



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**

## Diretrizes Assistenciais

Consenso Interno para o uso de Medicamentos  
Biológicos na Artrite Reumatóide e outras  
Doenças Reumáticas

---

Versão eletrônica atualizada em  
Dezembro - 2008

## Consenso Interno para o uso de Medicções Biológicas na Artrite Reumatóide e outras Doenças Reumáticas

### I. Introdução

Existem atualmente evidências científicas suficientes determinando que o tratamento adequado da artrite reumatóide (AR) depende de um diagnóstico precoce e um início imediato de drogas modificadoras da doença (DMARDs). Na última década, o surgimento de novos tratamentos e o uso de combinação de drogas que se mostraram eficientes no controle da doença permitiram uma grande melhora na perspectiva dos portadores de AR recém-diagnosticada.

No entanto, apesar destes grandes avanços, a remissão completa da doença ainda é um objetivo raramente alcançado. A AR permanece uma doença crônica, que oscila entre episódios de atividade e remissão do processo inflamatório, necessitando de tratamento e acompanhamento médico contínuo. Desta forma, **se faz necessário um planejamento longitudinal do tratamento** envolvendo paciente e a equipe médica, levando em consideração o prognóstico da doença, as opções terapêuticas disponíveis, seus custos e efeitos colaterais.

Muito embora, aspectos individuais de cada paciente influenciem nas decisões terapêuticas, guias de tratamento são extremamente úteis para direcionar o clínico entre as várias opções disponíveis. Sempre que possível, estes guias devem ser baseados em evidências científicas. No entanto, ainda existem muitos aspectos do tratamento da AR que carecem de estudos suficientes. **Por isto mesmo, estes guias são dinâmicos e devem ser atualizados regularmente.**

Neste sentido, existe na literatura médica brasileira e internacional, alguns guias terapêuticos para a AR. Estes guias foram utilizados como base para esta proposta que, na medida do possível, segue o que há de disponível de evidências científicas consistentes.

Inicialmente serão descritas brevemente as várias opções terapêuticas para a AR, atualmente disponíveis. Posteriormente será elaborada uma proposta de algoritmo terapêutico para uso na AR para ser aperfeiçoado sempre que necessário.

## II O tratamento da AR

Os objetivos do tratamento da AR são:

- prevenir surgimento de novas lesões articulares
- prevenir incapacidade funcional
- aliviar dor e inflamação
- tratar deformidades
- promover função e qualidade de vida

Como toda doença crônica, a AR necessita de várias modalidades de tratamento incluindo medidas educativas, e um acompanhamento multidisciplinar com fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, educadores físicos ortopedistas e reumatologistas. Além disto, o tratamento, como processo dinâmico, depende de reavaliações frequentes que permitam avaliar resultados, mudar esquemas terapêuticos quando necessário, ajustar doses e controlar efeitos colaterais.

Por isto mesmo, o tratamento da AR deve ser individualizado para cada paciente na dependência de vários fatores:

### 1. Atividade da doença:

- 1.1 Como ocorre com toda doença crônica é preciso diferenciar lesão ativa (portanto potencialmente progressiva) de lesão sequelar. Neste sentido, além do exame físico completo é recomendável que o clínico lance mão de avaliações objetivas de atividade de doença utilizando algum dos índices compostos existentes como o DAS, SDAI, CDAI e outros. Cada um destes índices tem suas vantagens e desvantagens porém todos permitem uma maior objetividade nas decisões terapêuticas.
- 1.2 Provas laboratoriais de atividade inflamatória como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a medida da proteína C reativa (PCR) fazem parte da composição de alguns índices de atividade de doença e devem ser avaliados a cada consulta. No entanto nunca devem ser considerados isoladamente como prova de um estado de atividade ou remissão clínica.
- 1.3 Radiografia de mãos, punhos e pés também devem ser realizadas periodicamente, pelo menos anualmente, para avaliar a progressão de lesões articulares e periarticulares que sugerem atividade de doença. No entanto é preciso ressaltar que a radiografia simples não é muito sensível na fase inicial da AR. Da mesma forma, parece existir um certo desequilíbrio entre a resposta clínica e radiológica aos tratamentos disponíveis atualmente porém, idealmente o tratamento é considerado eficiente se impedir o surgimento de novas lesões. O papel de outros exames de imagem como o ultrassom e a ressonância magnética na avaliação evolutiva dos portadores de AR ainda é objeto de estudo, mas, os dados iniciais indicam uma sensibilidade significativamente superior à da radiografia convencional. Devido seu baixo custo e

praticidade, o ultrassom de mãos deve ser considerado como uma medida rotineira na avaliação evolutiva dos portadores de AR com objetivo de identificar a evolução de erosões e sinovite.

## **2- Sinais de mau prognóstico:**

Início da doença em idade mais precoce, presença de anticorpos anti CCP, presença de altos títulos de fator reumatóide, VHS ou PCR persistentemente elevadas, presença de artrite em mais de 20 articulações, presença de erosões radiológicas nas mãos ou pés durante os dois primeiros anos da doença e a presença de envolvimento extra-articular (nódulos reumatóides, síndrome de Sjögren, envolvimento ocular, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite e síndrome de Felty) são considerados sinais de pior prognóstico. Estes pacientes devem ser monitorados mais frequentemente como candidatos a um tratamento mais agressivo.

