

TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE COM CLOROQUINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH CHLOROQUINE: A LITERATURE REVIEW

BRUNA MORETTO^{1*}, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia Clínica, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ.

* Rua Aroeira, 236, Jardim Paraíso, Itambé, Paraná, Brasil. CEP: 87175-000. bruna_morettos2@hotmail.com

Recebido em 02/07/2014. Aceito para publicação em 11/07/2014

RESUMO

A Artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica sistêmica, de etiologia desconhecida, podendo ocorrer em qualquer idade afetando duas vezes mais mulheres do que homens. Manifesta-se através de processos inflamatórios da membrana sinovial, resultando em hipertrofia, hiperplasia e disfunção dos sinoviócitos. A terapia medicamentosa irá variar de acordo com o estágio e a gravidade da doença. O tratamento envolve várias classes de medicamentos, porém o uso de cloroquina é considerado seguro e eficaz em casos menos grave da doença, por ter uma ação anti-inflamatória regride os sinais e sintomas da doença. É um fármaco de fácil acesso ao paciente, apresenta custo baixo e é disponível pelo SUS. É de suma importância o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento que visa reduzir os sintomas, interromper e controlar a progressão da doença para que não se torne irreversível, proporcionando melhor qualidade de vida ao paciente, que tem sua vida afetada, com limitações que a doença proporciona.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide, tratamento, antimaláricos, cloroquina.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic inflammatory disorder with an unknown etiology, which can occur at any age affecting twice more women than men. It manifests through the inflammatory processes of the synovial membrane, resulting in hypertrophy, hyperplasia and dysfunction in the synovium. The medication therapy may vary with the stage and severity of the disease. The treatment involves several classes of medication, however the use of chloroquine is safe and effective in less severe cases of the disease, by having an anti-inflammatory action it minimizes the signs and symptoms of the disease. The chloroquine is a drug of easy access to the patient, it isn't expensive, and is available on the Unified Public Health System (SUS). The early diagnosis is very important and the immediate initiation with the treatment so it can reduce the symptoms, stop and control the progression of the disease to not become irreversible, providing a better quality of life for the patient,

which has your life affected, with limitations caused by the disease.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis, treatment, antimalarial, chloroquine.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória sistêmica, crônica e de etiologia desconhecida, é caracterizada por poliartrite simétrica, acomete a membrana sinovial, podendo levar a deformação e destruição óssea e cartilaginosa. Sua prevalência é de 1% na população adulta, afeta duas vezes mais mulheres do que homens, podendo ter início em qualquer idade, com maior incidência entre a quarta e a quinta década de vida^{1,2,3}.

No início da doença os sintomas podem ser articulares e sistêmicos como mal-estar, fadiga e dor musculoesquelética generalizada. Após semanas, as articulações acometidas apresentam-se edemaciadas, quentes, dolorosas, e rígidas pela manhã. Frequentemente, as articulações envolvidas são as metacarpofalangianas, interfalangianas proximais das mãos, as metatarsofalangianas, os ombros e os joelhos, podendo haver o acometimento de outras articulações. Podem-se observar manifestações extra-articulares como a síndrome de Sjogren e nódulos reumatoides^{4,5,6}.

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são importantes para o controle da atividade da doença, prevenir a incapacidade funcional e a lesão articular irreversível. Portanto, os objetivos principais do tratamento são prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda da função, diminuir a dor e o edema tentando adaptar o paciente ao meio e melhorar sua qualidade vida, pois a progressão da doença leva a incapacidade funcional e conseqüentemente aumento da morbidade e mortalidade. A remissão completa apesar de ser o objetivo final do tratamento raramente é alcançada.

da^{2,7,8,9}.

Contudo, o tratamento da AR envolve educação do paciente e da família, terapia medicamentosa, fisioterapia, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. O tratamento deve ser dinâmico e constantemente avaliado. A terapêutica medicamentosa irá variar de acordo com o estágio, atividade e gravidade da doença, devendo ser mais agressiva quando a doença apresenta-se mais grave. As terapias medicamentosas incluem: anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), anti-inflamatórios esteroidais (AIES), drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas, biológicas e imunossupressores^{1,4,9}.

