

ARTRITE REUMATOIDE: NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW STRATEGIES FOR TREATMENT

Raylan Golinski Costa; Regina Sordi; Daniel Fernandes

¹ Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas.

E-mail: 051940241@uepg.br

² Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Farmacologia.

³ Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas.
(42) 3220-3120 E-mail: dfernandes@uepg.br

Recebido para publicação em 17/07/2009

Aceito para publicação em 14/10/2009

RESUMO

Artrite reumatoide (AR) é um processo inflamatório crônico, de causa desconhecida, que afeta 0,5 a 1% da população mundial e no qual os sistemas imune e inflamatório estão intimamente ligados na destruição do osso e da cartilagem articular. Diferentes estratégias têm sido desenvolvidas para o tratamento da artrite reumatoide, sendo os agentes biológicos e as novas drogas modificadoras do curso da doença os fármacos considerados mais promissores. Entretanto, além do alto custo, a utilização desses fármacos apresenta riscos potenciais e pode apresentar sérios efeitos adversos. Neste artigo, revisamos os fármacos, seus riscos e os custos para o tratamento da artrite reumatoide.

Palavras-chave: Artrite reumatóide; Tratamento; Riscos e custos.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammation of unknown causes that affects 0.5 to 1% of world population, in which immune and inflammatory systems are intimately linked to the destruction of bone and articular cartilage. Different treatment strategies for rheumatoid arthritis have developed, and biological agents and new disease-modifying antirheumatic drugs are the most promising. However, besides the high cost, the use of these drugs has potential risks, and may have serious adverse effects. This article, reviews these RA treatment drugs, risks and costs for the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words. Rheumatoid arthritis; Treatment; Risks and costs.

Artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, crônica, progressiva e inflamatória que acomete principalmente as articulações, causando danos muitas vezes incapacitantes. A primeira descrição de AR reconhecida foi feita em 1800, pelo doutor Augustin-Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) (LANDRÉ-BEAUVAIS, 2001). Embora sua causa não seja conhecida, a AR é caracterizada como uma doença autoimune que resulta em poliartrite periférica e simétrica, levando a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem. A inflamação, o edema e a proliferação do tecido sinovial característicos da artrite reumatoide são chamados de *pannus* (SMOLEN; STEINER, 2003).

Estima-se que a prevalência da AR na população do mundo industrializado alcance entre 0,5 e 1,0%, valor também creditado à população brasileira, sendo de duas a três vezes mais frequente em mulheres que em homens, podendo atingir qualquer faixa etária, porém tendo incidência maior entre a quarta e a sexta década de vida (GABRIEL, 2001).

Embora apenas uma ou poucas articulações sejam afetadas em estágios iniciais da doença, a AR pode envolver muitas articulações (quatro ou mais). Pode causar danos a pequenas e grandes articulações, geralmente sendo mais atingidas as articulações das mãos, pés e joelhos. Associados às manifestações articulares, podem ocorrer outros problemas, tais como rigidez matinal, fadiga e perda de peso (BERTOLO et al., 2007). Há também maior risco de manifestações sistêmicas graves, como o aumento da prevalência de doença arterial coronariana, com altas taxas de mortalidade cardiovascular nesses pacientes (BRENOL, 2007).

Patogênese

A AR é uma doença em que processos imunes e inflamatórios estão intimamente ligados na destruição do osso e da cartilagem. Embora não apresente etiologia conhecida, investiga-se a possibilidade de o evento inicial para desenvolvimento da AR ser desencadeado por um agente bacteriano. Um ponto interessante a favor dessa teoria é o fato

de os pacientes responderem favoravelmente aos fármacos com propriedades antimicrobianas ou derivados de antimicrobianos, embora outros mecanismos de ação estejam relacionados com a resposta terapêutica (SMOLEN; STEINER, 2003).

A produção de citocinas, predominantemente as de caráter pró-inflamatórias, tem papel fundamental na iniciação e na perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial (CHOY; PANAYI, 2001). A resposta T auxiliar do tipo 1 gera a produção de interferon-gamma (IFN- γ), que estimula a liberação do fator de necrose tumoral- α (TNF- α , do inglês *tumoral necrosis factor*), interleucina-1 (IL-1) e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais. Apesar da identificação de mais de cem diferentes tipos de citocinas, quimiocinas e outros fatores envolvidos na patogênese da AR, o TNF- α continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação por meio da ativação dos osteoclastos (MIOSSEC, 2004).