## **3- Estadiamento funcional:**

O grau de sequela articular e incapacidade funcional decorrente da própria AR ou de comorbidades existentes devem ser levados em conta na decisão terapêutica pois envolvem diferentes indicações e contra-indicações de medidas farmacológicas e não farmacológicas.

## **4- Comorbidades:**

Várias situações frequentes na prática clínica devem ser consideradas pois afetam a decisão terapêutica em portadores de AR. Particularmente a presença de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hepatopatia e diabetes mellitus devem ser consideradas rotineiramente. Da mesma forma, osteoporose fraturária, osteoartrose e outras doenças articulares também influenciam a avaliação dos sintomas e o tratamento destes pacientes. Particular atenção deve ser dada a presença de infecções crônicas pelo vírus da hepatite B, hepatite C e HIV que limitam o uso de vários medicamentos imunossupressores. Da mesma forma, presença de infecções ativas devem ser consideradas em cada consulta. Como será descrito mais adiante, uma história de tuberculose prévia ou de contato com a tuberculose merece considerações especiais no caso de uso de agentes antagonistas do TNF-alfa.

### **II.1- Tratamento não Medicamentoso.**

Muito embora as medidas não medicamentosas sejam apenas adjuvantes ao tratamento medicamento da AR elas tem uma importância central no resultado terapêutico. O acompanhamento funcional dos portadores de AR deve sempre ser estimulado desde o início dos sintomas paralelamente ao tratamento medicamentoso. Medidas dirigidas à proteção articular, conservação de energia, manutenção da amplitude de movimento articular e capacidade funcional devem ser instauradas em todos os pacientes independente do estadiamento funcional inicial.

Neste sentido, a fisioterapia e a terapia ocupacional permitem adaptar o paciente às suas atividades de vida diárias. Neste mesmo sentido, exercícios regulares assistidos devem ser introduzidos ou estimulados desde o início da doença, sempre com algum acompanhamento especializado, que permita os melhores resultados sem sobrecarga articular.

## **II.2- Tratamento Medicamentoso.**

A seqüência ideal de drogas que devem ser utilizadas na AR ainda é bastante imprecisa. Frente aos conhecimentos científicos atuais a escolha de medicamentos que devem ser utilizados deve levar em conta a experiência clínica disponível com cada medicamento, seus efeitos colaterais, indicações e contra indicações, sua eficácia e o impacto econômico da sua utilização.

### **A- Tratamento Sintomático**

As drogas de ação sintomática são importantes adjuvantes no tratamento da AR, que permitem um ajuste mais adequado dos sintomas, muito embora não devam jamais ser consideradas como a única forma de tratamento da AR. Seu uso depende da inexistência de contra-indicações absolutas podendo ser utilizado em doses e regimes dinâmicos na dependência da existência ou não de sintomas.

Neste sentido, o uso de antiinflamatórios não hormonais (AINH) associado ou não a doses baixas de glicocorticóides (CE) é considerado como um importante adjuvante à terapêutica de base. Especial atenção deve ser dada a coexistência de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e renal que podem contra-indicar seu uso. No caso da utilização de CE por tempo prolongado, ou nos pacientes com alto risco de osteoporose, deve se tomar o cuidado de suplementar cálcio (1500mg de cálcio elementar por dia) e vitamina D (400-800 UI/dia). Eventualmente o uso de anti-reabsortivos também deve ser considerado.

Analgésicos simples também fazem parte do arsenal terapêutico útil no controle da dor associada à AR, particularmente naqueles pacientes com contra-indicações ao uso de AINHs. Da mesma forma, drogas opióides podem ser consideradas em casos específicos.

Pacientes com inflamação persistente em uma ou algumas articulações apesar de sinais de remissão sistêmica da doença beneficiam-se de infiltração local de CE ou de sinovectomia radioativa.

### **B-Drogas Modificadoras da Doença (DMARDs) Tradicionais**

DMARDs devem ser introduzidos para todos os pacientes uma vez estabelecido o diagnóstico de AR. Cada droga tem suas propriedades farmacológicas, indicações e contra-indicações que devem ser levadas em consideração para cada paciente (tabela 2).

### **1- Cloroquina.**

Embora o uso isolado da cloroquina (hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina) não altere a progressão radiológica da AR, estudos demonstram sua eficácia, quando comparada ao placebo, em parâmetros clínicos e laboratoriais. Seu uso é limitado às formas mais leves da AR, principalmente quando usada em associação com outros DMARDs. Há necessidade de monitoramento oftalmológico semestral, sendo contra-indicada em pacientes com alterações retineanas e de campo visual.

### **2- Sulfassalazina**

Com eficácia clínica na atividade da doença e na redução da progressão radiológica a sulfassalazina está contra-inidicada nos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfas e salicilato, bem como em portadores de porfiria ou obstrução do aparelho digestivo e genito-urinário. Pode ser utilizada isoladamente ou em associação com outros DMARDs.

