

TERAPIAS MEDICAMENTOSAS PARA O TRATAMENTO INICIAL DA ARTRITE REUMATÓIDE EM ADULTOS

DRUG THERAPIES FOR THE INITIAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN ADULTS

CAROLINA BRETAS ARAÚJO¹, EDUARDO GONÇALVES FERREIRA², FERNANDO AUGUSTO BRUZZI FRANÇA², MURILLO OTÁVIO DOS SANTOS MAYRINK², DIEGO NASCIMENTO DE MELO RAMOS³, HELOÍSA SCHLICKMANN³, HENRIQUE MAKOTO NAKAMURA³, PLÍNIO ARISTÉU MÓL BAIÃO^{4*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH); 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 4. Médico, graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Rua São Miguel, 97, Itapoã. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 31710-350 drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 30/07/2021. Aceito para publicação em 09/09/2021

RESUMO

O tratamento da artrite reumatóide é direcionado ao controle da sinovite e à prevenção de lesões articulares, que começam no início do curso da doença e podem resultar em incapacidade. Os pacientes com AR ativa devem ser tratados com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença no estágio inicial da doença, o mais comum usado para o tratamento inicial da artrite reumatóide é o metotrexato, porém, às vezes, tem sido necessário agentes alternativos, como o medicamento antirreumático modificador da doença inicial, no lugar do metotrexato. As alternativas ao metotrexato, às vezes são usadas para o tratamento inicial da artrite reumatoide, a escolha do agente alternativo ao metotrexato é amplamente baseada na gravidade da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Metotrexato, artrite reumatoide, antirreumáticos.

ABSTRACT

The treatment of rheumatoid arthritis is aimed at controlling synovitis and preventing joint injuries, which start early in the course of the disease and can result in disability. Patients with active RA should be treated with disease-modifying antirheumatic drugs in the early stage of the disease, the most common used for the initial treatment of rheumatoid arthritis is methotrexate, however, sometimes, alternative agents, such as the antirheumatic drug, have been needed. modifier of the initial disease, instead of methotrexate. Alternatives to methotrexate are sometimes used for the initial treatment of rheumatoid arthritis, the choice of an alternative agent to methotrexate is largely based on the severity of the disease.

KEYWORDS: Methotrexate, arthritis, rheumatoid, antirheumatic agents.

1. INTRODUÇÃO

O tratamento da artrite reumatóide (AR) é direcionado ao controle da sinovite e à prevenção de lesões articulares, que começam no início do curso da doença e podem, em última instância, resultar em incapacidade. Os pacientes que têm menos probabilidade de responder bem a terapia são aqueles que permanecem mais tempo com a doença ativa sem tratamento, e é amplamente aceito que os pacientes com AR ativa serem tratados com Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença (DMARDs) no estágio inicial da doença, idealmente em menos de três meses do início dos sintomas¹.

O DMARD mais comumente usado para o tratamento inicial da AR é o metotrexato (MTX), embora alguns pacientes sejam incapazes ou relutantes em tomar esse medicamento e, às vezes, sejam necessários agentes alternativos, incluindo anti-inflamatórios².

As alternativas ao metotrexato às vezes são usadas para o tratamento inicial da artrite reumatoide, por causa, por exemplo, de comorbidades do paciente que apresentem uma contra-indicação absoluta ou relativa ao MTX. A escolha do agente alternativo ao MTX é amplamente baseada na gravidade da doença, nas comorbidades, nas preferências do paciente em relação aos riscos e benefícios relativos, nas vias de administração e nas limitações regulatórias de segurança e de custo.

A maioria dos pacientes incapazes de tomar MTX podem ser tratados inicialmente com outro DMARD sintético convencional não biológico (csDMARD), como a leflunomida (LEF). Os DMARDs alternativos não biológicos, dependendo das comorbidades, características prognósticas e de outros fatores, incluem sulfassalazina (SSZ), hidroxiquina (HCQ) e outros agentes usados com muito menos

frequência. O uso de monoterapia com HCQ é normalmente limitado a pacientes com doença muito leve ou limitada. Em pacientes incapazes de usar esses medicamentos, um agente biológico, como um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF), é normalmente preferido, mas vários outros agentes biológicos podem ser usados para a monoterapia inicial. Outras opções potenciais de tratamento incluem inibidores da quinase, que foram classificados como DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs)^{1,2}.

