

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE: O USO DOS MEDICAMENTOS ANTI-TNF- α

THERAPEUTIC APPROACH OF RHEUMATOID ARTHRITIS: THE USE OF ANTI-TNF- α DRUGS

MARCOS EMILIO COELHO TEIXEIRA^{1*}, LAÍS STOCCO BUZZO²

1. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Campo Grande/MS – 1989, pós-graduando no curso de Reumatologia pelo Centro Universitário Ingá; 2. Mestre em Promoção da saúde pelo Unicesumar. Orientadora de Normas técnicas.

Endereço para correspondência: Marcos Emilio Coelho Teixeira. Rua Augusto Giacomini 71, Colorado, Paraná, Brasil. CEP: 86690-000. drmarcosect@yahoo.com

Recebido em 25/09/2017. Aceito para publicação em 27/11/2017

RESUMO

O tratamento da artrite reumatoide conquista sua maior eficácia quando fundamentado em um diagnóstico precoce e no uso de novos medicamentos que tragam melhores respostas às suas demandas fisiopatológicas. Este trabalho, feito a partir de um levantamento bibliográfico, objetiva destacar a participação do fator de necrose tumoral alfa na inflamação sinovial, e a importância de uma terapêutica inibitória dessa citocina para a remissão clínica e laboratorial da doença; alerta sobre os cuidados na sua prescrição e conclui que, apesar da extensa gama de precauções e efeitos colaterais possíveis, é um tratamento bastante seguro e promissor quando manipulado adequadamente.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide, Sinovite, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), inibidores.

ABSTRACT

The treatment of rheumatoid arthritis achieves its greatest effectiveness when based on an early diagnosis and the use of new drugs that bring better responses to their pathophysiological demands. This work, based on a bibliographical review, aims to highlight the participation of tumor necrosis factor alpha in synovial inflammation, and the importance of an inhibitory therapy of this cytokine for clinical and laboratory remission of the disease; Warns about the precautions in its prescription and concludes that, despite the extensive range of precautions and possible side effects, it is a very safe and promising treatment when handled properly.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis, Synovitis, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), inhibitors.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença crônica que tem na sinovite sua maior característica que, se não tratada adequadamente, evolui com destruição óssea e de cartilagem, com danos irreparáveis e grande limitação funcional¹. O

retardo diagnóstico e medicamentoso é crucial para a perpetuação da inflamação, e os conceitos de artrite inicial e janela terapêutica orientam a correção dessas limitações, junto à ampliação de alternativas medicamentosas, especialmente as drogas modificadoras do curso de doença (DMCD) biológicas, entre as quais os inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α)¹².

Este trabalho tem como objetivo geral destacar os avanços terapêuticos na artrite reumatoide, especialmente quanto às drogas biológicas; como objetivos específicos, apresentar uma descrição da fisiopatologia da doença, com foco no papel do TNF- α , e a partir dela discutir a indicação dos medicamentos inibidores desta citocina, reforçando os benefícios da precocidade terapêutica, do apoio da prescrição em consensos da especialidade médica, com previsão e melhor controle dos riscos envolvidos, principalmente no uso em longo prazo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura que incluiu livros (imunologia, reumatologia e anestesiologia), bulas de medicamentos (algumas enviadas pelos laboratórios junto a materiais de divulgação) e pesquisa eletrônica (Google acadêmico, Scielo). Para o estudo da farmacologia dos medicamentos foram considerados textos até janeiro/2007; para a revisão de fisiopatologia da doença, foram utilizados dois textos do ano 2000, cujas informações mantêm-se atuais, não comprometendo os objetivos do presente estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

Etipatogenia

Uma embaraçada trama (que se desenvolve na membrana sinovial articular) entre condicionantes genéticos,

ambientais e inflamatório/imunológicos faz da artrite reumatoide uma patologia desafiadora. Provavelmente o primeiro movimento no sentido da instalação da doença ocorra pela interação entre genética e noxas ambientais (o mais bem estabelecido é o tabagismo)¹.