### **3- Metotrexato**

O metotrexato (MTX) é considerado o “padrão ouro” no tratamento da AR. Trata-se de droga barata, eficaz e muito bem tolerada com capacidade de bloquear a evolução radiológica bem como de controlar os sintomas e sinais de atividade da doença. A dose inicial de 10mg a 15mg semanais deve ser aumentada a cada 4-6 semanas de acordo com a necessidade, sempre associado ao uso de ácido fólico para minimizar efeitos adversos. Está contra-indicado em portadores de hepatopatias, etilismo, insuficiência renal, supressão de medula óssea, ou mulheres em idade fértil que não estejam fazendo contracepção. Deve ainda ser usado com cautela em pacientes portadores de pneumopatias.

Trata-se do DMARD mais utilizado em todo o mundo nos portadores de AR. Pode ser utilizado isoladamente ou em associação com os mais diversos tipos de DMARDs inclusive os novos agentes biológicos. O monitoramento do uso crônico de MTX exige dosagem de transaminases e hemograma rotineiros.

Desenvolvimento de citopenias exige a retirada da droga (ou redução da dose)

O nível de transaminases deve ser monitorado rotineiramente. Aumento da ALT ou AST deve ser confirmado em três dosagens consecutivas. Aumentos persistentes menores que 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN) não necessitam de ajustes na dosagem do medicamento. Aumentos entre 2 e 3 vezes o LSN devem ser monitorados com maior frequência porém apenas aumentos superiores a 3 vezes o LSN exigem a redução ou suspensão do uso da droga.

O MTX deve ser suspenso em gestantes, lactentes ou mulheres que desejam engravidar. Da mesma forma, o uso do MTX deve ser interrompido 2 semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico.

#### 4- Leflunomida

A leflunomida é uma droga mais recente no tratamento da AR que tem se mostrado eficiente no controle da atividade da doença bem como da progressão de lesões radiológicas. Está contra-indicada em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo contracepção bem como em portadores de hepatopatias e insuficiência renal. Homens que desejam a paternidade também devem suspender o uso da leflunomida previamente.

A leflunomida tem se mostrado eficiente isoladamente ou em associação com o metotrexate. Alguns estudos iniciais avaliaram positivamente a associação da leflunomida com agentes antagonistas do TNF-alfa porém mais estudos são ainda necessários para determinar a segurança desta associação. Assim como o MTX o leflunomide exige monitorização frequente de transaminases e contagens sanguíneas, particularmente quando usado em associação com outros DMARDs. Tradicionalmente utiliza-se uma dose de ataque de 100mg nos três primeiros dias seguida de manutenção com doses diárias de 20mg. Grande parte dos eventos adversos, particularmente diarreia e alopecia, ocorrem com a dose de ataque, portanto esquemas alternativos com doses de ataque menores ou mais espaçadas podem ser utilizados para diminuir efeitos colaterais, muito embora, diminuindo também a obtenção da concentração sérica ideal. Outros efeitos colaterais, como a neuropatia periférica podem ocorrer cronicamente depois de vários meses de uso regular. No Brasil não dispomos da formulação de 10mg, portanto uma eventual redução da dose pode ser realizada com uso de 20mg em dias alternados. Nos casos de gestação durante o uso de leflunomida ou de eventos adversos graves, o uso da colestiramina está indicado para a rápida redução da concentração da droga.

#### 5- Outros agentes imunossupressores

Outras drogas imunossupressoras como a azatioprina e a ciclosporina podem ser eficazmente utilizadas. Nestas situações é preciso cuidado especial com os efeitos adversos destas drogas, principalmente quando forem utilizadas em associação com outros DMARDs tradicionais.

### C- Agentes Biológicos

Os agentes biológicos são uma nova classe de medicamentos úteis no tratamento da AR persistente apesar do tratamento com pelo menos dois DMARDs tradicionais. **Recomenda-se que todos os pacientes em uso de agentes biológicos estejam sendo monitorados por um reumatologista.** Tratam-se de drogas de altíssimo custo que devem ser administradas por via parenteral limitando assim sua utilização generalizada.

## 1- Bloqueadores do TNF-ALFA

Existem no mercado brasileiro três agentes bloqueadores do TNF-alfa:

- O Infliximab é usado por via intravenosa na dose de 3 a 5 mg/kg. A primeira dose é seguida de doses adicionais na segunda e sexta semana, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas. Deve ser usado em associação com o MTX ou outro imunossupressor como a leflunomida ou azatioprina.
- o etanercept (utilizado na dose de 25mg via subcutânea, duas vezes por semana) e o adalimumab (utilizado na dose de 40mg a cada 14 dias) podem ser utilizados em monoterapia ou associados ao MTX, o que aumenta sua eficácia.

Os bloqueadores do TNF-alfa estão contra-indicados em gestantes ou no período de lactação. Também são contra-indicados em portadores de insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, na vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para infecções (presença de úlceras cutâneas crônicas, artrite séptica nos últimos 12 meses etc), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e neoplasias.