O presente estudo tem como objetivo informar sobre as atualizações científicas sobre o tratamento da artrite reumatóide em pacientes jovens a fim de contribuir para o conhecimento dos indivíduos acerca desse assunto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, *Cochrane* e *Uptodate*, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano *AND*, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Methotrexate*; *Arthritis*, *Rheumatoid*; *Antirheumatic Agents*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 32 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1973 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as alternativas ao metotrexato para o tratamento inicial da artrite reumatóide em adultos. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

Existem vários princípios gerais importantes no manejo de todos os pacientes com artrite reumatoide, independentemente dos medicamentos específicos escolhidos para tratar a doença. A avaliação e atendimento contínuo por um reumatologista, o tratamento de todos os pacientes com diagnóstico de AR com terapia com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) para prevenir, deter ou retardar os danos relacionados à doença. A obtenção e a manutenção de controle rígido da atividade da doença, definido como remissão ou um estado de atividade mínima da doença, sem comprometer a segurança, o uso de terapias anti-inflamatórias, incluindo drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINEs) e glicocorticóides, podem ajudar a controlar os sintomas até que os DMARDs tenham efeito.

Estudos demonstraram que geralmente a abordagem dos pacientes com AR consistente com as recomendações de grandes grupos, como o American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR)³. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao seu nível de atividade da doença como um elemento principal na determinação da escolha do medicamento. As características prognósticas adversas também devem ser observadas, mas são de menor importância do que a atividade da doença nas escolhas de tratamento. A atividade da doença é melhor avaliada pelo uso de uma medida composta quantitativa, como o Índice de Atividade de Doença em 28 articulações (DAS28), Índice de Atividade de Doença Clínica (CDAI), Índice de Atividade de Doença Simplificado (SDAI) ou Avaliação de Rotina de Dados de Índice de Paciente (RAPID)⁴.

Os elementos importantes na avaliação do paciente incluem função física, dor, número de articulações doloridas e inchadas, inflamadas, e doença extra-articular. O Health Assessment Questionnaire (HAQ) - II é uma medida útil na prática clínica para avaliação de rotina do estado funcional em cada visita do paciente, uma medida alternativa comumente usada é o Multidimensional HAQ (MD-HAQ)⁵. Os índices laboratoriais de inflamação, incluindo a velocidade de hemossedimentação (ESR) e os níveis de proteína C reativa (PCR), também podem ser avaliados. Outra medida que tem sido defendida para a avaliação da atividade da doença é um exame de sangue, o teste patentado de multibiomarcador de atividade da doença (MBDA), embora haja uma falta de evidências para apoiar o seu valor adicional sobre as medidas clínicas padrão da atividade da doença como parte da rotina do cuidado⁶.

Em comparação com o nível de atividade da doença, a presença ou ausência de características que historicamente predizem um mau prognóstico têm influência limitada nas decisões de tratamento, particularmente dada a eficácia e a relativa segurança das abordagens de tratamento atuais, juntamente com a

ampla aceitação da importância de iniciar DMARDs precocemente em todos os pacientes com artrite reumatóide. Essas características que predizem um mau prognóstico incluem fator reumatoide (FR) e anticorpos anticitrulinados, limitação funcional, doença extra-articular e presença de erosões ósseas nas radiografias.

O manejo, além da escolha da terapia com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD), são de importância crítica no cuidado integral de pacientes com artrite reumatoide. Uma série de medidas não farmacológicas e outras intervenções médicas são importantes no tratamento abrangente da AR, além das terapias com medicamentos anti-inflamatórios e antirreumáticos. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou glicocorticóides (sistêmicos ou intraarticulares) para o controle sintomático inicial da inflamação enquanto aguarda-se a resposta à terapia com DMARD. Além disso, o uso de medicamentos analgésicos, como paracetamol ou tramadol em baixas doses, se necessário, para alívio adicional da dor. O uso de analgésicos opioides mais fortes é evitado, quando possível, em pacientes com AR, porque a dor geralmente pode ser controlada pelo uso eficaz de anti-inflamatórios e DMARDs que controlam o processo da doença. Os pacientes que parecem necessitar de opioides para o alívio adequado da dor devem ser avaliados quanto a outras causas de dor.

A AR apresenta exacerbações naturais, crises e reduções na atividade contínua da doença. É importante distinguir uma exacerbação da doença, caracterizada por sintomas e por achados físicos e laboratoriais de sinovite inflamatória aumentada, de outras causas de inflamação articular, bem como causas não inflamatórias de aumento da dor local ou generalizada. A gravidade da crise e a terapia medicamentosa de base influenciam a escolha das terapias.

Na maioria dos pacientes que requerem uma alternativa ao metotrexato, geralmente utiliza-se monoterapia com leflunomida (LEF) ou sulfassalazina (SSZ). Para pacientes cuja escolha do medicamento não é limitada por restrições regulatórias, um inibidor do fator de necrose tumoral, como etanercepte ou adalimumabe, abatacepte, tofacitinibe, baricitinibe ou tocilizumabe são opções apropriadas, dadas as evidências disponíveis de estudos randomizados. Os pacientes com baixa atividade da doença podem responder apenas à hidroxiquina ou à SSZ. Não há dados suficientes para determinar a terapia inicial ideal em pacientes que precisam de uma alternativa ao MTX. O uso desses agentes como alternativas quando o MTX não pode ser usado é apoiado por estudos comparando drogas antirreumáticas modificadoras de doenças biológicas ou não biológicas ao MTX, que demonstraram eficácia amplamente semelhante ou ocasionalmente melhor.