A colaboração dos fatores genéticos para o surgimento da artrite reumatoide é estimada em 60%, favorecendo também a presença do anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (importante marcador imunológico de diagnóstico e prognóstico) e na resposta do doente à terapêutica. O tabaco, por sua vez, facilita o surgimento de achados clínicos tardios como nódulos reumatoides, e diminui o limiar da dor percebida. Periodontite com perda dentária e infecções associadas a mecanismo de mimetismo molecular são fatores etiológicos prováveis. É uma patologia que afeta mais o sexo feminino (3:1), e estudos apontam que sua clínica seja mais grave nas mulheres do que em homens².

Aspectos clínicos e laboratoriais

A apresentação clínica típica corresponde à presença de artrite simétrica das mãos (articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais), punhos e pés (metatarsofalangeanas), com rigidez matinal maior do que trinta minutos. Achados tardios como dedos em pescoço de cisne refletem tratamento inadequado, evolutivo para deformidades importantes, sendo altamente específicos para a doença¹.

O fator reumatoide é um exame laboratorial com especificidade de 70% e sensibilidade de 80%; pode, no entanto, aparecer na população sadia e em outros quadros crônicos, geralmente em títulos mais baixos que na artrite reumatoide. Sua presença em títulos altos é considerada um fator de mau prognóstico².

Os anticorpos antiproteínas citrulinadas são produzidos na sinóvia reumatoide em fase precoce da doença, sendo altamente específicos e com importante papel diagnóstico e prognóstico³. Apresenta grande utilidade na definição de artrite de início recente, especialmente quando o fator reumatoide apresenta-se negativo, podendo prever em anos sua manifestação clínica¹.

A radiografia simples (mãos, pés e punhos) é indispensável como critério diagnóstico no primeiro atendimento, mesmo não evidenciando erosões ósseas precoces. A ultrassonografia mostra alterações de partes moles, mas sem critérios padronizados, torna-se examinador dependente. O mesmo acontece com a ressonância magnética, o mais sensível exame de imagem para alterações próprias da artrite reumatoide, porém com parâmetros de definição de lesão não totalmente definidos, além do custo elevado⁴.

Fisiopatologia

A indução da inflamação é a estratégia prioritária do sistema imune para o enfrentamento de agressões teciduais.

Em quadros agudos o neutrófilo é o principal leucócito participante; nos crônicos, os monócitos podem transformar-se na população dominante. A dilatação arteriolar e o aumento da adesividade de leucócitos ao revestimento endotelial das vênulas, (alterações reversíveis induzidas por citocinas), permitem o acesso dessas células ao sítio inflamado⁵.

Citocinas são glicoproteínas ou polipeptídeos cujas características são regidas por pleiotropia (diferentes células produzem uma mesma citocina, e esta pode atuar em células diversas), redundância (atuações equivalentes desencadeadas por citocinas diferentes), e produção em cascata (células alvo estimuladas por uma citocina a produzir mais citocinas). Uma célula imunológica tem sua sobrevivência influenciada pelas citocinas, o que pode resultar em estímulo (pró) ou inibição (anti) da resposta inflamatória. As interleucinas 1, 2, 6 e 7 e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) constituem o grupo mais conhecido de citocinas pró-inflamatórias⁶.

O TNF- α tem seu nome relacionado à ação como fator de destruição tumoral por necrose. Na artrite reumatoide, intensifica a atração de leucócitos ao ponto de agressão tecidual, a produção de outras citocinas inflamatórias (interleucina 1 e 6) e de enzimas degradadoras de tecido (metaloproteases), a ativação de linfócitos B e T e síntese de proteínas da fase aguda e da apoptose. A secreção de citocinas pelos macrófagos e proteases por fibroblastos sinoviais dá-se a partir da ativação de linfócitos T auxiliares por antígenos ainda não completamente conhecidos¹.