Entretanto, no tratamento inicial prefere-se AINES, DMCD, como a cloroquina, sulfasalazina, metotrexato entre outras, preferencialmente em até três meses após o início da doença, se necessário AIES em dose baixa. Não havendo resposta adequada recomenda-se a troca por outra DMCD em monoterapia ou uso de combinações de DMCD, sendo que as mais utilizadas são: metotrexato com cloroquina, metotrexato com sulfasalazina, ou associação das três drogas. Em caso de contraindicação ou intolerância ou ineficácia pode ser utilizado leflunomide isoladamente ou, azatioprina isoladamente ou ciclosporina, se não houver resposta a pelo menos dois esquemas anteriores utiliza-se as associações de metotrexato com ciclosporina, ou metotrexato com leflunomide. Em situações excepcionais os imunobiológicos podem ser indicados após falha do tratamento com DMCD em pacientes com atividade da doença muito intensa. Atualmente os imunobiológicos mais utilizados são os anti-fator de necrose tumoral associado a uma DMCD, preferencialmente o metotrexato^{1,9}.

Com este estudo pretende-se fazer uma revisão da literatura sobre a utilização de antimaláricos como o difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da AR.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica acerca do uso da cloroquina na AR, onde o levantamento bibliográfico abrangeu publicações existentes nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), tendo como palavras-chave: antimaláricos, cloroquina, hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina, artrite reumatóide. Foram selecionados e revisados os artigos que abordaram a temática desde 1994 a 2013, independentemente do idioma de publicação.

3. DESENVOLVIMENTO

Conceito da AR

A AR pode ser definida atualmente como uma doen-

ça inflamatória crônica sistêmica de etiologia desconhecida, ocorrendo em todas as idades e em ambos os sexos que desencadeia um processo inflamatório da membrana sinovial, proveniente da migração de células sanguíneas e de mediadores inflamatórios para o interior das articulações, resultando em hipertrofia, hiperplasia e transformação funcional dos sinoviócitos^{10,11}.

O gatilho para a AR ainda é desconhecido, mas a predisposição genética, ambiental e autoimunidade desempenham papéis importantes no desenvolvimento, progressão e cronicidade dessa doença. No entanto, o acúmulo destes fatores ao longo do tempo é determinante para o desenvolvimento da AR¹².

Goeldner *et al.* (2011)¹³ acreditam que a predisposição genética é responsável por 60% dos casos de AR. Sendo que, os alelos HLA-DRB1 são as principais associações genéticas, além de estarem associados à evolução das formas mais graves da AR.

Contudo, pelo fato do desenvolvimento da AR ser de etiologia multifatorial tem-se uma complexidade no seu desenvolvimento tornando o conhecimento da doença um desafio¹³.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da AR podem ser articulares e extra-articulares. A AR pode acometer qualquer uma das 68 articulações diartrodiais do organismo¹⁴.

As manifestações articulares se caracterizam pela inflamação da sinóvia e se manifestam desde formas mais brandas até uma poliartrite progressiva e destrutiva. Nas manifestações articulares há um acometimento poliarticular de várias articulações como das mãos, punhos, joelhos, com o desenvolvimento de uma artrite simétrica cumulativa ou aditiva, podendo ocorrer também a rigidez matinal que é caracterizada pelo enrijecimento e inchaço das articulações sendo mais perceptível pela manhã, após o período de imobilização¹⁵.



Figura 1. Nódulo Reumatóide no cotovelo. Fonte: Goeldner. *et al.* (2011)¹³.

Já as manifesta extra-articular são observadas em 50% dos pacientes¹³, onde os nódulos reumatoides aco-

metem cerca de 20% dos pacientes e se manifestam em superfícies extensoras como cotovelos e joelhos (Figura 1). Outras manifestações como vasculite reumatóide, acometimento renal, neurológico, ocular, cardíaco, são observados em pacientes com a doença na forma grave e soropositivo para fator reumatóide¹⁴.