Particular atenção deve ser dada ao risco de reativação de tuberculose. Assim sendo estas drogas necessitam de extrema cautela naqueles casos com susceptibilidade ou história prévia de tuberculose. Antes do início da terapia com agentes anti TNF-alfa deve-se realizar radiografia de torax e PPD. Casos suspeitos devem ser tratados para tuberculose profilaticamente e monitorados regularmente.

## 2- Rituximabe

O rituximabe é uma droga utilizada no tratamento de linfomas com atividade comprovada em portadores de AR moderada à severa. Trata-se de um agente depletor de linfócitos B que é administrado na dose de 1000mg em duas injeções intravenosas separadas por um intervalo de 15 dias. Seu uso deve ser precedido de infusão de metilprednisolona para evitar reação infusional.

Muito embora possa ser utilizado como monoterapia, sua eficácia é maior quando associado ao uso de MTX. Pacientes responsivos ao tratamento com o rituximab podem receber novos cursos da droga no caso de reativação da doença o que costuma ocorrer em torno de 6-12 meses após a primeira dose.

## 3- Abatacepte

O Abatacepte é um modulador da co-estimulação **de linfócitos T e B**. Recentemente aprovado no Brasil para uso em artrite reumatóide ativa com falha ao tratamento com DMARDs tradicionais ou agentes anti TNF-alfa. Pode ser associado ao MTX e outros DMARDs ou utilizado como monoterapia mas não deve ser associado aos anti TNF-alfa devido ao risco de infecções graves. Trata-se de droga administrada via intravenosa na dose de 500mg-1000mg dependendo do peso do paciente. As doses subsequentes são realizadas duas e quatro semanas após a primeira dose com doses de manutenção a cada 4 semanas posteriormente.

### II.3 Custo do Tratamento

A AR tem grande impacto econômico para o paciente e para a sociedade. Portadores de AR têm custos médicos diretos três vezes maiores, uma taxa de hospitalização duas vezes maior e incapacidade laboral dez vezes maior que a população da mesma faixa etária. Estes custos aumentam significativamente com maior duração da doença e com piora da função e envolvem custos indiretos também muito significativos.

Durante muitos anos, a AR era tratada com opções relativamente baratas de medicamentos. No entanto, na última década, a preocupação com o custo do tratamento se tornou um item prioritário. Se por um lado existem evidências científicas demonstrando a eficácia dos novos tratamentos da AR em preservar o estado funcional e diminuir a progressão radiológica, por outro lado ainda faltam dados longitudinais suficientes para determinar se, este grande aumento no custo do tratamento, refletirá em uma real economia no custo total da doença. Existem de fato alguns estudos isolados neste sentido porém, em conjunto, os resultados são ainda limitados pela inexistência de estudos de longo prazo, falta de estudos incluindo alguns DMARDs mais recentes ou comparando várias associações possíveis, e falta de estudos considerando aspectos como capacidade laboral.

Do ponto de vista prático, sempre que dois medicamentos são comparáveis quanto sua eficácia e toxicidade, a opção recai naturalmente sobre o menos custoso. No entanto, é preciso salientar que, no caso da AR, não existem estudos comparando diretamente a maioria dos medicamentos atuais entre si. Além disto, em geral, o clínico se depara com uma situação na qual existe apenas uma resposta parcial ao tratamento ou na qual a toxicidade do medicamento contra-indica o seu uso, fazendo com que a decisão final sobre o tratamento dependa de aspectos individuais e da experiência do próprio médico.

Neste sentido, a maioria dos guias terapêuticos evitou a questão do custo do tratamento, baseando suas opções apenas nas evidências científicas existentes para a eficácia do tratamento. No entanto, **ignorar estas considerações financeiras teria um impacto negativo nas decisões práticas diárias.**

### III. Algoritmos de Tratamento (anexo 1)

#### Princípios Gerais

- confirmar diagnóstico de AR
- avaliar atividade de doença com índice composto de atividade
- controle rígido com consultas frequentes nos primeiros meses
- **acompanhamento por reumatologista, particularmente nos casos em uso de biológicos**
- ótimo uso de drogas sintomáticas e medidas não farmacológicas
- ótimo uso de DMARDs tradicionais (\*)
- agente anti TNF-alfa. Uso deve ser considerado nos pacientes sem resposta a pelo menos dois esquemas tradicionais incluindo MTX e, preferencialmente leflunomide, se possível (\*\*).
- avaliar resposta ao anti TNF após 12 semanas
- aumento da dose e associação com DMARDs tradicionais (\*\*\*)
- na falha de um agente anti TNF-alfa, outro agente da mesma classe pode ser utilizado (\*\*\*\*)
- na ausência de resposta ou intolerância ao anti- TNF o rituximab e o abatacepte são opções viáveis
- abatacepte poderá ser utilizado como opção aos agentes anti TNF-alfa no caso de não resposta aos DMARDs tradicionais.
- Pacientes com marcadores de mau prognóstico devem ser avaliados mais frequentemente e um esquema terapêutico mais agressivo é recomendado mais precocemente(\*\*\*\*\*)