O antígeno leucocitário humano (HLA) ao interagir com seu receptor na membrana da célula T, traduz peptídeos que são originados da quebra de uma estrutura antigênica. Esses peptídeos podem ser estranhos ou não, cabendo ao linfócito T diferenciar o que é próprio e não-próprio⁵.

Quando um estímulo antigênico inicia a doença reumatoide, observa-se a secreção de citocinas precoces (TNF- α e interleucina 1) e, com o avançar da inflamação, a produção das citocinas tardias (interleucina 6 e 8), que prolongam o processo. O TNF- α , situado no topo da cascata inflamatória, tem a tarefa de iniciar a sequência de eventos de produção das demais citocinas, tanto pela densa presença de seus receptores quanto pela capacidade de ativar vias de transdução de sinais e de expressar ou suprimir genes ligados a citocinas⁷.

Após sua liberação o TNF- α liga-se a seus receptores específicos, o que é fundamental para que suas propriedades possam ser demonstradas. Clínica e laboratorialmente essa ligação pode se traduzir por febre (por sua ação como pirógeno endógeno no hipotálamo) e erosões ósseas (pelo seu estímulo à maturação e diferenciação de osteoclastos)⁸.

Os linfócitos T representam mais da metade da população celular na membrana sinovial reumatoide; apenas 5% são linfócitos B. É bem provável que células T estimulem

a produção de anticorpos sinoviais, reforçando o papel das células B na inflamação reumatoide¹.

Contrariando a expectativa de que o sistema imunológico bloqueie a reatividade direcionada a antígenos próprios e extinga a inflamação em evolução na membrana sinovial, na artrite reumatoide a sobrevivência e proliferação das células inflamatórias superam a morte celular, abrindo um caminho para a cronificação das lesões, cujo máximo se manifesta pela destruição da estrutura articular¹.

Rompe-se assim o equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias, favorecendo a lesão tecidual que, em sua expressão mais crítica traduz-se no pannus, um tecido neoformado a partir da membrana sinovial, que se estende à cartilagem articular, fazendo desaparecer toda sua característica anatômica original⁹.

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da artrite reumatoide, especialmente aqueles relacionados ao TNF- α , é fundamental para o desenvolvimento de novas medicações para o controle da doença¹⁰. Alguns desses papéis estão definidos:

a. A secreção do TNF- α é controlada por mecanismos de feedback. Na artrite reumatoide há um incremento do feedback positivo, quando a produção do TNF- α estimula ainda mais sua secreção (retroalimentação positiva)⁹.

b. O TNF- α estimula a formação de um complexo proteico denominado NF kappa beta, um fator de transcrição que, além de plasticidade e defesa celular, inibe a apoptose (morte celular), o que impede a destruição das células que compõem o pannus reumatoide¹¹.

c. Após o início do quadro inflamatório, um grupo de proteínas denominadas caspases promove degradação celular, levando à apoptose. Uma proteína inibitória chamada PLIP, ativada pelo TNF- α , inibe as caspases em sua função¹.

d. O TNF- α inibe a função supressora das células T regs (células T reguladoras), que habitualmente levam à supressão de células T efectoras, bloqueando sua ação, o que estimula o processo inflamatório observado na artrite reumatoide⁹.

Os medicamentos que diminuem a quantidade de TNF- α articular ou de seus receptores solúveis compõem a base das drogas anti TNF- α , efetivas no tratamento da artrite reumatoide.

Tratamento

Abordagem não medicamentosa

Uma extensa linha de cuidados deve ser projetada para o paciente com artrite reumatoide. Uma abordagem não medicamentosa inclui medidas educativas, apoio psicossocial, acompanhamento fisioterápico e de terapia ocupacional, além de intervenção cirúrgica para as deformidades mais extensas¹².

Um conjunto de decisões iniciais tomado de forma

compartilhada, com orientações ao paciente sobre a doença e risco de lesões articulares, prós e contras das terapias existentes e uma abordagem multidisciplinar melhoram o prognóstico. Antigos conceitos que reforçam o descanso da articulação devem ser substituídos por estímulo a exercícios rotineiros, que melhoram força muscular, coordenação motora e capacidade cardiorespiratória¹³.