Fisiopatologia da AR

O evento inicial da doença é o processo inflamatório na membrana sinovial com acúmulo de células inflamatórias, como macrófagos e linfócitos T, com o predomínio dos linfócitos T CD4+ e aumento de fibroblastos, o que resulta no aumento das citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (principal citocina pró-inflamatória na patogênese da AR, produzida por células T helper 1, monócitos e/ou macrófagos sinoviais e fibroblastos sinoviais), o interferon-gama, e interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12, e enzimas de degradação da matriz. As citocinas têm papel fundamental na iniciação e perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial. Além do mais, os linfócitos T CD4+ estimulam as células B a produzirem imunoglobulinas, incluindo o fator reumatóide (FR). O TNF-alfa e IL-1 se encontram em altos níveis no fluido sinovial em pacientes com AR, além do mais, ambos destroem a cartilagem e ossos por induzirem a liberação de proteinases inflamatórias, prostaglandinas e óxido nítrico em várias células e inibem a produção de componentes da matriz^{10,11}.

Sendo assim, o dano articular gera uma fonte rica em novos antígenos para provocar uma reação auto imune. Portanto, um estímulo antigênico inicia o processo inflamatório em indivíduos geneticamente predispostos e em condições ambientais favoráveis, e consequentemente tem-se a apresentação desse antígeno a células T CD4+ em resposta a isso o organismo gera uma resposta autoimune mediada pelos linfócitos T¹⁶.

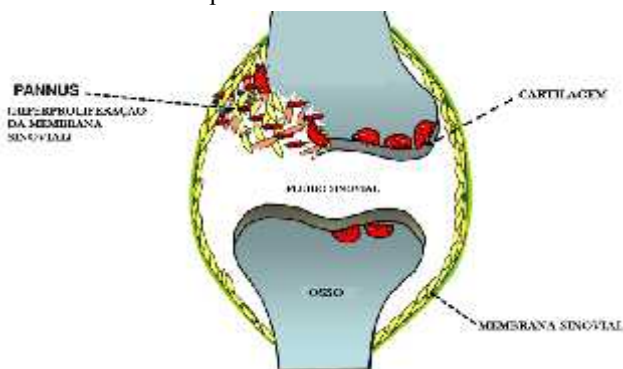


Figura 2. “Pannus” em articulação sinovial diartrodial. Fonte: Schurigt, U., (2013)¹⁸.

Sabe-se que o desenvolvimento da AR está intimamente relacionado com a positividade para o FR. Além do mais, os agregados de imunoglobulina do tipo G (IgG) ou complexos de IgG-FR (imunocomplexos) são depo-

sitados na sinóvia e ativa o sistema complemento e resulta em diversos fenômenos inflamatórios, como o aumento da permeabilidade vascular e captação de imunocomplexos por leucócitos, que liberam enzimas lisossômicas, formas de oxigênio reativas e outros produtos lesivos¹³.

A fase crônica da doença é caracterizada pela hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levando a formação do “pannus” (tecido sinovial hiperproliferado) (Figura 2)^{16,17}.

O “pannus” invade o osso subcondral, acomete tendões e ligamentos, causa deformidades e instabilidades, e por fim a articulação é destruída e sofre fusão fibrosa, resultando em uma anquilose fibrosa ou óssea¹⁷.

Diagnóstico

O diagnóstico da AR é feito por meio da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos⁹.

A orientação para o diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia:

- 1- Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos 1 hora;
- 2- Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
- 3- Artrite de articulações das mãos (punho, interfalângianas proximais e metacarpofalangeanas);
- 4- Artrite simétrica;
- 5- Nódulos reumatóides;
- 6- Fator reumatóide sérico;
- 7- Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos sete critérios devem estar presentes para classificar um paciente como tendo AR. Entretanto, os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas. Sendo que, pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, porém não são considerados inclusos neste protocolo^{2,9}.

Tratamento da AR

O tratamento da AR tem como princípio prevenir e controlar a lesão articular, tentando assim proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente, que consequentemente tem sua vida afetada, com limitações que a doença proporciona. Pelo fato da AR ser uma doença complexa, o tratamento não deve ser apenas medicamentoso, mas deve-se considerar um esquema envolvendo fisioterapia, amparo psicológico, terapia ocupacional e cirurgias, nos casos recomendados¹⁹. Contudo, o principal intuito da terapêutica na AR é sempre ter uma remissão ou atingir a mínima atividade da doença, reduzir a dor, o edema articular, melhorar a função articular, prevenir a incapacidade, interromper a progressão do dano ósseo e

cartilaginosa e reduzir a morbimortalidade⁹.