#### \* **Uso ótimo de MTX.**

Estudos recentes demonstram que é possível aumentar consideravelmente a eficácia do MTX no tratamento da AR inicial através de um controle mais rígido e uma dosagem mais agressiva da droga, visando obter remissão da doença. Neste sentido recomenda-se, no início do tratamento da AR, consultas frequentes a cada 4 semanas e aumento da dose do MTX rapidamente até a dose máxima de 30mg/semana quando necessário. **A dosagem correta do MTX é um item crítico para maximizar o controle adequado da doença e permite, muitas vezes evitar o uso de drogas mais dispendiosas.** Estudos randomizados e controlados com doses de MTX de até 20mg/semana mostraram eficácia semelhante entre MTX e anti TNF-alfa como monoterapia.

\*\* não existem dados comparando a eficácia/tolerância dos três agentes anti TNF-alfa, portanto, a decisão quanto à droga anti TNF a ser utilizada é uma decisão individual considerando aspectos como facilidade de acesso, comodidade de uso etc.

\*\*\* a eficácia dos agentes anti tnf-alfa é maior quando usados em associação com o MTX ou outro DMARD tradicional. No caso do uso de infliximabe, o aumento da dose ou a diminuição no intervalo entre as aplicações também melhoram a eficácia do tratamento.

\*\*\*\* Existem estudos demonstrando que a falha a um agente anti TNF alfa não afasta possibilidade de boa resposta a um outro agente anti TNF alfa. Apesar disto, alguns estudos observacionais sugerem que falha ou intolerância a um agente anti TNF diminui a chance de resposta ao segundo agente. Estes dados permanecem em aberto necessitando de mais estudos.

\*\*\*\*\* Fatores de mau prognóstico:

- início da doença em idade mais precoce,
- anticorpos anti CCP
- altos títulos de fator reumatóide
- VHS ou PCR persistentemente elevadas
- artrite em mais de 20 articulações
- erosões radiológicas nas mãos ou pés durante os dois primeiros anos da doença
- envolvimento extra-articular (nódulos reumatóides, síndrome de Sjögren, envolvimento ocular, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite e síndrome de Felty)

### **Cuidados Especiais com uso de Agentes anti TNF-alfa**

- Infliximab sempre em conjunto com MTX ou outro imunossupressor
- Adalimumab e etanercept podem ser utilizados como monoterapia mas preferencialmente associados ao MTX ou outro DMARD
- EFEITOS COLATERAIS

#### **I- Tuberculose (Tb)**

Quadros de Tb na vigência do uso de drogas anti-TNF-alfa são causados, geralmente, por reativação de Tb latente. É muito frequente que os pacientes apresentem formas extra-pulmonares e atípicas da tb. Portanto, o clínico deve estar particularmente atento ao diagnóstico de tb nestes pacientes. Existem atualmente evidências científicas demonstrando a eficácia de um rastreamento prévio na prevenção de novos casos de Tb nos pacientes em uso de agentes anti TNF-alfa.

#### Recomendações para Prevenção de Tuberculose (Anexo 2)

##### **1- História Clínica**

Antes do início da terapia biológica, uma história clínica cuidadosa que inclua fatores de risco para tb como local de nascimento e residência, tratamento prévio para tb e contato intra-domiciliar ou institucional com portador de tb. São considerados sintomáticos os pacientes com tosse

seca ou produtiva por três semanas ou mais, febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal, inapetência e astenia.

## **2- Radiografia simples do torax.**

As radiografias de tórax podem ser úteis no diagnóstico da tb ativa, mas falham no diagnóstico da Tb latente. Em casos suspeitos, permitem direcionar para uma pesquisa de micobactéria no escarro, mas apenas a radiografia não possibilita um correto rastreamento da tb latente (geralmente apresentando radiografia normal). Além disso, a maioria dos granulomas visíveis em radiografias de tórax não são específicos para a tb podendo resultar de várias doenças infecciosas ou não.

A avaliação radiográfica do tórax deve ser considerada suspeita nos casos de imagem sugestiva de tb ativa ou de complexo primário. Imagens residuais devem ser consideradas sequelares

## **3- PPD (teste cutâneo tuberculínico)**

O teste de PPD positivo tem um alto valor preditivo para tb latente em áreas de alta prevalência de tb como o nosso meio. No entanto, a prevalência de vacinação pelo BCG também influencia os resultados do teste de PPD podendo causar testes falso positivos. Por este motivo, novos testes para rastreamento de Tb latente, não influenciáveis pela vacinação pelo BCG estão atualmente em estudo.

Testes de PPD revelando endurecimento igual ou superior a 5mm devem ser interpretados como positivos para tb latente em qualquer candidato ao uso de aTNF- $\alpha$ . No entanto, para reatores fracos com dados epidemiológicos positivos, há necessidade da repetição do teste após quatro semanas ("Booster"), que será considerado indicativo de infecção se houver um incremento de 6mm ou mais na endurecimento.

