

ADMINISTRAÇÃO DE RITUXIMABE NA ARTRITE REUMÁTÓIDE

ADMINISTRATION OF RITUXIMABE IN RHEUMATIC ARTHRITIS

JÉSSICA SOUZA PEREIRA^{1*}, RICHARD FERNANDES DE SOUSA¹, THAYSA DE MACEDO CARLOS¹, ISADORA LEITE PESSOA, CAMILA LYRA SILVA, FOLMER QUINTÃO TORRES²

1. Acadêmico(a) do curso de Medicina da Faculdade de Minas – FAMINAS - BH; 2. Cardiologista Pediátrico, Professor de Saúde da Criança e do Adolescente II do curso Medicina da Faculdade de Minas-BH.

* Rua Domingos Vieira, 50 apto 301, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30150-240. jessicasouza.med@gmail.com

Recebido em 20/11/2017. Aceito para publicação em 19/12/2017

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva. Caso seja diagnosticada antes dos 16 anos de idade, o quadro clínico é denominado Artrite Reumatoide Juvenil (ARJ). A principal característica dessa patologia é o acometimento simétrico das pequenas e grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés. Não se relaciona somente a manifestações articulares, que podem levar a prejuízo funcional e incapacidade, mas também a manifestações sistêmicas e mortalidade cardiovascular aumentada. O rituximabe é um anticorpo monoclonal que depleta seletivamente as células B CD20+ periféricas. O objetivo desse artigo é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente a respeito da eficácia do Rituximabe para o tratamento da AR. Para elaborar o presente artigo, realizou-se uma revisão sistemática, sem delimitação de período específico. Conclui-se que, a administração de Rituximabe vem revolucionando o tratamento da AR, pois vários agentes anti-TNF tem sido utilizados efetivamente, mas alguns pacientes apresentaram resposta inadequada, desse modo, o Rituximabe é a terapêutica indicada em tais casos. Além disso, evidências disponíveis sugerem que o uso de tal medicamento, associado a Metotrexato, é seguro para o tratamento de um subgrupo de pacientes com artrite reumatóide ativa.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide; tratamento, Rituximabe.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic and progressive inflammatory disease.

If diagnosed before the age of 16, the clinical picture is called Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA). The main characteristic of this pathology is the symmetrical involvement of small and large joints, with a greater frequency of involvement of the hands and feet. It is not only related to joint manifestations, which can lead to functional impairment and disability, but also to systemic manifestations and increased cardiovascular mortality. Rituximab is a monoclonal antibody that selectively depletes peripheral CD20 + B cells. The aim of this paper is to analyze the scientific evidence currently available regarding the efficacy of Rituximab for the treatment of RA. In order to elaborate the present article, a systematic review was carried out, without delimitation of specific period. It is concluded

that the administration of Rituximab has been revolutionizing the treatment of RA, since several anti-TNF agents have been used effectively, but some patients have presented an inadequate response, thus, Rituximab is the indicated therapy in such cases. In addition, available evidence suggests that the use of such a drug associated with methotrexate is safe for the treatment of a subgroup of patients with active rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; treatment; Rituximab;

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Embora a doença possa desenvolver em qualquer idade, a AR é mais comum em pessoas com idade entre 40 a 70 anos. Ocorre em aproximadamente 1% dos adultos¹. Possui um predomínio no gênero feminino (duas a três vezes em relação ao gênero masculino)². Caso a doença seja diagnosticada antes dos 16 anos de idade, o quadro clínico é denominado Artrite Reumatoide Juvenil (ARJ)³.

Segundo o Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da AR pode-se evidenciar que a principal característica dessa doença é o acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés⁴. Essa patologia está relacionada não somente a manifestações articulares, que podem levar a prejuízo funcional e incapacidade, mas também a manifestações sistêmicas e mortalidade cardiovascular aumentada⁵. Além disso, pode causar deformidade e destruição das articulações levando a grande perda de função e qualidade de vida⁶.

Rituximabe é um anticorpo monoclonal humano quimérico de rato/humano que se dirige de forma específica ao antígeno CD20, encontrado na superfície dos linfócitos B, por não ser circular no plasma como antígeno livre, não atua de forma competitiva com a ligação de anticorpos^{7,8}. Após ser ligado ao anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado

da membrana celular para o ambiente, levando à depleção de linfócitos B⁹. Essa diminuição pode interferir na produção de anticorpos patológicos contra antígenos eritrocitários e plaquetários, provocando uma redução no processo inflamatório e na atividade da artrite reumatoide¹⁰.

O caráter crônico e agressivo dessa patologia pode resultar em importante limitação funcional e interferir na capacidade laboral e na qualidade de vida, a menos que o diagnóstico seja feito em fase inicial da doença e o tratamento determine melhora clínica⁴. Estratégias terapêuticas fundamentadas em metas específicas produzem melhores desfechos clínicos e capacidade funcional, além de menor dano estrutural radiológico. A meta a ser alcançada é a remissão ou pelo menos a baixa atividade da doença¹¹.

O objetivo desse trabalho é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente a respeito da eficácia do rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide.

2. MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho, foi realizada uma revisão sistemática, sem delimitação do período específico, com base seguintes bancos de dados bibliográficos: Scielo-Scientific Electronic Library Online, Pubmed, Cochrane Library, BVS-Biblioteca Virtual em Saúde. A fim de identificar as principais temáticas, utilizou-se como descritores: “Rituximabe na artrite reumatoide”, “artrite reumatoide” e “rituximabe” e como critério de escolha: artigos científicos escritos e publicados em inglês e português, publicados a partir de 2001, selecionando aqueles que abordam conceito, manifestações clínicas, epidemiologia, abordagem terapêutica para a doença com maior enfoque no Rituximab.

3. DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos selecionados pode-se compreender que os fármacos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos são a base para o tratamento da AR. O Metotrexato é o agente mais utilizado nessa classe, sendo considerado o fármaco padrão no tratamento, útil em medidas clínicas da atividade da doença e comparativamente bem tolerado. Além disso, tem a capacidade de melhorar o estado funcional do paciente e reduzir a progressão das lesões radiográficas^{12,13}.

As Drogas Modificadoras de Atividade da Doença (DMCD) biológicas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil são: bloqueadores do TNF: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; depletor de linfócito B: rituximabe; bloqueador da co-estimulação: abatacepte; bloqueador do receptor de interleucina-6 (IL-6): tocilizumabe. O desenvolvimento de tais drogas representou um avanço importante no tratamento da AR. Apesar de tais medicações serem vantajosas no controle dessa doença, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo¹⁴.

As terapias medicamentosas para a AR incluem além das drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas e biológicas já citadas, o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH), corticoides e drogas imunossupressoras. No entanto, o enfoque dessa discussão é a abordagem do Rituximabe. Esse agente foi inicialmente aprovado para o tratamento de linfoma de células B não Hodgkin, mas tem sido eficaz em muitos distúrbios autoimunes e é principalmente utilizado em adultos com artrite reumatoide graves e lúpus eritematoso sistêmico. Não existem ensaios que avaliem o uso de rituximabe na artrite idiopática juvenil, mas há vários relatos de caso de depleção de células B para doenças autoimunes, incluindo artrite idiopática juvenil em pacientes pediátricos¹⁵.

As diretrizes recentes para AR apontam como alternativa o uso de rituximabe caso o paciente apresentar baixa atividade da doença associada a um mau prognóstico ou atividade moderada/alta¹⁶. As diretrizes atuais da EULAR orientam o uso de rituximabe somente após haver falha com anti-TNF, apesar de enfatizarem que a aprovação para uso como segunda linha de rituximabe tem sido discutida na Europa¹⁷. Há estudos que indicam para possível benefício do uso de rituximabe por pacientes virgens de anti-TNF. Contudo, esses achados devem ser avaliados com certo cuidado, pois ainda não foi encontrado estudos que avaliasse a troca após falha de rituximabe por um anti-TNF. Essa possibilidade de utilização do rituximabe como segunda linha e de anti-TNF como terceira, ainda precisa ser melhor explorada¹⁸.

O Colégio Americano de Reumatologia 2008, nas diretrizes de tratamento para AR recomendam o uso de rituximabe em doentes com artrite reumatoide grave que sofram uma resposta inadequada ao Metotrexato ou em combinação com DMARDs ou administração sequencial de outros DMARDs não biológicos. Os resultados dos estudos avaliados demonstram eficácia do rituximabe associado à metotrexato em relação ao uso de placebo, apenas, apresentando uma redução média do risco absoluto de 33%⁴.

4. CONCLUSÃO

A partir da análise dos artigos incluídos na revisão sistemática pode-se evidenciar que o Rituximabe vem revolucionando o tratamento da AR, uma vez que, possui eficácia tanto em pacientes que nunca utilizaram anti-TNF quanto naqueles em que o tratamento com esses agentes foi falho. Evidências disponíveis sugerem que rituximabe, associado à metotrexato, é seguro, gera benefícios clínicos significativos para o tratamento de um subgrupo de pacientes com artrite reumatoide ativa que tenham apresentado manutenção ou piora do quadro clínico após tratamento com um ou mais inibidores do fator de necrose tumoral.

REFERÊNCIAS

- [1] Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358:903–911. doi:

Openly accessible at <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>

- 10.1016/S0140-6736(01)06075-5.
- [2] Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995; 21:589-604.
- [3] McCain JA. Unmet need in the treatment of rheumatoid arthritis. *Managed Care* 18:1-6, 2009.
- [4] da 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 Reumatol.* 2012; 52(2):135-74
- [5] Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS *et al.* The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:3583-3587.
- [6] E.R. Volkman, H. Agrawal, P. Maranian, D.E. Furst Rituximab for rheumatoid arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics.* 2010; 749-760
- [7] Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Therapy.* 2009; 11(Suppl. 1): S1
- [8] Shirota Y., Illei G.G., Nikolov N.P. Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. *Oral Dis.* 2008; 14:206-216
- [9] Corvinus University Budapest. Unit of Health Economics and Health Technology Assessment. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and economic evaluation. Abstract. 2006.
- [10] Landeiro L. *et al.* Depleção de célula B no tratamento de citopenias auto-imunes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* São José do Rio Preto. 2005.
- [11] Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B *et al.* Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):987-94.
- [12] Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.*
- [13] Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 61):S1-2
- [14] Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, *et al.*, Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(2):158-83
- [15] Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, *et al.* B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol.* 2005; 30:87-97
- [16] Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM *et al.* 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:625-639
- [17] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:964-75.
- [18] de Lemos LLP, de Oliveira Costa J., de Ávila Machado MA, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM, de Assis Acurcio F. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition).* 2014; 54(3), 220-230.