A razão da localização articular específica do processo imunoinflamatório também é desconhecida, mas pode ocorrer por causa do artrotropismo dos possíveis desencadeadores, da reatividade cruzada dos desencadeadores ou de seus produtos com estruturas primeiramente presentes nos tecidos articulares ou, ainda, a ativação de outros mecanismos que podem iniciar o envolvimento celular e quimiotático nas articulações (SMOLEN; STEINER, 2003).

Tratamento

Não há cura conhecida para a AR. Assim o tratamento visa a aliviar a dor e a inflamação, retardar a progressão da doença, minimizar os riscos das terapias e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. A eficácia do tratamento inclui uma combinação de medicina convencional, exercícios, mudanças no estilo de vida e proteção das articulações.

Tratamento não farmacológico

Considerando o potencial incapacitante da AR, o acompanhamento dos pacientes do ponto

de vista funcional deve ocorrer desde o início da doença, com orientação ao paciente e programas terapêuticos dirigidos à proteção articular, à manutenção do estado funcional do aparelho locomotor e do sistema cardiorrespiratório. O papel do repouso e do exercício deve ser enfatizado, reconhecendo-se que na AR a degeneração articular é maior quando o repouso é prolongado. A estratégia terapêutica deverá contemplar períodos alternados de atividades e repouso, este sempre em posição funcional (BERTOLO et al., 2007).

Fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer as atividades da vida diária. A proteção articular deve garantir o fortalecimento da musculatura periarticular e adequado programa de flexibilidade, evitando o excesso de movimento e privilegiando as cargas moderadas.

O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios assistidos, alongamentos e relaxamento, deve ser estimulado observando-se os critérios de tolerância ao exercício e à fadiga. A restrição dos movimentos – órteses – tem como objetivo aliviar as dores mioarticulares por estabilização articular, contenção e realinhamento. Sua utilização deve ser intermitente - exceção feita às órteses para os pés.

Tratamento farmacológico

O tratamento não farmacológico dos pacientes com AR deve ser realizado juntamente com o tratamento farmacológico. Os principais fármacos utilizados no tratamento da AR estão resumidos na Tabela 1 e algumas de suas propriedades farmacocinéticas encontram-se na Tabela 2.

1) Drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs)

Além das propriedades anti-inflamatórias, as DMCDs são capazes de diminuir a progressão da doença. Embora não sejam membros de uma única família de fármacos por não apresentarem semelhança estrutural entre si, todos os fármacos

incluídos nesta classe apresentam algum mecanismo de modulação da resposta inflamatória em alguma via do processo.

Por seus diferentes mecanismos de ação e o início um tanto tardio para aparecimento de resposta perceptível do paciente ao tratamento (semanas a meses), estes fármacos também são chamados *drogas antirreumáticas de ação lenta* (SAARDs), justificando a sua associação com AINEs ou corticosteróides no tratamento paliativo. Sem dúvida, o fármaco ainda considerado padrão ouro para tratamento da AR é o metotrexato (OLSEN; STEIN, 2004).

a) Metotrexato (MTX)

O MTX é atualmente o fármaco de escolha no manejo da artrite reumatoide. Apresenta ótimos níveis de eficácia, tendo resposta favorável quando usado como monoterapia em 70-80% dos tratamentos. Possui também relativa segurança quando comparado a outros fármacos utilizados no tratamento da AR (GARTLHNER et al., 2006).

É usado para alívio dos sintomas e é eficaz em retardar o dano articular radiográfico. No entanto, há um grande debate se esses fármacos realmente suspendem a progressão da doença em longo prazo. Mesmo em casos em que há necessidade de múltiplos fármacos para o tratamento, o MTX se mantém como o fármaco-base para que outras opções farmacológicas sejam adicionadas.