Ainda assim, é preciso lembrar que o paciente imunossuprimido tem maior chance de apresentar PPD negativo mesmo após contato com tb. Desta forma, o teste de PPD isoladamente não deve ser considerado como uma garantia na triagem de casos de Tb latente.

## **4- tratamento**

Todos os pacientes com diagnóstico de tb latente ou ativa devem iniciar tratamento para tb antes do início do uso dos agentes aTNF- $\alpha$ . É preciso lembrar que, em nosso meio a alta prevalência de indivíduos bacilíferos permite a reinfecção exógena além da reativação endógena. A quimioprofilaxia está indicada independentemente dos resultados das radiografias de tórax. Neste sentido, a droga de escolha no Brasil é a isoniazida na dose de 10mg/kg/dia (dose máxima de 300mg) por 6 meses consecutivos. Este tratamento deve ser iniciado antes da introdução do agente aTNF- $\alpha$  que só deve ser iniciado após certificar-se da aderência do paciente ao tratamento quimioprolático.

## II – Outras infecções oportunistas

Várias formas de infecções por microorganismos oportunistas têm sido descritas em usuários de anti TNF alfa, incluindo histoplasma, coccidioides immitis, pneumocystis carinii, cryptococcus neoformans, cândida, aspergillus, listeria monocitogenes, nocardia, toxoplasma e citomegalovirus.

*Embora sejam bastante raras merecem atenção especial do clínico lidando com o paciente cronicamente em uso destes agentes. incluindo histoplasma, coccidioides immitis, pneumocystis carinii, cryptococcus neoformans, cândida, aspergillus, listeria monocitogenes, nocardia, toxoplasma e citomegalovirus.*

## III - Infecções bacterianas sérias

Muito embora as infecções oportunistas tenham sido o principal foco de atenção em usuários de agentes aTNF- $\alpha$ , bactérias comuns também levaram a EA sérias, incluindo fatalidades. O uso destes agentes deve sempre ser interrompido na vigência de infecções concomitantes e nos pacientes com risco aumentado para infecções como aqueles com história recente de artrite séptica. Da mesma forma, agentes anti TNF-alfa devem ser interrompidos antes de qualquer procedimento cirúrgico potencialmente infectado.

## IV - Neoplasias

O papel dos agentes aTNF- $\alpha$  no risco de desenvolvimento de linfomas permanece duvidoso com dados contraditórios na literatura. Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado maior incidência de neoplasias sólidas, particularmente formas cutâneas que merecem portanto atenção.

## V- Insuficiência cardíaca

Dados do MedWatch americano mostraram a ocorrência de ICC aparentemente desencadeada por aTNF- $\alpha$ , porém devido ao pequeno número de casos não foi possível estabelecer uma relação causal definitiva entre o uso de aTNF- $\alpha$  e o surgimento da ICC. Embora uma relação entre a ICC e miocardite viral tenha sido sugerida na literatura, a causa da ICC relacionada com o uso de aTNF- $\alpha$  não está completamente estabelecida. O TNF é expresso em grande quantidade no tecido miocárdico de pacientes com insuficiência cardíaca o que tem levantado também a hipótese de toxicidade direta. Em todo caso, a ocorrência de insuficiência cardíaca nos ensaios clínicos com agentes aTNF- $\alpha$  levou à contra-indicação do uso de infliximab e

uma indicação de precaução na bula do etanercept para uso destas drogas em portadores de ICC.

## VI – Doenças desmielinizantes

Vinte casos de doença neurológica com sinais de desmielinização à ressonância magnética em usuários de  $\alpha$ TNF constam da base de dados do FDA até 2002. Inicialmente estes casos foram diagnosticados como esclerose múltipla, no entanto, biópsia cerebral realizada e os achados clínicos-radiológicos de um caso revelou uma leucoencefalopatia progressiva multifocal que é uma doença causada pelo papovavirus JC.

## VII - Auto-imunidade

Alguns casos de síndrome lúpus like foram relatados com uso de etanercept. Todos os casos associados com uso de etanercept entraram em remissão poucos meses após a suspensão da droga. É importante lembrar que o surgimento de anticorpos antinucleares (FAN) são freqüentemente observados com uso de  $\alpha$ TNF. Porém, poucos casos com FAN positivo desenvolvem quadro clínico de lúpus.

## Agentes Biológicos e outras Doenças Reumáticas

### • Artrite psoriática

- infliximab, etanercept e adalimumab melhoram pele e articulações. Resultados superiores ao MTX.
- alguns casos de piora cutânea com infliximab foram relatados
- casos leves AINH apenas
- casos moderados a graves – leflunomida (evidência de resposta cutânea e articular)

### • Espondilite anquilosante

- infliximab (5mg/kg), etanercept e adalimumab
- terapia inicial com dose plena de AINH, (SSZ se doença apenas periférica)

### • artrite idiopática juvenil

- infliximab (5mg/kg), etanercept e adalimumab na forma poliarticular

### • Outras doenças reumáticas

Dados ainda iniciais. Uso de agentes biológicos nestas doenças devem ser limitados aos casos graves e irresponsáveis aos tratamentos tradicionais