Nos últimos anos houve grande avanço no conhecimento da doença, com o desenvolvimento de novas classes terapêuticas e a implementação de diferentes estratégias de tratamento. O tratamento deve se adequar com o estágio e atividade da doença, devendo ser mais agressivo quanto mais potencialmente invasiva estiver a doença²⁰. Durante o tratamento pode ser associado duas drogas, e as combinações mais usadas são com as DMCD, que proporcionam na maioria dos casos regressão da doença. As DMCD formam um grupo de agentes que se distinguem quanto à estrutura química, modo, tempo de ação e farmacocinética²¹. Nesta revisão, a cloroquina será apresentada com maior ênfase.

Cloroquina

Os compostos da cloroquina, também denominados antimaláricos vêm sendo usados no tratamento da AR há mais de 50 anos. São consideradas drogas menos potentes, devendo ser usadas em casos iniciais e com baixo potencial erosivo (leves a moderados), porém são eficazes e seguros²². As duas formas disponíveis dos antimaláricos são: difosfato de cloroquina (DCQ) e sulfato de hidroxicloroquina (HCQ). A HCQ é preferível devido seu melhor perfil de segurança, sobretudo oftalmológico. A dose diária do DCQ não deve ser superior a 4 mg/kg/dia (máximo de 250 mg/dia), e 6 mg/kg/dia (máximo 400mg/dia) para HCQ, levando em consideração o peso do paciente^{1,23}.

O início da ação da cloroquina é lento, levando de 3 a 4 meses para atingir o pico de eficácia em cerca de 50% dos pacientes. A cloroquina deve ser usada com cautela na presença de insuficiência hepática e disfunção renal, no qual se deve ajustar a dose para evitar concentrações plasmáticas elevadas⁶.

A cloroquina é absorvida a partir do trato gastrointestinal, eliminada pelos rins e cerca de 40% é metabolizada pelo fígado (sofre biotransformação pelas enzimas CYP hepáticas gerando dois metabólitos ativos, a desetilcloroquina e a bisdesetilcloroquina)²⁴.

Além do mais, a cloroquina tem alta afinidade pelos tecidos, em particular o fígado, o baço, os rins, os pulmões, os tecidos contendo melanina, e em menor extensão pelo cérebro e medula espinal²⁴. Liga-se moderadamente (60%) as proteínas plasmáticas, onde o pico dos níveis plasmáticos é obtido em 3 a 5 horas após a administração. A meia vida terminal varia de 30 a 60 dias. A excreção renal aumenta com a acidificação da urina^{23,24}.

Mecanismo de ação

Apesar de seu mecanismo ser pouco conhecido, acredita-se que as cloroquinas interferem na produção de prostaglandinas e possuem atividade anti-inflamatória devido a inibição de enzimas lisossomais, estabilização das membranas lisossomais, quimiotaxia e fagocitose de

polimorfonucleares, entre outros^{6,22}.

As cloroquinas são bases fracas, e por isso penetram livremente nas células atingindo os lisossomos, que possuem o interior ácido, provocando um aumento do pH, e com isso prejudica a ação de diversas enzimas que dependem de um meio ácido para atuar, e evita a liberação de enzimas de seu interior. Outros efeitos como a inibição da interação antígeno anticorpo e inibição da formação de imunocomplexos, altera o sistema imune pela inibição da produção de IL-1 e inibição da síntese de prostaglandinas e de citocinas pró-inflamatórias²⁴.

Estudos realizados por Jang *et al.* (2006)²⁵ e Silva *et al.* (2013)²⁶ indicam que a cloroquina reduz a expressão do TNF-alfa, IL-1 e IL-6 induzida por macrófagos através da redução da estabilidade, nível de RNA (ácido ribonucleico) mensageiro e de células T helper através da redução da apresentação de antígeno.

