®) in patients with active RA despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl 9):S401.
20. Maini RN, et al. Therapeutics efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-63.
21. Maini RN, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354:1932-9.
22. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GD. Life table analysis of 879 treatment episodes with slow acting antirheumatic drugs in community rheumatology practice. *J Rheumatol* 1992; 19:704-8.
23. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl Med* 1996; 334:1287-91.
24. Remicade® (Infliximab). Summary of product characteristics. Centocor Inc., November 9, 1999.
25. Seymour HE, et al. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Brit J Clin Pharmacol* 2000; 51(3):201-8.
26. Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1983; 103:872-6.
27. Southwood RT, PettY RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DWC, Wood B, Schroeder M. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1007-13.
28. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:123-52.
29. Van de Putte LBA, et al. Efficacy of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in rheumatoid arthritis (abstract 1977). *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl):S 400.