Abordagem medicamentosa

Dois conceitos são importantes de serem destacados na abordagem terapêutica inicial em artrite reumatoide, pois preveem uma redução significativa do processo inflamatório e no dano articular progressivo. Em conjunto, as definições de artrite inicial (menos de doze meses de evolução) e janela de oportunidade terapêutica (período em que o uso de medicamentos de forma rápida e efetiva pode fortalecer o controle clínico, com possibilidade de remissão sustentada da doença), reforçam a importância de um diagnóstico e tratamento precoces¹⁴.

A meta terapêutica é sempre a de remissão sustentada, que pode atingir entre 20 a 40% dos pacientes tratados precocemente. A terapia medicamentosa inclui os anti-inflamatórios não hormonais, os corticoides e as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD - sintéticas ou biológicas). No seguimento clínico é extremamente provável que a maioria dos doentes necessite de mais de um tipo de medicação, sendo raro aquele que não receba uma DMCD sintética¹⁵.

As DMCD biológicas são resultado do progresso em biotecnologia, que possibilita a industrialização de anticorpos monoclonais terapêuticos e de proteínas solúveis, diferenciando-se das DMCD sintéticas por apresentarem direcionamento específico contra elementos chave da fisiopatologia de suas doenças (como o TNF- α), e um perfil distinto de efeitos colaterais¹⁰.

Na artrite reumatoide, essas novas drogas compõem o tratamento de segunda linha e são preconizadas para pacientes que mantêm atividade da doença moderada/alta, apesar do uso de pelo menos duas das recomendações propostas na primeira linha (monoterapia com metotrexato; uso de sulfassalazina ou leflunomida em monoterapia para casos de contraindicação ou má resposta ao metotrexato; uso de antimaláricos para quadros leves ou artrite indiferenciada com baixo potencial erosivo; uso de associação de DMCD sintéticas, principalmente metotrexato com antimaláricos ou sulfassalazina)¹².

A avaliação da resposta ao tratamento deve basear-se em parâmetros clínicos (como dor e rigidez matinal) e laboratoriais (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa). O uso de escores específicos para quantificação da atividade da doença não está totalmente estruturado nas rotinas médicas¹⁵.

No Brasil a prescrição das DMCD biológicas na artrite reumatoide como opção de primeira linha não é recomen-

dada, pela falta de evidências de custo/efetividade. Em casos mais severos, quando muitos fatores de mau prognóstico se fizerem presentes, a DMCD biológica pode ser indicada após falência do primeiro esquema da sintética. Entre esses fatores incluem-se o tabagismo, baixo nível sócio econômico, início da doença em idade precoce, provas inflamatórias persistentemente elevadas, grande número de articulações comprometidas, fator reumatoide ou anticorpo anticitrulinado em títulos elevados e presença precoce de erosões radiográficas¹².

Entre os biológicos, os medicamentos anti-TNF- α constituem a droga de primeira escolha no Brasil e devem ser utilizados em associação a uma DMCD sintética (preferentemente metotrexato). Os aprovados pela ANVISA para uso na artrite reumatóide são: adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®), etanercepte (Enbrel®), infliximabe (Remicade®) e golimumabe (Simponi®), não existindo informes que apontem melhor eficácia entre qualquer um deles como escolha terapêutica¹⁶.

Característica biológica e posologia dos medicamentos anti-TNF- α

Na tabela 1 observa-se a caracterização constitucional do anti-TNF- α e suas recomendações posológicas.

Tabela 01. Característica biológica e posologia dos medicamentos anti-TNF- α aprovados no Brasil para tratamento da artrite reumatoide.