O MTX é um antagonista do ácido fólico, que tem atividade citotóxica e imunossupressora. Ele é estruturalmente parecido com o ácido fólico e atua por meio da inibição reversível da enzima diidrofolato redutase, que converte o ácido fólico à sua forma ativa, o tetraidrofolato. Por fim, esse processo interfere na síntese de DNA, na reprodução celular, e diminui a progressão da doença (SUAREZ-ALMAZOR et al., 2000). Aconselha-se a reposição farmacológica de ácido fólico aos pacientes em tratamento com MTX (BERTOLO et al., 2007).

O tratamento deve ser monitorado em razão de discrasias sanguíneas e cirrose hepática. Os efeitos adversos também incluem estomatites,

anorexia, náusea e vômitos. Possui também efeitos teratogênicos sendo contraindicado para gestantes (GUTIERREZ, 2008).

b) Leflunomida

A leflunomida tem se mostrado eficaz em melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo a atividade da doença e a progressão radiográfica. Este fármaco é um metabólito ativo que inibe a enzima diidro-oratato-desidrogenase, enzima-chave na síntese *de novo* de pirimidinas. Essa inibição afeta vários mecanismos de transdução de sinais, geração de citocinas e migração e proliferação celular.

Os principais efeitos adversos da leflunomida incluem diarreia, náusea ou dispepsia e queda de cabelo, também podendo ocorrer hepatotoxicidade. Assim como o metotrexato, a leflunomida apresenta efeitos teratogênicos, sendo contraindicada durante o período de gestação (SHARP et al., 2000).

2) Agentes biológicos

O importante papel das citocinas pró-inflamatórias e o envolvimento de diferentes tipos celulares na patogênese da AR serviram como base para o desenvolvimento racional de moléculas terapêuticas altamente específicas aos alvos de ação que se destinam (OLSEN; STEIN, 2004). Neste tópico, os fármacos apresentam o maior avanço conceitual havido no tratamento de inflamação crônica grave em muitos anos. Entretanto, sua produção é difícil e cara, limitando seu uso (MAINI, 2005).

a) Terapia antifator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)

A citocina TNF- α é muito importante no processo inflamatório da AR e em outras desordens imunomediadas. Conseqüentemente, o TNF- α tem emergido como um importante alvo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento da AR. Os principais representantes desta classe são infliximabe, adalimumabe e etanercepte.

- Etanercepte. Primeiro fármaco desta nova classe, aprovado pelo *Food and Drug*

Administration (FDA). O etanercepte é uma fusão de proteínas do receptor II do TNF- α solúvel, fazendo com que o TNF- α se ligue ao etanercepte e não ocorra a ligação ao receptor na superfície da célula, impedindo a transdução de sinais mediada por TNF- α nas células-alvo (*Figura 1*). Também modula respostas biológicas reguladas pelo TNF- α , incluindo migração leucocitária e liberação de citocinas (MORELAND et al., 1999).

- Infliximabe. Anticorpo monoclonal quimérico rato-humano direcionado contra TNF- α . Apresenta alta afinidade e sensibilidade pelas formas solúveis e transmembrana do TNF- α (*Figura 1*), impedindo a ligação com os receptores de superfície celular (GELETKA; ST CLAIR, 2005).

- Adalimumabe. Anticorpo monoclonal completamente humanizado, direcionado contra o TNF- α (*Figura 1*), apresentando mecanismo de ação muito semelhante ao do infliximabe. Também modula respostas biológicas induzidas ou reguladas por TNF, incluindo mudanças nos níveis de moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (GUTIERREZ, 2008).

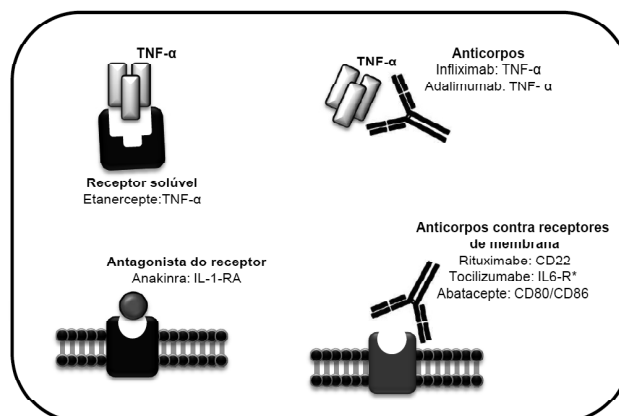


Figura 1 - Agentes biológicos usados no tratamento da artrite.