Vários estudos têm demonstrado um maior benefício com Janus Kinase Inhibitors (JAK) do que o MTX no início de artrite reumatóide, quando eles

foram diretamente comparados proporcionou evidência da eficácia neste contexto. No entanto, não há comparações diretas suficientes dos vários DMARDs não-MTX na AR inicial entre si para recomendar um DMARD não-MTX específico em relação a outros DMARDs para todos os pacientes nessa situação. Assim, a escolha do agente é amplamente baseada em uma combinação de fatores, incluindo requisitos regulatórios, comorbidades e preferências do paciente em relação aos riscos e os benefícios relativos, via de administração e custo.

Na maioria dos pacientes com AR ativa que são incapazes de usar MTX, sugere-se um DMARD sintético convencional oral alternativo (csDMARD), como LEF, e menos frequentemente SSZ, em vez de um agente biológico ou um inibidor de JAK como terapia inicial com DMARD. Esses medicamentos são tomados por via oral e apresentam menor risco de efeitos adversos graves, incluindo infecção, do que os inibidores de TNF, os outros DMARDs biológicos e os inibidores de JAK.

Em pacientes com doença moderada a gravemente ativa ou comprometimento funcional significativo que não são restringidos por restrições regulatórias ou de custo, um inibidor de TNF é uma alternativa razoável como o agente inicial, em vez de um csDMARD devido à eficácia e rapidez relativa de início desses medicamentos. Dentre os agentes disponíveis, o etanercepte é a primeira escolha demonstrada em estudos, seguido pelo adalimumabe. Um inibidor de TNF também seria preferido em pacientes nos quais LEF deve ser evitado devido às contraindicações ao seu uso.

As alternativas adicionais são um dos inibidores de JAK administrados por via oral, incluindo tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, e abatacepte e tocilizumabe, DMARDs biológicos geralmente são administrados por injeção subcutânea. Em um ensaio clínico, verificou-se que o tofacitinibe é mais eficaz na AR inicial moderada a grave do que o MTX. A monoterapia com abatacepte demonstrou produzir eficácia e segurança semelhantes ao MTX. O tocilizumabe foi considerado mais eficaz do que a monoterapia com MTX em um ensaio clínico no início da AR. No entanto, tofacitinibe e os outros inibidores de JAK (baricitinibe e upadacitinibe), abatacepte e tocilizumabe raramente estão disponíveis para este grupo de pacientes devido a restrições regulatórias e de custo. A preferência do paciente em relação à via de administração, as restrições regulatórias e as de custo e a experiência clínica com esses agentes são os principais fatores que geralmente determinam a escolha em um determinado paciente. O baricitinibe ou upadacitinibe, como tofacitinibe, são alternativas, mas há menos experiência com esses agentes.

Em pacientes com poucas articulações doloridas ou inchadas, particularmente entre aqueles que não apresentam sinais prognósticos adversos, como AR soronegativa sem evidência de erosões, geralmente usa-se o HCQ como a alternativa inicial de DMARD

ao MTX. Nos pacientes pouco frequentes, incapazes de usar qualquer uma das opções preferidas como o DMARD inicial, outros agentes alternativos podem ser benéficos. Os ensaios randomizados demonstraram o benefício de cada agente em comparação com o placebo, e a eficácia desses agentes também foi documentada em comparações diretas, incluindo de MTX com inibidores de TNF; MTX com tofacitinibe; MTX com tocilizumabe⁷; abatacept com MTX⁸; e MTX, LEF e SSZ entre si.

Na maioria dos pacientes com AR que requerem uma alternativa ao MTX, estudos sugerem o LEF para terapia inicial em vez de SSZ, enquanto SSZ é uma alternativa para alguns pacientes, particularmente aqueles com doença apenas de baixa a moderada atividade. O HCQ pode ser usado em alguns pacientes com doença menos grave. Sugere-se o uso da LEF (20 mg uma vez ao dia) na maioria dos pacientes com AR ativa que não conseguem usar MTX como DMARD inicial. O LEF também pode ser usado para pacientes incapazes de usar MTX nos quais um inibidor de TNF pode ser preferido, mas que são incapazes de usar um DMARD biológico para a terapia inicial devido a limitações regulatórias ou de custo. Também recomenda-se utilizar LEF em pacientes que têm uma forte preferência por um agente oral em vez de parenteral. Em pacientes que não podem usar MTX por causa de doença hepática e em mulheres que planejam engravidar, LEF deve ser evitado e uma alternativa como SSZ pode ser apropriada.