MEDICAMENTO	CARACTERÍSTICA	POSOLOGIA
ADALIMUMABE	Anticorpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano	40 mg via subcutânea de 14/14 dias
CERTOLIZUMABE PEGOL	Anticorpo monoclonal anti-TNF- α humanizado	(indução) 400 mg via subcutânea nas semanas zero, dois e quatro. (manutenção) 200 mg via subcutânea a cada duas semanas.
ETARNECEPTE	Proteína de fusão que se liga aos receptores do TNF- α	50 mg via subcutânea uma vez por semana.
INFLIXIMABE	Anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α	3 mg/Kg nas semanas zero, dois e seis; em seguida a cada 8 semanas (manutenção)
GOLIMUMABE	Anticorpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano	50 mg via subcutânea uma vez por mês

Fonte: CECIN; XIMENES, 2015¹.

Indicações e objetivos terapêuticos dos medicamentos anti-TNF- α

As indicações dos medicamentos anti-TNF- α incluem artrite reumatoide ativa moderada a grave presente em pacientes adultos com resposta inadequada a DMCD sintética,

e artrite reumatoide ativa e grave presente em pacientes adultos não tratados previamente com metotrexato¹⁷.

A inibição da progressão dos danos estruturais (em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com resposta inadequada a uma ou mais DMCD sintética) e a redução dos sinais e sintomas (pela melhor resposta clínica) com remissão sustentada ampliada, constituem os objetivos do uso dessas medicações¹².

Principais efeitos colaterais e cuidados na prescrição

Após duas décadas de uso na artrite reumatoide, a duração do tratamento com as drogas anti-TNF- α ainda é uma questão que pode trazer dúvidas, não existindo um prazo estabelecido para a suspensão do medicamento. Se, por exemplo, existem registros de remissão da doença com o uso de infliximabe por oito anos, sua retirada após três anos de boa resposta resulta em recaída em mais de 90% dos casos em um período de um ano. De uma maneira geral, 60% dos pacientes mantêm o uso do anti-TNF- α por pelo menos 5 anos¹⁸. Os principais efeitos colaterais e cuidados na prescrição são relatados a seguir.

Infecções

Constituem o mais comum dos efeitos colaterais dos medicamentos anti-TNF- α , sendo maior nos meses iniciais do tratamento. Os quadros respiratórios e dermatológicos têm maior incidência, e a possibilidade de internação hospitalar é duas vezes maior quando se compara com o uso isolado de metotrexato¹⁸.

Durante o tratamento o paciente está exposto com maior facilidade às infecções, incluindo casos graves e oportunistas. A identificação precoce dessas condições pode ser prejudicada pelo fato de que pacientes com artrite reumatoide tendem a exibir infecções clinicamente atípicas. Recomenda-se não iniciar a terapêutica anti-TNF- α diante de quadros infecciosos ativos, sistêmicos ou localizados^{19,20,21,22,23}.

A tuberculose é uma complicação bastante temida, tanto por constituir-se em uma doença de alta prevalência no Brasil, quanto pela reativação (apresentação mais comum nestes casos) e surgimento de novos pacientes durante o uso dos anti-TNF- α ; geralmente manifesta-se nos primeiros meses de tratamento biológico²⁴.

A triagem de tuberculose latente em todos os casos iniciais de terapia anti-TNF- α é compulsória¹²; inclui a realização do teste tuberculínico (positivo se PPD $\geq$ 5 mm) ou IGRA (teste de liberação de gama interferon), radiografia de tórax (busca de lesões sugestivas de tuberculose não tratada) e história de contato (positiva se contato intradomiciliar ou comprovadamente bacilífero em asilos e presídios), considerando-se este screening positivo desde que um deles esteja presente, devendo então ser indicada a profilaxia com isoniazida (300mg/dia - seis meses), ini-

ciada pelo menos um mês antes do início da DMCD biológica¹⁸.

É excessiva a orientação para profilaxia com isoniazida em todos os pacientes previstos para o uso de drogas anti-TNF- α , dados sua hepatotoxicidade e altos índices de resistência. Preconiza-se, se realizado diagnóstico de tuberculose em vigência do tratamento anti-TNF- α , suspender por um mês este medicamento, tratar o quadro infeccioso e reiniciá-lo após os trinta dias de intervalo²⁵.