- Granulomatose de Wegener

*Etanercept contraindicado devido ao aumento considerável da incidência de neoplasias. Outros estudos com os demais agentes anti TNF com bons resultados em casos resistentes (dados ainda inconclusivos)*

rituximab: dados iniciais positivos mas ainda inconclusivos

- Síndrome de Sjogren

rituximab dados isolados positivos

- Crioglobulinemia Virus C

rituximab dados isolados positivos

- Lúpus Eritematoso Sistêmico

rituximab

várias drogas ainda em estudo

## Referências Bibliográficas

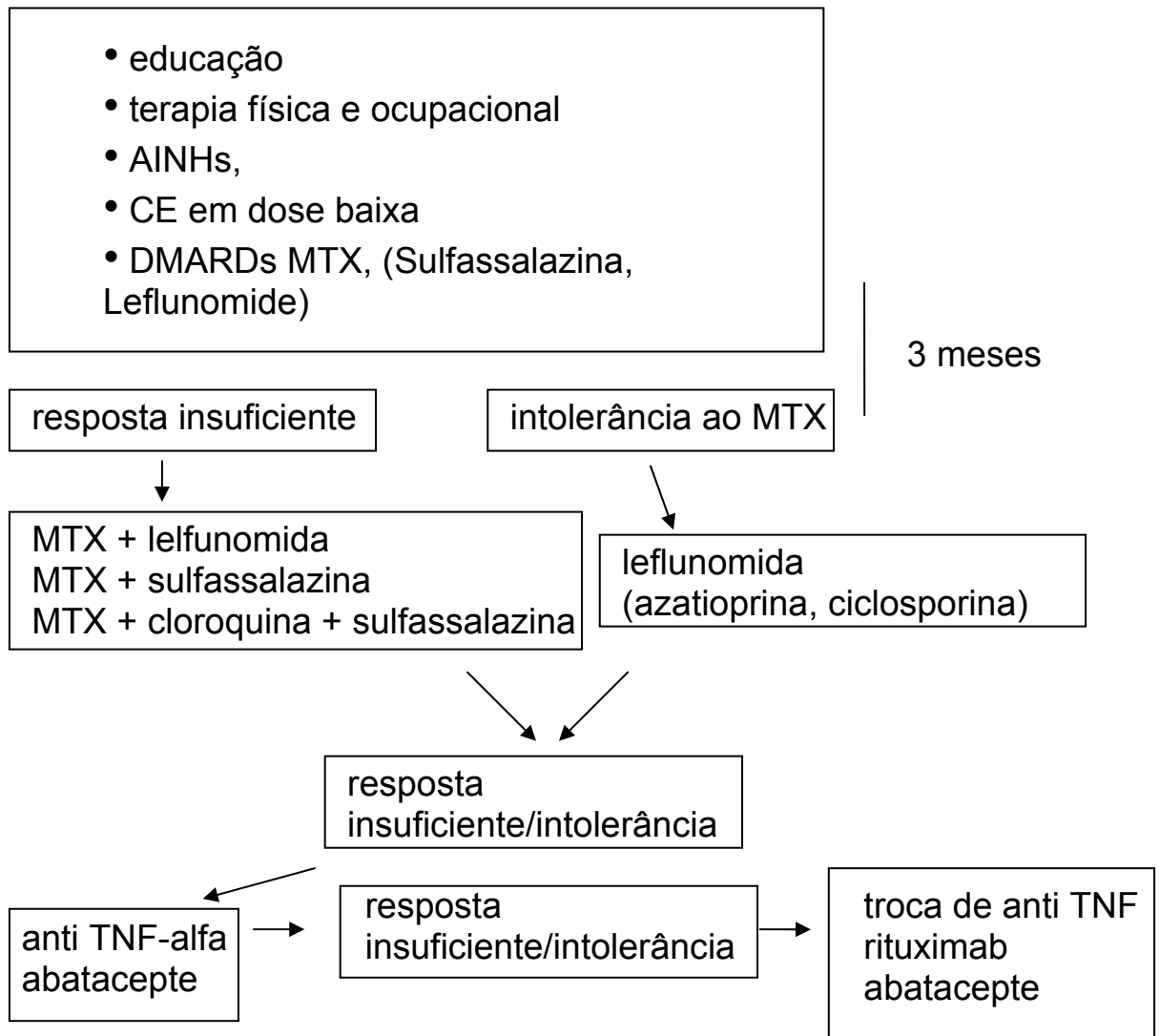
- 1- Bértolo MB; Brenol CV; Schainberg CG et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. Revista Brasileira de Reumatologia, 2007, 47(3):5-14.
- 2- Bijlsma JW & Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. Ann Rheum Dis 2007, 66:1409-1410.
- 3- Verstappen SMM; Jacobs JWG; van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) Ann Rheum Dis, 2007, 66:1443-1449.
- 4- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis:2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002, 46(2):328-346.
- 5- Combe B; Landewe, R; Lukas, C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66(1):34-45.
- 6- Siegel J. Comparative Effectiveness of Treatments for Rheumatoid Arthritis. Annals of Internal Medicine 2008, 148(2):162-163.
- 7- Furst DE; Breedveld FC; Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66(suppl III):iii2-iii22.
- 8- Whintrop KL et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheumatism 52:2968-2974, 2005.