Entre os DMARDs não biológicos, prefere-se LEF em vez de SSZ por causa de sua eficácia potencialmente maior, especialmente para o tratamento de AR ativa moderada a grave, independentemente da presença ou ausência de fatores de mau prognóstico⁹. Alguns estudos randomizados sugerem que o LEF é mais eficaz do que o SSZ na obtenção de uma resposta clínica, diminuindo a incapacidade funcional e reduzindo a progressão das alterações erosivas¹⁰; outros indicam eficácia comparável dos dois agentes¹¹. Além disso, o perfil de efeitos adversos do LEF é geralmente semelhante ao do MTX, com taxas semelhantes de abstinência por toxicidade medicamentosa em dois anos¹¹. O medicamento deve ser evitado em pacientes com doença hepática crônica, mas pode ser usado em pacientes com disfunção renal leve a moderada, nos quais é mais seguro que o MTX.

A adesão ao tratamento com regimes de SSZ pode ser mais difícil do que com outros DMARDs, dada a necessidade de administração duas a três vezes ao dia de um total de quatro a seis comprimidos, bem como a ocorrência de efeitos colaterais, que também podem limitar seu uso em alguns pacientes¹². As reações adversas descritas para SSZ são idiossincráticas (por exemplo, hipersensibilidade ou relacionadas ao sistema imunológico), como reações cutâneas, agranulocitose (por exemplo, neutropenia aguda) ou hepatite; ou relacionadas à dose, como distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça, leucopenia ou anemia¹³. As reações idiossincráticas requerem a descontinuação permanente

do medicamento, enquanto os efeitos relacionados à dose podem ser controlados pela redução da dose. A descontinuação do SSZ devido a toxicidades pode ser necessária após dois e cinco anos de tratamento em até 30 e 50% dos pacientes, respectivamente¹⁴. Outros estudos sugerem taxas semelhantes às de LEF e MTX¹⁵. Em pacientes que não respondem adequadamente ao SSZ dentro de três meses, outro DMARD ou combinação de DMARD deve ser usado.

Os inibidores de TNF mais recentes, certolizumabe pegol e golimumabe, também são eficazes como monoterapia e, portanto, representam alternativas razoáveis ao etanercepte e adalimumabe, mas há menos experiência de longo prazo com esses medicamentos mais novos. O certolizumabe pode ter vantagens sobre os outros inibidores do TNF durante a gravidez, no que diz respeito às evidências que demonstram exposição fetal insignificante ao medicamento durante a gravidez. O Golimumab foi comparativamente eficaz ao MTX em um ensaio randomizado de pacientes virgens de MTX¹⁶.

O uso de infliximabe como monoterapia geralmente não é recomendado devido à maior probabilidade de desenvolver anticorpos anti-quiméricos neutralizantes (AAQN) quando este anticorpo monoclonal quimérico é administrado sem outras drogas imunossupressoras. No entanto, reconhece que, na prática clínica, alguns pacientes recebem apenas infliximabe. A perda de eficácia devido ao surgimento de AAQN pode ser superada pelo uso de doses crescentes ou, de preferência, pelo aumento da frequência de administração de infliximabe.

Os agentes adicionais foram comparados ao MTX como terapia inicial, incluindo os inibidores de JAK; abatacept, que inibe a ativação das células T; e o anticorpo anti-receptor de interleucina 6 (IL-6) tocilizumab. A azatioprina é outra alternativa potencial, embora existam poucos dados comparando diretamente esse agente com o MTX na AR. No entanto, geralmente não utiliza-se esses medicamentos para a terapia inicial com DMARD devido às preocupações com relação às potenciais toxicidades, custos e limitações regulatórias para seu uso neste contexto e uma falta de evidência de longo prazo para qualquer vantagem sobre outras terapias quando um tratamento para abordagem alvo é empregada. Esses medicamentos foram comparados ao MTX em pacientes virgens de tratamento com DMARD em um pequeno número de ensaios.

Quatro inibidores de Janus quinase (JAK) estão disponíveis em vários países para uso clínico, embora um não esteja disponível nos Estados Unidos, esses medicamentos são tomados por via oral, mas sua disponibilidade para pacientes que nunca iniciaram a terapia com DMARD é geralmente limitada pelo custo e pelas restrições regulatórias relacionadas. Três desses agentes, tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, foram avaliados em pacientes que não iniciaram a terapia com DMARD. Tanto a Food and Drug Administration dos Estados Unidos quanto a European

Medicines Agency alertaram que o inibidor de JAK tofacitinibe pode aumentar o risco de trombose venosa e arterial e deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de trombose. O risco pode estar relacionado à dose e é maior com tofacitinibe em pacientes que tomam a dose de 10 mg duas vezes ao dia, que normalmente não é usada na AR¹⁷. A EMA indicou que esta dose não deve ser prescrita. A trombose, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, também foi observada como uma incidência aumentada em pacientes tratados com baricitinibe na porção controlada por placebo dos ensaios clínicos. O baricitinibe e upadacitinibe também deve se ter cuidado com a consideração de tal risco antes de tratar pacientes que podem estar em risco aumentado de tais eventos.