Efeitos Adversos

As cloroquinas podem apresentar efeitos gastrointestinais como anorexia, cólicas, náuseas e diarreias; efeitos hematológicos como agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e granulações tóxicas reversíveis nos leucócitos; efeitos neurológicos como cefaleia, insônia, nervosismo, irritabilidade as quais desaparecem após as primeiras semanas de uso do medicamento; efeitos neuromusculares como fadiga, mialgia simulando quadro gripal, miopatia e neuropatia sensitivomotora; efeitos cardiológicos como distúrbios de condução com bloqueio de ramo, hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca; efeitos dermatológicos como prurido, alterações pigmentares da pele e mucosas, fotossensibilidade, penfigoide bolhosa, eritema pigmentar fixo, eritema anular, eritrodermia, erupção liquenoide e exacerbação da psoríase²⁷.

As alterações mais comuns são as do trato gastrointestinal e dermatológicas, enquanto as hematológicas e cardiológicas são raras. As convulsões, quadros depressivos e psicoses são menos frequentes^{19,27}.

Podem ocorrer efeitos adversos oculares, que inclui a toxicidade retiniana (retinopatia), os depósitos corneanos e a ceratopatia. A ceratopatia é mais comum, porém inócua e reversível com a descontinuidade da droga. O depósito corneano ocorre no epitélio e estroma subepitelial, mas é dose dependente e geralmente é assintomática. Já a retinopatia é o mais grave dos efeitos tóxicos, quando causada pela cloroquina é irreversível e frequentemente progressiva. Está relacionada com a dosagem diária e a duração do tratamento, onde clinicamente é caracterizada por ser bilateral com perda assimétrica do campo visual paracentral e acompanhada por defeitos na percepção das cores. O difosfato de cloroquina quebra a barreira hematorretiniana e por isso é mais tóxica que a hidroxicloroquina^{28,29,30}.

Contudo, a dosagem diária de cloroquina deve ser

mantida em um liminar seguro, não ultrapassando 4mg/kg/dia e para prevenir superdosagem deve levar em consideração o peso do paciente e a função hepática e renal. Recomenda-se exame oftalmológico de rotina antes do início do tratamento, e a cada seis meses, pois a retinopatia pode ser detectada precocemente^{29,31}.

4. CONCLUSÃO

A AR é uma doença autoimune e debilitante, interpretada como uma condição clínica potencialmente grave, crônica e incapacitante, que acarreta alterações físicas e emocionais nos pacientes, nos quais as manifestações decorrentes da doença prejudicam a realização das atividades profissionais, sociais e de vida diária, aumentando o impacto da doença sobre a qualidade de vida do paciente. A mortalidade também é alta, sendo proporcional a gravidade da doença. Assim, tanto para indivíduos acometidos quanto para a sociedade a AR acarreta consideravelmente ônus socioeconômico.

A progressão da AR ocorre rapidamente nos primeiros anos, por isso atualmente a tendência é tratar a AR desde o início como uma doença grave para controlar a evolução da doença, reduzir a morbidade e a probabilidade de lesões articulares irreversíveis.

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento é de suma importância para prevenir a perda da capacidade funcional e lesões articulares irreversíveis. No qual, a terapêutica medicamentosa irá variar de acordo com o estágio, intensidade e gravidade da doença, devendo ser mais agressivo no tratamento quando a doença apresenta-se mais agressiva.

Nestes últimos anos novos agentes terapêuticos com mecanismos de ação específicos que bloqueiam a resposta imunológica foram desenvolvidos através da compreensão da fisiopatologia da AR.

Portanto, a terapêutica farmacológica combinada se justifica nos casos grave ou potencialmente grave. Como já mencionado, o tratamento da doença envolve várias classes de medicamentos, porém o uso de cloroquina é considerado seguro e eficaz em casos mais leve da doença, tendo uma ação anti-inflamatória regredindo assim os sinais e sintomas da doença. Além do mais, possui baixo custo e está disponível no SUS o que favorece a facilidade de acesso do paciente ao tratamento. Entretanto, na doença mais agressiva não é recomendada a sua utilização como monoterapia, podendo ser usado em associação com o metotrexato ou outra DMCD.

REFERÊNCIAS

[01]. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatologia.* 2012; 52(2):152-68.