As hepatites B e C devem ser incluídas no rastreamento, havendo relatos de aumento da carga viral e falência hepática. Detectada sua presença, deve-se evitar o medicamento biológico, exceto em casos excepcionais da hepatite C, quando este medicamento pode ser associado ao antiviral²⁶.

Outras doenças infecciosas podem ser incluídas no screening, dependendo das características epidemiológicas e clínicas do paciente; na realidade brasileira, deve-se valorizar as pesquisas de sífilis, Chagas e HIV¹.

Complicações neurológicas

Incluem principalmente nova manifestação ou exacerbação de doença desmielinizante do sistema nervoso central (esclerose múltipla, neurite óptica) e periférico (Síndrome de Guillain Barré). A suspensão isolada do agente biológico, o uso de altas doses de corticoterapia (oral ou em pulsoterapia) e plasmaférese são condutas protocoladas para essas complicações¹⁸.

Malignidades

Câncer de pele não melanoma, leucemia (aguda ou crônica), linfomas e tumores de cólon e pulmão são as malignidades mais observadas quanto a uma possível associação com o uso de agentes biológicos. Recomenda-se rastreamento periódico dessas patologias no curso do tratamento reumatológico, valorizando-se também outros fatores de risco para essas alterações, como história familiar positiva e tabagismo. A presença de neoplasia ativa ou prévia (com menos de cinco anos de diagnóstico) contraindica o uso de anti-TNF- α ^{19,20,21,22,23}.

Alterações hematológicas

Leucopenia associada a neutropenia é a reação mais frequente. Pancitopenia é evento raro. Recomenda-se acompanhamento com hemograma periódico¹⁸.

Eventos cardiovasculares

O surgimento de casos novos e/ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva durante o uso de terapia anti-TNF- α é relatado, recomendando-se monitorização periódica dos pacientes cardiopatas, contraindicando esta medicação nos graus III e IV de lesão (sintomas desencadeados por pequenos esforços ou sintomas presentes em repouso). Infliximabe é contraindicado nesses pacientes em doses maiores que 5 mg/kg²².

Gravidez e lactação

O uso dos modificadores de doença biológicos é aparentemente seguro na gestação. Os estudos disponíveis são inconclusivos para contraindicação absoluta, recomendando-se orientação rotineira para anticoncepção em mulheres em idade fértil e avaliação individual de cada caso clínico, segundo riscos e benefícios²⁷.

Vacinação

Recomenda-se atualização vacinal antes do início da terapêutica reumatológica. Vacinas com elementos vivos atenuados devem ser prescritas três a quatro semanas antes do início do biológico; se a indicação ocorrer no curso do tratamento, deve-se protelar a aplicação pelo intervalo médio de quatro meias-vidas da droga anti-TNF- α em uso (MOTA et al, 2015).

4. DISCUSSÃO

OTNF-alfa é a citocina satélite no desenvolvimento da sinovite reumatoide⁶. O desenvolvimento de terapias inibitórias dessa citocina abre um painel promissor na busca de resultados mais efetivos para a remissão da doença. Na realidade brasileira, por critérios de custo/benefício, os anti-TNF- α são situados como medicamentos de segunda linha, mas ganham espaço crescente na rotina reumatológica¹². No aspecto segurança, observa-se maior preocupação quanto ao surgimento de infecções (especialmente tuberculose), e efeitos colaterais como insuficiência cardíaca e tumores malignos são bem conduzidos quando adotados os protocolos direcionados para seu controle¹⁸. Ainda não está claro se muitas desses riscos representam efeitos dos medicamentos ou sejam consequentes à evolução da própria doença reumatoide, sendo muitas vezes difícil distinguir uma comorbidade de uma complicação medicamentosa. A conclusão atual é de que os efeitos colaterais dos medicamentos biológicos não são frequentes, com bom controle quando seguidas as recomendações de suas prevenções¹.