O baricitinibe é uma molécula pequena, administrada por via oral, inibidor de JAK-1 e -2. Está disponível comercialmente para uso na Europa (em uma dose de 2 ou 4 mg por dia) e nos Estados Unidos, embora apenas a dose mais baixa tenha recebido a aprovação do FDA, e o FDA apoia seu uso na AR apenas em pacientes que tiveram uma resposta inadequada a uma ou mais terapias com antagonistas do TNF, foi eficaz em pacientes com AR em comparação com o placebo e com outros DMARDs ativos e em estudos com pacientes que nunca iniciaram a terapia com DMARD, bem como com pacientes com respostas inadequadas a terapias anteriores¹⁸.

A azatioprina (50 a 200 mg uma vez ao dia) é uma alternativa ao MTX, embora seu uso tenha diminuído com a disponibilidade de outros agentes. A azatioprina pode ser uma opção de tratamento razoável em várias situações em que o MTX é contraindicado, incluindo doença hepática ou renal, pacientes com doença pulmonar associada à AR, como doença pulmonar intersticial com declínio funcional ou pneumonite, gravidez ou ausência de contracepção eficaz, particularmente em pacientes incapazes de usar outros agentes. A neutropenia é a complicação mais comum do tratamento com azatioprina, exigindo vigilância laboratorial rigorosa com seu uso. A azatioprina foi aprovada em 1981 pelo FDA para uso na AR. Os resultados dos ensaios clínicos sugerem que a azatioprina é superior ao placebo¹⁹, comparativamente eficaz ao uso parenteral e provavelmente menos eficaz do que o MTX²⁰.

A minociclina (100 mg duas vezes ao dia) representa uma alternativa potencial de tratamento da AR levemente ativa. A minociclina exibe benefício modesto em comparação com o placebo em estudos envolvendo pacientes com AR ativa de longa data, mas maior benefício em pacientes positivos para fator reumatoide com AR por menos de um ano²¹. Foi superior ao HCQ em outro estudo de pacientes FR-positivos com doença inicial, no qual os pacientes tratados com minociclina tinham maior probabilidade de atingir uma resposta ACR50 em dois anos em comparação com os pacientes tratados com HCQ que estavam tomando menos prednisona em dois anos, e

eram mais propensos a ter descontinuado a prednisona²². No entanto, a minociclina não foi comparada diretamente com SSZ, MTX ou outros DMARDs principais em uso comum desde a década de 1990, e não há dados que demonstrem que a minociclina previne o desenvolvimento de erosões ósseas ou reduz a lesão articular. Os efeitos adversos com a minociclina incluem distúrbios gastrointestinais, tonturas e hiperpigmentação da pele. Uma alternativa potencial à minociclina é a doxiciclina, embora haja menos dados que apoiem o uso da doxiciclina²³. A minociclina, mas não a doxiciclina, pode ocasionalmente causar lúpus ou vasculite induzida por medicamentos.

Vários outros agentes comercialmente disponíveis para o tratamento da AR, incluindo rituximabe e sarilumabe, bem como peficitinibe, não foram avaliados em estudos randomizados para pacientes virgens de DMARD com AR inicial ou comparados com MTX nesses pacientes; portanto, estudos demonstram que é melhor optar por medicamentos alternativos. Em pacientes com baixa atividade da doença, estudos sugerem uso de hidroxicloroquina (geralmente 200 a 400 mg por dia, mas não mais do que 5 mg/kg/dia calculado com base no peso corporal real) como a alternativa inicial DMARD ao metotrexato, em vez do que SSZ ou leflunomida. Além de iniciar um DMARD, utiliza-se medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais ou glicocorticóides em muitos pacientes em uma base temporária para alcançar rapidamente o controle dos sinais e sintomas da doença.

Em pacientes tratados com hidroxicloroquina ou sulfassalazina que não conseguem obter remissão ou baixa atividade da doença dentro de três meses do início da terapia ou que requerem mais de 5 mg/dia de prednisona ou glicocorticoide equivalente para manter um estado de remissão, estudos sugerem o uso de um medicamento anti-reumático modificador da doença mais potente (DMARD; por exemplo, um inibidor do fator de necrose tumoral [TNF] ou leflunomida [LEF]) ou terapia combinada. Em pacientes com doença ativa, que receberam monoterapia com LEF ou um agente biológico, mas não conseguiram obter remissão ou baixa atividade da doença dentro de três meses do início da terapia, ou que precisam de mais de 5 a 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente para manter baixa atividade da doença, recomenda-se iniciar a terapia combinada, usando combinações de DMARDs não biológicos (por exemplo, LEF mais SSZ) ou de DMARDs não biológicos com um único agente biológico (por exemplo, LEF mais um inibidor de TNF), como faríamos com pacientes que não respondem ao metotrexato ou monoterapia biológica.