*O tocilizumabe se liga tanto a receptores de membrana como a receptores solúveis.

Estes fármacos têm se mostrado eficazes na redução de sinais e sintomas da AR, inibindo a progressão do dano estrutural articular e melhorando a função física e a qualidade de vida de pacientes com AR ativa de moderada a severa. Podem ser uti-

lizados como monoterapia, ou em associação com outros fármacos (metotrexato ou outros DMCDs, AINEs ou corticosteróides), sendo observada resposta melhorada principalmente quando em associação com o metotrexato em pacientes que não respondem conforme as expectativas ao tratamento monoterápico com este fármaco (FURST et al., 2000). Uma recente meta-análise avaliando a eficácia e a segurança dessas três drogas mostrou que, em tratamentos de curto prazo, o etanercepte e o adalimumabe apresentaram maior eficácia. A longo prazo, o adalimumabe foi o mais efetivo (WIENS et al., 2010).

Os efeitos adversos mais comumente relatados no tratamento com agentes anti-TNF são náuseas, vômitos, cefaleia, tosse, astenia e prurido, sendo o adalimumabe o fármaco mais bem tolerado da classe. O uso do infliximabe é contraindicado para pacientes com problemas cardíacos, uma vez que o tratamento com o fármaco está implicado com um aumento do risco de hospitalizações e mortalidade. A maior preocupação se encontra no fato de o tratamento com estes fármacos aumentar o risco de desenvolvimento de quadros infecciosos e doenças neoplásicas, pois eles interferem em uma via da resposta imune de grande importância, no processo de destruição tanto de células tumorais como de microorganismos (BONGARTZ et al., 2006).

b) Terapia anti-Interleucina-1 (IL-1)

A IL-1 está bem estabelecida como outra citocina-chave no processo inflamatório da AR. A ligação da IL-1 com seu receptor (IL-1R) promove o acoplamento de uma proteína acessória do receptor de IL-1 (IL-1RacP) e subsequente sinalização e ativação celular. Esse processo pode ser modulado por um antagonista de receptor de IL-1 (IL-1ra), que compete com o IL-1 pelo mesmo receptor, porém não promove a ligação da IL-1RacP – portanto, sendo bloqueados os mecanismos de transdução de sinais e ativação celular (HORAI et al., 2000).

Anakinra, o único representante da classe, é uma forma recombinante de IL-1ra humano, que impede a ligação da IL-1 ao seu receptor natural (*Figura 1*), suprimindo o processo inflamatório e

a destruição articular (FURST et al., 2005). Este fármaco foi aprovado pelo FDA para tratamento da AR de moderada a severa que não responde adequadamente a um ou mais DMCDs.

c) Terapia anti-interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina de grande importância em processos biológicos, incluindo regulação da resposta imune e inflamatória. É produzida por diferentes tipos de célula, linfócitos B e T, monócitos e células endoteliais e atua como sinalizadora para ativação de macrófagos e linfócitos. Também promove o início da resposta inflamatória aguda, induzindo a produção hepática de proteínas de fase aguda, incluindo proteína C reativa, amiloide sérico e fibrinogênio. A IL-6 também pode regular a expressão de certas citocinas e moléculas de adesão, facilitando o recrutamento leucocitário para o local de inflamação. Adicionalmente, a IL-6 parece estar envolvida na diferenciação de fibroblastos e ativação de osteoclastos, contribuindo para formação do *pannus* e destruição da cartilagem e do osso.

O fármaco representante desta nova classe é o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano que se liga especificamente em ambos os receptores de IL-6 (solúvel ou de superfície - *Figura 1*), impedindo a transdução de sinais por esta via (SEBBA, 2008). O fármaco tem sido indicado para tratamento de AR de moderada a severa em combinação com MTX, quando a terapia com MTX ou anti-TNF se mostra inadequada ou há intolerância por parte do paciente. O tocilizumabe parece ser bem tolerado, porém podem ser observadas alterações da função hepática e neutropenia transitória durante o tratamento.