A monoterapia inicial com anti-TNF- α isoladamente não encontra respaldo para prescrição enquanto recomendação da Sociedade Brasileira de Reumatologia¹².

5. CONCLUSÃO

A definição de uma linha de cuidados eficaz direcionada ao paciente com artrite reumatoide sustenta-se em três pilares: inibição da inflamação, bloqueio das lesões radiológicas e proteção da qualidade de vida. O manejo clínico correto de novas terapêuticas, principalmente as DMCD biológicas, é encorajador para uma maior redução de danos permanentes, principalmente quando instituído precocemente, priorizando os conceitos de artrite inicial e janela de oportunidade terapêutica. Os medicamentos anti-TNF- α , ao atuarem sobre alvos específicos, ganham cada vez mais espaço como opção medicamentosa. O

Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2012) posiciona esses remédios como opção de segunda linha, mantendo os sintéticos como de primeira escolha. Essa decisão leva em consideração várias características socioeconômicas do Brasil, como acesso aos serviços de saúde e em especial a reumatologistas, gastos públicos com medicamentos e doenças endêmicas prevalentes, além das características farmacológicas desses remédios.

À medida que os anti-TNF- α evidenciam respostas clínicas bastante satisfatórias, com melhora da adesão aos tratamentos, desenvolve-se um contraponto bastante saudável, que interpreta essa diretriz como orientadora (e não impositiva), que fortalece a experiência clínica do médico e os benefícios de uma decisão compartilhada com o doente. Ganha também espaço a percepção de que esses conhecimentos, ainda restritos ao saber dos especialistas, devam ser difundidos em ambulatorios de atenção primária, facilitando o acesso de doentes às terapêuticas mais recentes. Vejo este debate de uma forma bastante construtiva e sou receptivo aos ganhos que ela permite adquirir. O foco sempre é o doente (um bom diagnóstico precoce e uma linha de cuidados correta), com acesso ampliado ao atendimento (que não obrigatoriamente deve ser conduzido apenas por especialistas), baseando-se em diretrizes orientadoras, que podem não traduzir todas as incertezas, reconhecendo que, apesar de todos os esforços, muitos não atingem o alvo desejado.

REFERÊNCIAS

- [01] Cecin HÁ, Ximenes AC. Tratado Brasileiro de Reumatologia. São Paulo: Editora Atheneu. 2015.
- [02] Goeldner I, Skare T, Reason I De M, Utiyama SR Da R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011; 47(5):495-503. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v47n5/v47n5a0.pdf> >. Acesso em 17, Abr. 2017.
- [03] Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia. 2007; 47(3):180-187. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v47n3/07.pdf> >. Acesso em 12, Abr. 2017.
- [04] Mota LMH, et al. Diagnóstico por imagem da artrite reumatoide inicial. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia. 2012a; 52(5). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0482-50042012000500010> >. Acesso em 13, Abr. 2017.
- [05] Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 7ª edição, 2011.
- [06] Oliveira CMB, et al. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011; 61(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf> >. Acesso em 12, Abr. 2017.
- [07] Braz JRC, Castiglia YMM. *Temas de anestesiologia para o curso de graduação em medicina*. São Paulo: Editora UNESP/Artes Médicas, 2ª edição, 2000.
- [08] Vitale RF, Ribeiro F De AQ. O papel do fator de necrose tumoral alfa no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. São Paulo: *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007; 73(1). Disponível em: http://scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7299200700100020 >. Acesso em 19, Abr. 2017.
- [09] Rego CM. Artrite reumatoide: fisiopatologia e terapêutica biológica. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade da Beira Interior. Faculdade de Ciências da Saúde. Covilhã, Portugal, Jun. 2010. Disponível em: <http://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/104006/8571/artrite%20Reumat%20e%20terap%20aantra%20biol%20e%20mestrado%20CRpdf> >. Acesso em 20, Abr. 2017.
- [10] Junior FC, Suehiro RM, Golmia R, Scheinberg M. Agentes biológicos na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Medicina*, 2009. Disponível em < www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia3968 >. Acesso em 19, Abr. 2017.
- [11] Glezer I, et al. O fator de transcrição NF- κ B nos mecanismos moleculares de ação de psicofarmacos. São Paulo: *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000; 22(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n1/v22n1a08.pdf> >. Acesso em 20, Abr. 2017.
- [12] Mota LMH, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia. 2012b; 52(2):135-174. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a02.pdf> >. Acesso em 03, Abr. 2017.
- [13] Conceição JS, et al. Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reumatoide: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 2015; 22(1):14-20. Disponível em < <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/20> >. Acesso em 20, Abr. 2017.
- [14] Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LL Dos S. Artrite reumatoide inicial: conceitos. São Paulo: Revista da Associação Médica Brasileira. 2010; 56(2):227-229. Disponível em < <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0104-42302010000200024> >. Acesso em 24, Abr. 2017.
- [15] Imboden J, Hellmann D, Stone J. *Current Rheumatology Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Editora Mcgraw Hill, 2ª Edição, 2008.
- [16] TAINO, Bruna Rizzatti. Agentes biológicos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática dos estudos de eficácia e efetividade. Dissertação (Mestrado em Ciências)) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014. Disponível em < <http://www.tesesusp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-25022015/BrunaRizzattiTaino.pdf> >. Acesso em 19, Abr. 2017.
- [17] Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

- tacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatoide. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Brasília, Jul. 2012. Disponível em < <http://conitec.gov.br/imagens/Incorporados/Biologicos.ArtriteReumatoide-final.pdf>>. Acesso em 03, Abr. 2017.
- [18] Mota LMH, *et al.* Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia. 2015; 55(3):281-309. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n3/0482-5004-rbr-55-03-0281.pdf>>. Acesso em 03, Abr. 2017.
- [19] CIMZIA. Farmacêutico responsável Gisele HVC. Teixeira. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda. Bula de remédio, ANVISA 09, Mai. 2016.
- [20] ENBREL. Farmacêutica responsável Edina SM. Nakamura. São Paulo: Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA. Bula de remédio, ANVISA 18, Mai. 2016
- [21] HUMIRA. Farmacêutico responsável Carlos EA. Thomazini. São Paulo: AbbVil Farmacêutica Ltda. Bula de remédio, ANVISA 11, Nov. 2016.
- [22] REMICADE. Farmacêutico responsável Marcos R. Pereira. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula de remédio, ANVISA 14, Dez. 2015.
- [23] SIMPONI. Farmacêutico responsável Marcos R. Pereira. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula de remédio, ANVISA 26, Mai. 2017. Disponível em < http://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/product/pdf/simoni_caneta_aplicadora_vp07pub.pdf>. Acesso em 16, Jul. 2017
- [24] Sato EI. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM-Reumatologia. São Paulo: Editora Manole, 2ª edição, 2010.
- [25] Pasternak J. Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose. São Paulo: Revista do Hospital Israelita Albert Einstein. 2009; 7(1). Disponível em < <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1106-Eistein v7n1p114-6.pdf>>. Acesso em 02, Mai. 2017.
- [26] Torres T, Nery F, Selores M. Tratamento com inibidores do TNF-alfa em doentes com infecção prévia por vírus da hepatite B – estarão estes doentes em risco de reativar a doença? Lisboa: Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, 2012. Disponível em < <http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1540/1/Inibidores%20do%20TNF-%CE%B1%20em%20Doentes%20com%20infecc%C3%A7%C3%A3o%20Pr%C3%A9via%20por%20V%C3%Adrus%20da%20Hepatite%20B.pdf>>. Acesso em 02, Mai. 2017.
- [27] Levy R. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia. 2005; 45(3):124-133. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v45n3/v45n3a07>>. Acesso em 24, Abr. 2017.