4. DISCUSSÃO

A eficácia do LEF foi comparável ao MTX e superior ao placebo em uma meta-análise e em estudos randomizados que compararam esses agentes, mas

esses estudos foram criticados por usar doses máximas mais baixas de MTX (até 15 mg/semana) do que foram posteriormente comumente empregados (até 25 mg/semana)²⁰. Em um estudo envolvendo 482 pacientes virgens de MTX, um critério do American College of Rheumatology (ACR) para melhora de 20% (ACR20) em um ano foi alcançado em uma proporção semelhante de pacientes com LEF ou MTX, e esta taxa foi significativamente maior do que o observado com placebo²⁰. LEF não foi diretamente comparado com os inibidores de TNF, mas a superioridade dos inibidores de TNF é sugerida por várias observações, estes incluem a comparabilidade de LEF com SSZ e às vezes com doses subótimas de MTX, os efeitos mais rápidos e maior benefício geral dos inibidores de TNF quando eles foram diretamente comparados com MTX ou SSZ e experiência clínica.

O SSZ também pode ser usado como uma alternativa ao HCQ em pacientes com doença mais limitada. O SSZ sozinho (iniciado com 500 mg duas vezes ao dia e aumentado gradualmente [por exemplo, em 500 mg por semana] para até 3000 mg por dia dividido em duas ou três doses) ou em combinação com HCQ foi eficaz em ensaios que incluíram pacientes com atividade precoce e gravemente ativa da AR, o uso de SSZ neste grupo também é consistente com as recomendações do ACR^{9,24}. Um ensaio de SSZ também pode ser usado independentemente da presença de características prognósticas adversas, se necessário, particularmente em pacientes com atividade da doença de baixa a moderada.

O SSZ pode ser usado como monoterapia, mas é mais comumente usado nos Estados Unidos junto com outros DMARDs, normalmente em combinação com MTX e HCQ. A eficácia da monoterapia com SSZ no tratamento da AR foi avaliada e documentada em vários estudos randomizados. Em pelo menos um ensaio clínico randomizado, a combinação de SSZ e HCQ demonstrou eficácia semelhante à da monoterapia com MTX, sugerindo que essa combinação também pode ser uma combinação terapêutica alternativa razoável em pacientes incapazes de tomar MTX²⁵.

O SSZ, ao invés de HCQ sozinho, deve ser usado, sozinho ou combinado com HCQ, naqueles com doença relativamente mais grave, porque é mais eficaz do que a monoterapia com HCQ, embora possa ser bem menos tolerado. Em uma meta-análise de oito estudos randomizados envolvendo 903 pacientes, a terapia ativa com SSZ foi significativamente mais eficaz do que o placebo. O SSZ, em comparação com o placebo, teve maior probabilidade de reduzir significativamente a duração da rigidez matinal (61 versus 33%), o número de articulações doloridas (59 versus 33%), o número de articulações inchadas (51 versus 26%) e o quantidade de dor nas articulações (42 contra 15%). Se o SSZ sozinho pode retardar a taxa ou prevenir o desenvolvimento da doença erosiva, está bem menos estabelecido do que seu benefício clínico, mas também foi examinado²⁶.

Estudos de dois centros principais encontraram uma

redução no desenvolvimento de novas erosões nos primeiros três anos da doença em pacientes que receberam SSZ, em comparação com placebo e com HCQ. Como exemplo, a eficácia relativa do SSZ foi comparada com o HCQ em um estudo randomizado envolvendo 60 pacientes com AR, o número médio de erosões em 48 semanas foi significativamente menor com SSZ (5 versus 16)²⁷. Embora SSZ funcione mais rapidamente do que o HCQ e tenha maior eficácia clínica, não é tão bem tolerado quanto o HCQ²⁷. Outro estudo mostrou uma contagem de articulações erodidas estatisticamente mais baixa e progressão mais lenta da doença radiográfica com SSZ em comparação com placebo, e benefício semelhante ao LEF.

Estudos adicionais indicam que SSZ é de eficácia comparável ao uso parenteral e de maior eficácia do que a azatioprina. Em estudos que utilizaram doses mais baixas de MTX do que as subsequentemente empregadas, o SSZ foi comparável ao MTX e ao LEF, embora a persistência na terapia por 24 meses tenha sido pobre. Uma série de ensaios comparando SSZ com os vários DMARDs não biológicos (convencionais) foram realizados, incluindo comparações com MTX.