Assim como na terapia anti-TNF, cuidados especiais devem ser tomados com o uso desses fármacos, pois há risco potencial aumentado de aparecimento e desenvolvimento de quadros infecciosos. Alguns estudos têm demonstrado eventos de infecções respiratórias e gastrointestinais com a utilização de tocilizumabe (SCHEINECKER et al., 2009).

d) Rituximabe

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico capaz de reduzir o repertório de linfócitos B que expressam CD20 (*Figura 1*), modulando a resposta imune e a produção de anticorpos. Na artrite reumatoide, é utilizado preferencialmente em associação com o metotrexato, podendo ser utilizado em monoterapia. É indicado em pacientes com AR em atividade de moderada a severa que teve falha terapêutica ao agente anti-TNF.

Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais que atingem 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% dos pacientes na segunda. Dentre os eventos adversos graves, foram observadas infecções graves em aproximadamente 2% dos pacientes que utilizaram rituximabe. Embora até o momento os estudos não tenham mostrado um aumento da ocorrência de casos de tuberculose, recomenda-se a realização de triagem para infecção latente (EDWARDS et al., 2004).

e) Abatacepte

O abatacepte modula seletivamente um sinal fundamental de coestimulação necessário para a ativação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A ativação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um receptor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de coestimulação. Uma das vias principais de coestimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao receptor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacepte inibe seletivamente essa via de coestimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86 (*Figura 1*). *In vitro*, o abatacepte atenua a ativação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacepte diminui a produção de TNF, interferon- γ e interleucina-2 pelos linfócitos T.

É indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa de moderada a grave em doentes adultos

que tiveram resposta insuficiente ou intolerância a outros fármacos modificadores da doença, incluindo pelo menos um inibidor de TNF. O abatacepte demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.

As principais contraindicações ao uso deste fármaco são hipersensibilidade à substância ativa, infecções graves e não controladas como sepse e outras infecções oportunistas. Não deve ser utilizado em mulheres grávidas, a não ser que claramente necessário. As mulheres em risco de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nas 14 semanas depois da última dose de abatacepte (GENOVESE et al., 2005).

3) Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os antiinflamatórios não esteroidais impedem a formação de prostaglandinas pela inibição das enzimas ciclooxigenases (COXs), interferindo, portanto, em apenas um segmento da cascata inflamatória. Assim, os AINEs não interferem de forma geral no processo imunoinflamatório, tampouco no retardo da destruição articular. Por isso, os AINEs como naproxeno, indometacina, ibuprofeno e diclofenaco são úteis no tratamento sintomático quando há suspeita de AR, até que o diagnóstico definitivo seja estabelecido. São também utilizados em associação no tratamento com metotrexato, para diminuição das manifestações algicas do paciente, nas duas ou três primeiras semanas, na maioria dos casos tempo necessário para o aparecimento perceptível da resposta do paciente ao metotrexato (GUTIERREZ, 2008).

O tratamento prolongado com AINEs é considerado ultrapassado e arriscado por causa dos sérios problemas relacionados ao trato digestório, como desenvolvimento de úlceras e hemorragias estomacais. Mesmo assim, juntamente com os DMCDs, são os fármacos mais frequentemente utilizados na terapia da AR. Uma opção seriam os fármacos seletivos na inibição de COX-2, como celecoxibe e etoricoxibe, que apresentam menor potencial de risco gastrointestinal, porém estes fármacos notoria-

mente apresentam um potencial de risco relacionado ao desenvolvimento de doença cardiovascular, não sendo fármacos de escolha para tratamento da AR (GUTIERREZ, 2008).

4) Corticosteroides

Os fármacos corticosteroides como prednisona e prednisolona possuem ações antiinflamatórias e imunossupressoras por meio da modificação da transcrição gênica. As ações conhecidas incluem a inibição da transcrição de genes da COX-2, citocinas, interleucinas e moléculas de adesão, além da promoção de síntese e liberação de anexina-1, que possui efeitos antiinflamatórios potentes.

Da mesma maneira que os AINEs, os corticosteroides reduzem os principais sintomas da AR. Entretanto, o tratamento prolongado apresenta uma série de efeitos colaterais em grande parcela dos pacientes, destacando-se a síndrome de Cushing e a osteoporose (GUTIERREZ, 2008).