- [02]. Laurindo IMM, Ximenes AC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB, Alencar P. *et al.* Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatologia.* 2004; 44(6):435-42.
- [03]. Pereira IA. Artrite reumatoide. *Arq Catarinenses de Med.* 2007; 36(3):95-101.
- [04]. Share TL. *Reumatologia princípios e práticas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1999; 93-7.
- [05]. Kumar V, Abbas C, Fausto B. Robbins & Cotran - *Patologia: bases patológicas das doenças.* 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005; 1245-8.
- [06]. Carvalho MAP, Lama CCD, Bertolo MB. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2008; 9-654.
- [07]. Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3):360-2.
- [08]. Ferraz MB, de Soares PC, Riera R, Ciconeli RM. Conduta no diagnóstico e tratamento dos pacientes com artrite reumatoide no Brasil- Respostas dos médicos a um questionário de avaliação. *Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.* 2009; 34:44-51.
- [09]. 9. André C, Novak EM, Dias-Tosta E, Yamamoto FI, Damiani IT, Maciel JrJA, Radominiski SC. *Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento.* Projeto Diretrizes Assoc Med Bras. 2002
- [10]. Fernandes RL, do Nascimento RR, Golias ARC, Zanata ECS, Buss G. Abordagem fisiopatológica e epidemiologia da artrite reumatoide. *Uningá Review.*2011; 5(3):119-28.
- [11]. Brenol CV, Monticelo AO, Xavier RM, Brenol CT. Artrite reumatoide e aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(5):465-70.
- [12]. Brandao L, Sato EI, Ferraz MB; Andrade LEC. Etiopatogenia da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 1994; 34(2):93-100.
- [13]. Goeldner I, Thema LS, Messias Reason IT, Ramos da Rosa Utiyama S. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lad.* 2011; 47(5):495-503.
- [14]. Hajime YN, Bonfa ESDO. *Reumatologia para o clinico.* São Paulo: Roca; 2000; 13-15.
- [15]. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende Fronza LS, Bertolo MB. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51(3):207-19.
- [16]. Wiens A, Venson R, Correr JC, Pontarolo R. Aspecto clínico e terapêutico da artrite reumatoide. *Visão Acadêmica.* 2009; 10(1):111-26.
- [17]. Rubim E, Gortein F, Rubim R, Schwarting R, Strayer D. *Bases clínico patológicas da medicina.* 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010; 1392-8.
- [18]. Schurigt, U. Role of Cysteine Cathepsins in joint inflammation and destruction in human rheumatoid arthritis and associated animal models. *Rev Intech.* 2013; 13:287-307.
- [19]. Brandão L. Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação na qualidade de vida na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.*1997; 37(5):275-81.
- [20]. Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL. Artrite reumatoide inicial: conceitos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(2):227-9.

- [21]. De Melo JrVA, Aguiar FA, Baleroni CG, Novaes CG. Análise temporal entre o início dos sintomas, avaliação reumatológica e tratamento com drogas modificadoras de doença em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Fac Cien Méd de Sorocaba*. 2008;10(2):12-15.
- [22]. Davis JM, Matteson LE. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87(7):656-73.
- [23]. Mota LMH, Cruz AB, Brenol CV, Pereira IA, Rezen-de-Fronza LS, Bertolo MB, *et al.* Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatologia*. 2013; 53(2):158-83.
- [24]. Laurence LB, Bruce AC, Bjorn CK. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12^o ed. Porto Alegre: AMGH. 2012.
- [25]. Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue MD. Chloroquine inhibit production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Advance Access Publication*. 2006; 45:703-10.
- [26]. Silva JC, Mariz HÁ, Rocha Jr LF, de Oliveira PSS, Dantas AT, Duarte ALBP. *et al.* Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics*. 2013; 68(6):766-71.
- [27]. Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. *Arq Bras de Oftalmol*. 2010; 73(4):384-9.
- [28]. Inada ET, Watamabe KP, Tanaka SG, Sakakisbara LA. Toxicidade ocular causada pela cloroquina: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68(3):407-9.
- [29]. Gouveia EB, Morales MAS, Gouveia GB, Lourenzi VP. Toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquilona. *Arq. Bras Oftalmol*. 2007; 70(6):1046-51.
- [30]. Juarez AG, Vazquez Maldonado AB, Villagomez TA. Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina. *Medicina Interna de México*. 2012; 28(2):205-7.
- [31]. da Silva NA, da Silva FA. Maculopatia tóxica por cloroquina. *Rev Bras Oftalmol*. 2009; 68(3):161-7.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow or gradient effect, making the text stand out prominently.