Os vários DMARDs biológicos, particularmente os inibidores do TNF-alfa, se mostraram eficazes como monoterapia, em comparação com placebo ou MTX, em estudos randomizados em pacientes com AR moderada e gravemente ativa, incluindo pacientes que eram virgens de MTX e outros DMARDs. Poucas comparações diretas de agentes anti-TNF como monoterapia foram realizadas em pacientes virgens de DMARD; ensaios em combinação com MTX foram realizados em pacientes com uma resposta inadequada ao MTX (mostrando comparabilidade de certolizumabe e adalimumabe)²⁸, mas os resultados de análises indiretas estão disponíveis. Esses agentes são frequentemente preferidos em pacientes com atividade moderada a alta da doença, particularmente quando alternativas não biológicas, como LEF, são contraindicadas. Geralmente os estudos recomendam utilizar os inibidores de TNF neste cenário, em vez de alternativas biológicas ou inibidores de JAK com base em sua eficácia conhecida neste cenário e na experiência de longo prazo com esses agentes. Os inibidores de TNF são, o etanercepte, que demonstrou eficácia geralmente semelhante ou modestamente maior em comparação com o MTX em estudos randomizados, incluindo um estudo randomizado em pacientes com AR inicial, virgens de MTX, no qual resultou em melhora mais rápida e maior e redução do dano articular em comparação com o MTX²⁹. Há uma experiência um pouco mais longa com esse agente e há evidências indiretas de taxas mais baixas de infecções graves em comparação com outros DMARDs biológicos, incluindo adalimumabe e infliximabe²⁹. O adalimumab também é eficaz neste grupo de pacientes, é administrado como uma injeção a cada duas semanas²⁹. O uso de adalimumabe é apoiado por estudos randomizados que mostram eficácia clínica comparável, mas maior inibição da progressão

radiográfica em comparação com MTX como monoterapia DMARD inicial, e por comparações indiretas em uma meta-análise de estudos randomizados mostrando eficácia comparável a outros inibidores de TNF.

O tofacitinibe é administrado por via oral na forma de 5 mg duas vezes ao dia ou em uma forma de liberação prolongada de 11mg uma vez ao dia, e é eficaz como monoterapia na AR. O tofacitinibe (5 ou 10 mg por via oral duas vezes ao dia) foi comparado com MTX (inicialmente 10 mg por via oral uma vez por semana, aumentado em 5 mg a cada quatro semanas conforme tolerado para 20 mg por via oral uma vez por semana) em um ensaio randomizado envolvendo 958 pacientes com moderada a AR gravemente ativa que não recebeu previamente MTX ou doses terapêuticas de MTX³⁰. Os pacientes que receberam tofacitinibe foram significativamente mais propensos a atingir ACR20 e ACR70 após seis meses (71 e 76 contra 51% e 26 e 38 contra 12%, respectivamente). O benefício clínico foi amplamente sustentado após 24 meses. A terapia com tofacitinibe também resultou em uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, nos escores totais de Sharp modificados (mTSS) da alteração radiográfica desde o início até seis meses em comparação com o MTX.

A proporção de pacientes com eventos adversos graves foi comparável entre tofacitinibe e MTX (aproximadamente 11 a 12%), assim como a frequência de pacientes com infecção grave (2 a 3%), embora herpes zoster tenha se desenvolvido em 4% dos pacientes recebendo tofacitinibe e em 1% dos que receberam MTX. O tofacitinibe resultou em maiores aumentos das lipoproteínas de baixa e alta densidade e creatinina sérica em comparação com o MTX e maiores reduções nas contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos. Embora o tofacitinibe pareça eficaz nesse cenário, o FDA apoiou seu uso na AR apenas em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou são intolerantes ao MTX.

Em pacientes com AR ativa que eram virgens ou tiveram exposição mínima, os DMARDs não biológicos convencionais e os DMARDs biológicos, um ensaio randomizado envolvendo 588 pacientes descobriu que a monoterapia com baricitinibe (4 mg por dia tomados por via oral) foi superior ao MTX sozinho na proporção de pacientes alcançar uma resposta ACR20 na semana 24³¹. Maior melhora na atividade da doença e função física para pacientes que receberam baricitinibe (sozinho ou com MTX) foi observada em comparação com MTX sozinho já na semana 1. A melhora clínica com a combinação de baricitinibe e MTX foi semelhante ao baricitinibe sozinho, embora uma redução estatisticamente significativa na progressão radiográfica em comparação com o MTX sozinho foi observada apenas com a combinação, apesar de uma tendência para tal melhora com o baricitinibe sozinho. A segurança foi semelhante nos três grupos, mas os eventos adversos

emergentes do tratamento, incluindo infecções, pareceram aumentar em pacientes recebendo a terapia combinada, embora o número de eventos fosse muito pequeno para análise estatística.

O abatacept, que inibe a ativação das células T, foi comparado com a monoterapia com MTX ao longo de um período de tratamento de 12 meses como parte de um único ensaio randomizado envolvendo 351 pacientes com AR inicial. Neste ensaio de pacientes com AR com menos de 2 anos de duração da doença, uma proporção semelhante de pacientes recebendo monoterapia com abatacept (125mg semanais administrados por via subcutânea) e monoterapia com MTX (15 a 20mg uma vez por semana na maioria dos pacientes) alcançou remissão clínica (pontuação de atividade da doença em 28 articulações e a proteína C reativa [DAS28-CRP] menos de 2,6 em 43 e 45%, respectivamente). Os tratamentos demonstraram perfis de segurança semelhantes. Em outro estudo em pacientes com AR inicial e alterações articulares erosivas, a combinação de abatacept com MTX foi superior ao MTX sozinho, mas sem preocupações de segurança adicionais.