Tabela 1- Principais fármacos utilizados no tratamento da artrite reumatoide

| Fármaco | Mecanismo de ação | Posologia habitual |
|-------------------|--|--|
| Adalimumabe | Anti-TNF | 40 mg SC a cada 2 semanas |
| Anakinra | Anti IL-1 | 100 mg SC diariamente |
| Azatioprina | Antagonista do metabolismo de purinas | 1-2 mg/kg/dia |
| Etanercepte | Anti-TNF | 25 mg SC duas vezes por semana |
| Hidroxicloroquina | Inibição de metabolismo de fosfolípidios | 6 mg/kg/dia VO |
| Infliximabe | Anti-TNF | 3 mg/kg IV, seguida da mesma dose (3 mg/kg) nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas |
| Leflunomida | Inibição da síntese de pirimidinas | 10-20 mg VO diariamente |
| Metotrexato | Antagonista de ácido fólico | 7,5 mg/semana até 25 mg/semana |
| Penicilamina | Diminuição de síntese de imunoglobulinas, e da conversão de monócitos em macrófagos. | 150-250mg/dia VO em dose única |
| Sulfassalazina | Antiinflamatório e antibacteriano | 0,5-1g/dia a 1g, 2-3 vezes ao dia (aumento de 0,5 g/semana) |

fontes: Gutierrez (2008), Bertolo et al. (2007).

Tabela 2 - Farmacocinética de alguns fármacos utilizados no tratamento da AR

| Fármaco | Via de administração | Início da resposta | Pico de ação | Duração (dias) | Tempo de meia-vida |
|-------------------|----------------------|--------------------|--------------|----------------|--------------------|
| Adalimumabe | SC | NA | 3-4 horas | 7-21 | 2 semanas |
| Anakinra | SC | NA | NA | NA | 4-6 horas |
| Azatioprina | VO | 6-8 semanas | 3 meses | NA | 3 horas |
| Etanercepte | SC | 1-2 semanas | NA | 3-7 | 170-230 horas |
| Hidroxicloroquina | VO | Rápido | 1-2 horas | 7-10 | 72-120 horas |
| Infliximabe | IV | Rápido | NA | 14-56 | 8-10 dias |
| Leflunomida | VO | NA | NA | NA | Mais de 14 dias |
| Metotrexato | VO/IM | 4-7 dias | 7-14 dias | 21 | 2-4 horas |
| Sulfassalazina | VO | Variável | 1-6 horas | NA | 8-10 horas |
| Tocilizumabe | IV | NA | NA | NA | 240 horas |

SC = subcutânea

VO = via oral

IM = intramuscular

IV = intra-venosa

NA = não avaliado.

fonte: Gutierrez (2008), Scheinecker et al. (2009), Smolen; Steiner (2003).

Riscos, impacto econômico e interesses comerciais no tratamento da artrite reumatoide

A descoberta de novas estratégias terapêuticas no tratamento da artrite reumatoide traz novas expectativas para os pacientes, familiares e profissionais da saúde na tentativa de remissão dos sintomas ou até mesmo a cura por completo da doença. Porém, esses avanços tecnológicos não trazem apenas benefícios, sendo acompanhados muitas vezes de grandes riscos.

Em populações com maior risco de adquirir tuberculose (TB), por conta de maior exposição, documentou-se um aumento do número de casos desta doença nos pacientes sob terapia anti-TNF- α (SMOLEN; STEINER, 2003). De fato, o risco relativo (RR) de desenvolver TB em doentes com AR medicados com terapia anti-TNF- α é 19 vezes superior em comparação com os doentes com AR que não fazem uso dessa terapêutica. No entanto, é relevante salientar que mesmo os doentes com AR tratados com fármacos imunossupressores conven-

cionais têm um RR de desenvolver TB quatro vezes superior ao da população em geral (FONSECA, 2006).

A TB surgida em doentes que fazem uso da terapia anti-TNF- α resulta, na maioria das vezes, da reativação de uma infecção latente. Em geral tem início nos primeiros meses de tratamento, frequentemente exibindo um comportamento atípico, difícil de diagnosticar. O TNF- α é fundamental para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* (KEANE et al., 2001).

