

PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE INICIAL

LICIA MARIA HENRIQUE DA MOTA^{1*}, IEDA MARIA MAGALHÃES LAURINDO², LEOPOLDO LUIZ DOS SANTOS NETO³

Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) - Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF

*Correspondência:

SHLS 716/916 - Bloco E -
Salas 501-502
Centro Médico de Brasília
Asa Sul
Brasília- DF
CEP: 71660-020
Tel/Fax: (61) 3245-1966
licia@unb.br;
liciamhmota@yahoo.
com.br

RESUMO

Os principais objetivos do tratamento de um paciente com artrite reumatóide (AR) são: reduzir a dor, o edema articular e os sintomas constitucionais, como a fadiga, melhorar a função articular, interromper a progressão do dano ósseo-cartilaginoso, prevenir incapacidades e reduzir a morbimortalidade. Nos últimos anos, o conceito terapêutico da AR inicial (primeiros 12 meses de sintomas da doença) sofreu grandes mudanças. Três aspectos, em particular, passaram a ser base do novo paradigma de tratamento: a precocidade do diagnóstico, o início imediato das drogas modificadoras do curso da doença (DMARD) e o controle rigoroso da atividade inflamatória. Nesse artigo, os autores fazem uma revisão dos princípios gerais do manejo de pacientes com diagnóstico de AR inicial.

UNITERMOS: Artrite reumatoide. Terapêutica. Terapia biológica.

INTRODUÇÃO

O objetivo do tratamento da AR deve ser sempre pautado em se atingir a mínima atividade de doença ou a remissão, cuja definição é controversa. A remissão seria a única forma de se evitar a evolução para formas erosivas e potencialmente deformantes. Detectar os parâmetros que possam indicar atividade e prognóstico da doença é, portanto, de vital importância para a condução do tratamento adequado¹.

Os principais objetivos do tratamento de um paciente com AR são: reduzir a dor, o edema articular e os sintomas constitucionais, como a fadiga, melhorar a função articular, interromper a progressão do dano ósseo-cartilaginoso, prevenir incapacidades e reduzir a morbimortalidade².

Nos últimos anos, o conceito terapêutico da AR inicial (primeiros 12 meses de sintomas da doença) sofreu grandes mudanças³. Três aspectos, em particular, passaram a ser base do novo paradigma de tratamento: a precocidade do diagnóstico, o início imediato das drogas modificadoras do curso da doença (DMARD) e o controle rigoroso da atividade inflamatória⁴.

Reconhecimento da importância do diagnóstico e tratamento precoce da AR

Uma vez que a maior parte das lesões erosivas se estabelece nos dois primeiros anos da doença, o reconhecimento e tratamento adequado nesta fase podem evitar ou retardar a progressão da doença⁵.

Encontra-se bem estabelecido que pacientes tratados com DMARD, ainda nas primeiras semanas de enfermidade, evoluem melhor que os que iniciam tratamento mais tardiamente⁶.

O conceito da “janela de oportunidade” enfatiza a necessidade do uso imediato de DMARD, associadas ou não aos corticosteroides, visando ao controle precoce do processo inflamatório intra-articular, à prevenção da formação do *pannus* e da destruição da articulação acometida⁷.

Importância da estratificação de risco de evolução para formas graves

Há diferentes subgrupos e subpopulações de pacientes com AR, que evoluirão de maneira diversa, com maior ou menor gravidade. Tenta-se hoje estabelecer modelos de estratificação a fim de tratar mais agressivamente o paciente com pior prognóstico⁷.

Mudança na forma de prescrição dos esquemas terapêuticos

A antiga pirâmide (uso sequencial de anti-inflamatórios, drogas de ação lenta e imunossuppressores) deu lugar à terapia combinada com múltiplas DMARD, desde o momento do diagnóstico. Tal abordagem evita que o paciente mais grave (com maior potencial erosivo) fique por longos períodos sem tratamento adequado⁸.

Utilização de novos agentes terapêuticos, incluindo as drogas modificadoras da resposta biológica

Um dos mais notáveis avanços recentes em termos de terapia para a AR foi o desenvolvimento dos agentes modificadores da resposta biológica (agentes biológicos). Embora essas drogas pareçam ser hoje as medicações mais efetivas no controle da AR, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo. O uso dos agentes biológicos como primeira opção terapêutica na AR inicial, embora já avaliado em alguns estudos, é bastante controverso⁹.

1. Doutorado - Professora colaboradora de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB, Brasília, DF
2. Doutorado - Professora colaboradora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP
3. Doutorado - Professor Associado de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) - Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF

Atualmente os agentes biológicos mais utilizados são os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. Ela promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-8 e estimula a produção de proteases. A inibição dessa citocina demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença¹⁰⁻¹². Três drogas antiTNF estão disponíveis para uso clínico: infliximabe (anticorpo monoclonal antiTNF quimérico - humano/murino)¹³, etanercepte (proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF região Fc da IgG)¹⁴ e adalimumabe (anticorpo humano contra o TNF)¹⁵.