O HCQ foi comparado com o placebo em estudos randomizados em pacientes com AR ativa, onde exibe eficácia moderada na AR em comparação com o placebo e é muito bem tolerado. Uma revisão sistemática de 2000 e meta-análise de quatro ensaios, que envolveram 592 pacientes randomizados para receber HCQ ou placebo, mostrou benefício significativo do HCQ em comparação com o placebo, várias medidas de resultados, incluindo contagens de articulações, dor e avaliações globais foram avaliadas. Não houve diferenças entre os grupos nas retiradas por toxicidade, mas as retiradas por falta de eficácia foram significativamente menos frequentes no grupo HCQ. Em um estudo, por exemplo, as retiradas por falta de eficácia em seis meses foram significativamente menores com o HCQ em comparação com o placebo³².

5. CONCLUSÃO

Os mesmos princípios e precauções gerais de manejo usados em pacientes com artrite reumatoide que são tratados com metotrexato se aplicam aos pacientes em tratamento para AR com uma alternativa ao MTX. A escolha do medicamento antirreumático modificador da doença a ser empregado como alternativa ao MTX é amplamente baseada em evidências de comparações indiretas e comparações diretas limitadas; gravidade da doença, comorbidades, preferências do paciente em relação aos riscos e benefícios relativos e via de administração; e limitações regulatórias, de seguro e de custo.

Na maioria dos pacientes com AR ativa que são incapazes de usar MTX como seu DMARD inicial, os estudos concluíram que deve-se sugerir leflunomida em vez de outro DMARD sintético convencional, um DMARD biológico ou um inibidor da Janus quinase. Geralmente, prefere-se LEF em vez

de sulfasalazina porque pode ter maior eficácia, especialmente para o tratamento de AR ativa moderada a grave. As vantagens do LEF sobre os inibidores do fator de necrose tumoral são que ele é administrado por via oral e apresenta menor risco de efeitos adversos graves, incluindo infecção.

Os pacientes com alta atividade da doença e comprometimento funcional significativo, os inibidores de TNF são alternativas razoáveis para a terapia inicial em pacientes com atividade moderada a alta da doença ou comprometimento funcional significativo que não são restringidos por restrições regulatórias ou de custo. Em pacientes com baixa atividade da doença, os estudos sugerem hidroxiquina como o DMARD alternativo inicial ao MTX, em vez de um csDMARD ou DMARD biológico mais potente. As alternativas razoáveis adicionais que podem ser eficazes como monoterapia inicial são um dos inibidores de JAK, que são administrados por via oral, e abatacepte e tocilizumabe, DMARDs biológicos geralmente administrados por injeção subcutânea. No entanto, os inibidores de JAK, abatacepte e tocilizumab raramente estão disponíveis para este grupo de pacientes devido a restrições regulatórias e de custo.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, *et al.* Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000959.
- [2] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960.
- [3] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:1.
- [4] Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11:S14.
- [5] Barber CEH, Zell J, Yazdany J, *et al.* 2019 American College of Rheumatology Recommended Patient-Reported Functional Status Assessment Measures in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:1531.
- [6] England BR, Tiong BK, Bergman MJ, *et al.* 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:1540.
- [7] Jones G, Sebba A, Gu J, *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:88.
- [8] Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, *et al.* Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:19.
- [9] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762.
- [10] Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:913.
- [11] Osiri M, Shea B, Robinson V, *et al.* Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002047.
- [12] Erhardt DP, Cannon GW, Teng CC, *et al.* Low Persistence Rates in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Triple Therapy and Adverse Drug Events Associated With Sulfasalazine. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:1326.
- [13] Dougados M. Sulfasalazine. In: *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders*, van de Putte LBA, Furst DE, Williams HJ, van Riel PLCM (Eds), Marcel Dekker, New York 1998. p.165.
- [14] Maetzel A, Wong A, Strand V, *et al.* Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:975.
- [15] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328.
- [16] Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, *et al.* Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2272.
- [17] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443.
- [18] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, *et al.* Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:506.
- [19] Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, *et al.* Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind, cross over study. *Arthritis Rheum* 1973; 16:411.
- [20] Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, *et al.* Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991; 114:999.

- [21] O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, *et al.* Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997; 40:842.
- [22] O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2235.
- [23] O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006; 54:621.
- [24] Strand V, Cohen S, Schiff M, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159:2542.
- [25] O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287.
- [26] Strand V, Scott DL, Emery P, *et al.* Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:590.
- [27] van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, *et al.* Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1:1036.
- [28] Smolen JS, Burmester GR, Combe B, *et al.* Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388:2763.
- [29] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586.
- [30] Lee EB, Fleischmann R, Hall S, *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370:2377.
- [31] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, *et al.* Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:506.
- [32] Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, *et al.* Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991; 30:451.