Além dos riscos aumentados de aparecimento de quadros infecciosos sérios, há também um aumento potencial do risco de desenvolvimento de doenças malignas, como certos tipos de doenças neoplásicas. Isso encontra embasamento no fato de o TNF- α ser, além de uma via essencial no combate a infecções, também um importante mediador para ativação de células NK (*natural killer*) e linfócitos CD-8 na destruição de células tumorais, embora já se tenha descrito algum efeito promotor tumoral do TNF- α (BONGARTZ et al., 2006).

Há ainda outros fatores a serem considerados a respeito dos novos agentes para tratamento da artrite reumatoide. Os novos agentes biológicos não têm demonstrado ser tão miraculosos quanto se imaginava. Estes fármacos apresentam um pequeno incremento na resposta terapêutica de alguns pacientes, muitas vezes seu uso sendo restrito à associação com outros fármacos de eficácia há muito conhecida, como por exemplo o metotrexato (BATHON et al., 2000).

A associação dos novos agentes biológicos - ou muito raramente seu uso como monoterapia - faz-se necessária em alguns casos em que os pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais ou apresentam alguma forma de intolerância (CRUZ, 2007). Mesmo com a utilização restrita a casos excepcionais, muitas pesquisas têm sido desenvolvidas pela indústria farmacêutica para a descoberta e o lançamento de novos agentes terapêuticos no tratamento da artrite reumatoide e outras doenças autoimunes.

Esse fato pode ser explicado não somente como uma bela tentativa de auxílio aos pacientes, mas principalmente como estratégia comercial de

grandes empresas que desejam ardentemente reaver seus investimentos e alcançar níveis exorbitantes de lucro e crescimento, visto ser a indústria farmacêutica um dos maiores ramos de movimentação econômica legal no mundo.

No *Manual de medicamentos excepcionais*, da Escola Superior do Ministério Público da União, afirma-se que

Os medicamentos excepcionais, por sua própria natureza, importância e especificidade, estão umbilicalmente ligados ao surgimento de novas tecnologias.

A indústria farmacêutica (nacional ou multinacional), sem dúvida, desempenha importante papel ao pesquisar e investir, técnica e financeiramente, em tentativas ilimitadas de obtenção de novos medicamentos, os quais, cedo ou tarde, salvarão vidas e/ou tornarão menos penosa a situação de um sem-número de cidadãos e cidadãs. Todavia, assiste razão aos gestores de saúde quando alertam para o ato predatório decorrente de meros interesses econômicos do setor industrial de fármacos. De fato, não raras vezes são lançados no mercado produtos com pequenas alterações ou adições nas moléculas disponíveis. Trata-se de um medicamento diferente, porquanto a substância é nova. O laboratório produtor obtém a patente, ganhando exclusividade na sua comercialização. Ato contínuo, empregando as mais variadas espécies de estratégias publicitárias, o produto é apresentado ao público-alvo (profissionais médicos e usuários) de forma distorcida, visto que em inúmeras oportunidades as vantagens não justificam o custo, tampouco superam o tratamento existente no Sistema Único de Saúde.

Ao contrário de outros setores, nos quais a evolução tecnológica, em regra, implica redução de custos, no ramo dos fármacos a inovação é acompanhada, quase que invariavelmente, pelo incremento nos custos, sobretudo devido às patentes e à necessidade de remunerar as investidas privadas nos esforços de pesquisa a bem da saúde da população.

Assim sendo, os profissionais e autoridades competentes devem ter o máximo de cautela em relação aos medicamentos de alto custo ou de dispensação excepcional. Esses cuidados incluem

adequado diagnóstico da doença, avaliação da resposta do paciente às terapias disponíveis, avaliação da farmacocinética e posologia relacionando-as a adesão do paciente, segurança dos fármacos, custos do tratamento bem como a inclusão de novos medicamentos na lista oficial de medicamentos de dispensação excepcional.

Conclusão

A artrite reumatoide é uma doença progressiva, que pode levar a incapacidade funcional dos pacientes. O diagnóstico da AR deve ser precoce e correto, buscando o início rápido e adequado do tratamento, evitando uma evolução mais intensa e dramática da doença, o que pode acarretar na redução da qualidade de vida do paciente.