- 9- Winthrop KL, Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2(11): 602-10, 2006
- 10- Saag KG. et al American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease\_Modifying Antyrheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis
- 11- Mangini CM, Mello F. Artrite reumatóide, imunossupressores e tuberculose. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2003; 43(6): XI-XV.
- 12- Dixon WG, Lunt WM, Hyrich KL on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 54(8), 2368-2376, 2006.
- 13- Bongartz T et al Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 295 (19) 2275-85, 2006.
- 14- Curtis JR, Patkar N, Xie A et al. *Arthritis & Rheumatism*, 56(4), 1125-1133, 2007.
- 15- Cunnane G, Doran M, Bresnihan B: Infections and biological therapy in RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003, 17:345-363
- 16- Bongartz T et al Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 295 (19) 2275-85, 2006.
- 17- Chkravarty EF et al. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 32:2130-2135, 2005.
- 18- Wolfe F, Michaud K. The Effect of Methotrexate and Anti\_tumor Necrosis Factor Therapy on the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis in 19,562 Patients During 89,710 Person-Years of Observation.. *Arthritis & Rheumatism* 56 (5), 1433-1439, 2007.
- 19- Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, et al.: Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet* 2002, 360:646
- 20- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al.: Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in RA patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000, 43:2383-2390
- 21- Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al.: Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003, 138:807-811.
- 22- US Food and Drug Administration: Arthritis Advisory Committee March 4, 2003. Update on the TNF-a Blocking Agents. Available at [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_B-TNF.Briefing.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm)

## ANEXO 1

### Algoritmo de tratamento da AR

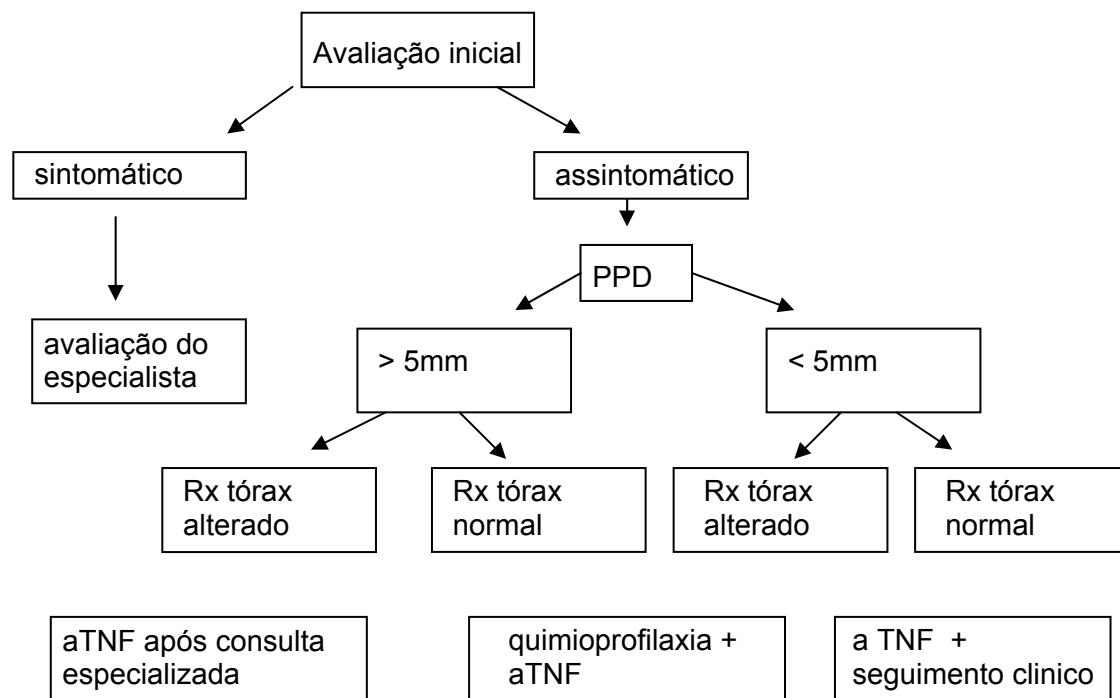


Adaptado do: "Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. Revista Brasileira de Reumatologia, 2007, 47(3):5-14"

## ANEXO 2

### Rastreamento para tuberculose em candidatos ao uso de agentes anti TNF-alfa

Fluxograma de Avaliação do Status de Tuberculose para Pacientes Portadores de AR e Candidatos a Terapia Imunossupressora como uso de Anti-TNF.



Especialista: Pneumologista, Infectologista ou médico do Programa de Tuberculose da Rede Básica de Saúde.

*Adaptado de Mangini CM, Mello F. Artrite reumatóide, imunossupressores e tuberculose. Revista Brasileira de Reumatologia 43(6), XI-XV, 2003*