Outras terapias biológicas em utilização incluem o antagonista do receptor da IL-1 (anakinra)¹⁶, antilinfócitos B - anticorpos antiCD20 (rituximabe)¹⁷⁻¹⁹, inibidores de moléculas de co-estimulação, como proteínas de fusão CTLA-4-IgG (abatacepte)²⁰⁻²² e anticitocinas, como o anticorpo antirreceptor solúvel de interleucina-6 (tocilizumabe)²³⁻²⁵.

Todos os agentes biológicos são eficazes em controlar as manifestações articulares e deter a progressão radiológica da doença, embora possa haver falha terapêutica, sobretudo com o tratamento continuado, em até 30% a 40% dos pacientes. A falha a um agente biológico não prediz necessariamente ausência de resposta à outra droga da mesma classe, e a tentativa de um novo fármaco, após falência de resposta ao primeiro é aceitável⁹.

A possível ocorrência de efeitos adversos múltiplos, sobretudo uma maior susceptibilidade a infecções diversas, incluindo, em alguns casos, a tuberculose²⁶, deve ser cuidadosamente avaliada.

Um outro fator a ser considerado, especialmente em nosso meio, é o alto custo dessas medicações. São necessárias maiores análises de fármaco-economia, incluindo custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício desta terapia, sobretudo nas fases iniciais da doença²⁷.

CONCLUSÃO

Não há consenso formal sobre a sequência de introdução das medicações na AR inicial, sendo esta variável de acordo com a gravidade do caso e a resposta obtida. A Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide recomenda que a escolha e cronologia do agente biológico a ser prescrito sejam individualizadas, a critério do médico²⁸.

Em suma, o uso muito precoce de DMARD efetivas é um ponto-chave no tratamento de pacientes com risco de desenvolver artrite persistente e erosiva. O tratamento intensivo em fase inicial da doença, como a combinação de DMARD e esteroides ou mesmo terapias biológicas, pode induzir altos índices de remissão e controlar a progressão radiológica²⁹.

Essa abordagem agressiva responde por um melhor prognóstico do que a monoterapia com DMARD em AR inicial, e deve ser considerada muito precocemente para esses pacientes. Além disso, a monitoração estrita da atividade da doença, progressão radiográfica e avaliação do prognóstico são mandatárias, com a finalidade de adaptar a estratégia terapêutica quando necessário.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

GENERAL PRINCIPLES FOR TREATMENT OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

The main goals of the treatment of a patient with RA are: to reduce pain, joint swelling and constitutional symptoms such as fatigue, to improve joint function, stop progression of bone-cartilage damage, prevent disabilities and reduce morbidity and mortality. In recent years, the therapeutic concept of early RA (first 12 months of symptoms) has undergone major changes. Three aspects in particular have become the basis of the new treatment paradigm: early diagnosis, immediate beginning of Disease Modifying Antirheumatic Drugs therapy (DMARD) and strict control of the inflammatory activity. In this article, the authors review the general principles of management of patients with early RA. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 360-2]

KEY WORDS: Arthritis rheumatoid. Therapeutics. Biological therapy.

REFERÊNCIAS

- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659-72.
- Albers JMC, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van 't Hof HM, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:453-8.
- Mota LMH. Atualização em reumatologia: artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48:360-5.
- Pinheiro GRC. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide - por que e como empregá-los. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47:362-5.
- Van der Heijde DMFM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34:74-8.
- Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:906-14.
- Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:627-33.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korela M, et al. Comparison of combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:1568-73.
- Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. *Best Prac Res Clin Rheumatol*. 2009;23:93-102.
- Criscione LG, St. Clair EW. Tumor necrosis factor - alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:204-11.
- Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:13-6.
- Furst DE, Breedveld FC, Burmester GER, Smolen JS, Kalden JR, Mease PJ, et al. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis*. 2000;59:1-2.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:478-86.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbard CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35-45.
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1062-8.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Reflex Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806.
- Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Röhrs T, Maizus K, Passon D, et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis

- receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1648-9.
19. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
 20. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
 21. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev.* 2008;8:76-82.
 22. Ruderman EM, Pope RM. The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:S21-5.
 23. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-80.
 24. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-23.
 25. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97.
 26. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:327-46.
 27. Bansback N, Marra CA, Finckh A, Anis A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:83-92.
 28. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47:151-9.
 29. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:59-69.

Artigo recebido: 10/12/09
Aceito para publicação: 04/03/10