Existem muitas estratégias disponíveis para o tratamento da AR, devendo-se sempre fazer a escolha mais racional de acordo com a necessidade do paciente, considerando diferentes aspectos, como eficácia, segurança e custo dos medicamentos a serem utilizados.

É muito importante o acompanhamento dos pacientes com AR por profissionais especializados e responsáveis, os quais promovam ações contínuas de monitoramento da resposta terapêutica e dos riscos inerentes à terapia. Dessa forma, podem ser evitados gastos desnecessários, sem prejuízos para a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes, priorizando tratamentos que reconhecidamente apresentam resposta e segurança adequadas e com custo relativo de tratamento muito menor.

REFERÊNCIAS

- BATHON J.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v.343, p.1586–1593, 2000.
- BERTOLO, M. B. et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol.**, v.47, p.151-159, 2007.
- BONGARTZ, T. et al. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. **Jama**, v.95, n.19, p.2275-2285, 2006.
- BRENOL, C. V. Artrite reumatoide e aterosclerose. **Rev Assoc Med Bras.**, v.53, n.5, p.465-470, 2007.
- CHOY, E. H.; PANAYI, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v.344, p.907-916, 2001.
- CRUZ, B. A. Agente antifator de necrose tumoral- α no tratamento da artrite reumatoide na prática clínica diária. **Rev Bras Reumatol.**, v.47, n.3, p.212-217, 2007.
- EDWARDS, J. C. W.; SZCZEPANSKI, L.; SZECHINSKI, J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v.350, p.2572-2581, 2004.
- FONSECA, J. E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v.12, n.5, 2006.
- FURST, D. E.; BREEDVELD, F. C.; BURMESTER, G. E. R. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.**, v.59, p.1-2, 2000.
- FURST, D. E.; BREEDVELD, F. C.; KALDEN, J. R. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. **Ann Rheum Dis.**, v.64, n.2-14, 2005.
- GABRIEL, S. E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v.27, p.269–282, 2001.
- GARTLEHNER, G. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. **J Rheumatol.**, v.33, p.2398–2408, 2006.
- GELETKA, R. C.; ST CLAIR, E. W. Infliximab for the treatment of early rheumatoid arthritis. **Expert Opin Biol Ther.**, v.5, p.405-417, 2005.
- GENOVESE, M. C.; BECKER, J. C.; SCHIFF, M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. **N Engl J Med.**, v.353, n.11, p.1114-23, Sep. 2005.
- GUTIERREZ, K. **Pharmacotherapeutics clinical reasoning in primary care**. 2. ed. St. Louis: Sanders Elsevier, 2008.
- HORAI, R. et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. **J Exp Med.**, v.191, p.313-320, 2000.
- KEANE, J. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **N Engl J Med.**, v.345, p.1098-1104, 2001.

LANDRÉ-BEAUVAIS, A. J. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. **Joint Bone Spine**, v.68, n.2, p.130-143, 2001.

MAINI, R. N. The 2005 International Symposium on Advances in Targeted Therapies: what have we learned in the 2000s and where are we going? **Ann Rheum Dis**, v.64, p.106-108, 2005.

MIOSSEC, P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v.16, n.218-222, 2004.

MORELAND, L. W.; SCHIFF, M. H.; BAUMGARTENER, S. W. Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v.130, p.478-486, 1999.

OLSEN, N.; STEIN, M. New drugs for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v.350, p.2167-2179, 2004.

SCHEINECKER, C. et al. Tocilizumab. **Nat Rev Drug Discov**, v.8, n.4, p.273-274, 2009.

SEBBA A. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. **Americ J Health System Pharm**, v.65, p.1413-1418, 2008.

SHARP, J. T. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid Arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.43, p.495-505, 2000.

SMOLEN, J. S.; STEINER, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nature**, v.2, p.473-488, 2003.

SUAREZ-ALMAZOR, M. E. et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Ver**; v.2, CD000957, 2000.

WIENS, A. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. **Pharmacotherapy**, v.30, n.4, p.339-353, 2010.