

Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide

Jéssica Pereira da Costa*, Sandra Trevisan Beck**

RESUMO: A artrite reumatóide (AR) é considerada uma doença inflamatória crônica, de origem auto-imune, mas de etiologia ainda desconhecida, que causa dano progressivo no sistema musculoesquelético. Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade. Nas últimas décadas, houve significativa evolução na forma de abordagem e na terapêutica da doença. Métodos laboratoriais e de imagem foram desenvolvidos, contribuindo para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico. Tais mudanças motivaram esta revisão da literatura. Para tanto, foi realizada uma revisão formal da literatura sobre o tema, através de um levantamento bibliográfico, a partir de mecanismos de busca eletrônica. Foram consultadas as bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Medline e ScienceDirect e sites de pesquisa científica disponíveis na rede, acessando artigos científicos publicados até fevereiro de 2011.

Descritores: Artrite reumatóide; Diagnóstico; Tratamento.

Update in Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is considered a chronic inflammatory disease of autoimmune origin but of unknown etiology that causes progressive damage to the musculoskeletal system. With progression of the disease, patients with RA develop inability to perform activities of daily living both as a professional, with significant economic impact for the patient and to society. In recent decades there has been significant progress in the approach and treatment of disease. Laboratory and imaging methods have been developed, contributing to earlier diagnosis and determining prognosis. Such changes have led to this review. To this aim, was performed a formal review of the literature. Were consulted the databases SciELO, Google Scholar, PubMed, Medline, ScienceDirect and other sites of scientific research available on the network, accessing scientific articles published up 2011, february.

Descriptors: Rheumatoid arthritis; Diagnosis; Treatment.

* Aluna do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

** Professora Adjunta do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Introdução

O diagnóstico da artrite reumatóide (AR) é feito pela associação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. O tratamento deve ser feito tão breve quanto possível com objetivo de induzir remissão e evitar dano radiológico, prevenir e controlar a lesão articular e a qualidade de vida dos pacientes.

Com o objetivo de evidenciar as novas abordagens e métodos disponíveis para auxílio ao diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide, foi realizada uma revisão formal da literatura sobre o tema, através de um levantamento bibliográfico, a partir de mecanismos de busca eletrônica. Foram consultadas as bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Medline e ScienceDirect e sites de pesquisa científica disponíveis na rede, acessando artigos científicos publicados até fevereiro de 2011. Não foi adotada outra restrição que não a data de publicação.

Aspectos Gerais da Artrite Reumatóide

A AR é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem¹. Afeta mulheres duas a três vezes mais do que homens, e sua prevalência aumenta com a idade. Em geral, a AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como: rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos, segundo o American College of Rheumatology, (ACR)²⁴.

Os estudos de agregação familiar e de gêmeos monozigóticos e dizigóticos demonstram que a AR é uma doença complexa, provavelmente com variância genética e envolvimento de múltiplos genes. Os genes do complexo de histocompatibilidade principal codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade, conhecidas como antígenos leucocitários humano (HLA), originando moléculas HLA-A, B e C (classe I) HLA-DR, DQ e DP (classe II). A associação de AR com antígenos HLA-DR4, é o fator genético mais estudado; quando presente, a AR é mais grave e com mais manifestações extra-articulares do que pacientes que não são HLA-DR4 positivos. Estudos reforçam ainda a associação do HLA-DRB1 com doença articular mais grave e presença de manifestações extra-articulares².

A avaliação inicial da doença é feita através de medidas subjetivas (duração da rigidez matinal; intensidade da dor e limitação da função); exame físico (número de articulações inflamadas; problemas articulares mecânicos – limitação no movimento, crepitação, instabilidade e deformidades; manifestações extra-articulares); testes laboratoriais (hemograma completo; velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa; função renal; enzimas hepáticas; exame qualitativo de urina; Fator Reumatóide (FR) – se inicialmente negativo, pode ser repetido de seis a 12 meses após o início de doença; análise do líquido sinovial – se necessário, para excluir outras doenças); radiografias das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas. A atividade da doença é avaliada através da contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, juntamente com a avaliação da intensidade da dor. Parâmetros de mau prognóstico são acompanhados com início da doença em idade mais precoce (antes dos 16 anos), associados a resultados laboratoriais

apresentando altos títulos de FR; anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) reagente; velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativas persistentemente elevadas; artrite em mais de 20 articulações; comprometimento extra articular (presença de nódulo reumatóide), síndrome de Sjögren (SS – doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia auto-imune, em que as glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca). Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas, como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e uro-genital, episclerite e/ou esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty (associação entre artrite reumatóide crônica, neutropenia e esplenomegalia, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes com AR predominando mais na quinta a sétima década, em mulheres^{3,4,5}.

Testes laboratoriais auxiliares ao diagnóstico

Fator Reumatóide

Apesar de a AR ser considerada uma das doenças auto-imunes mais frequentes, testes laboratoriais clássicos como a pesquisa do Fator Reumatóide, ainda são utilizados.

Descritos pela primeira vez em 1940 por Waaler, FRs são auto-anticorpos dirigidos contra determinantes antigênicos da porção Fc da molécula de IgG, utilizados na suspeita de AR e de outras doenças auto-imunes⁶.

Podem ser detectados em 60 a 80% dos pacientes com AR. É considerado um teste sensível, mas pouco específico, com especificidade em torno de 70%⁷. Apesar de estarem presentes antes do surgimento dos sintomas na AR, sua sensibilidade é mais baixa nos primeiros anos de doença (em torno de 40%)⁸.

Fatores reumatóides podem ser de diferentes isotipos, como IgA, IgG e IgM, sendo este último o mais detectado pelos testes laboratoriais usualmente utilizados. Entre os testes, temos os de aglutinação (Látex e Waaler-Rose), a turbidimetria e a nefelometria, automatizados. Os métodos automatizados estão sendo adotados por vários laboratórios devido a sua precisão na análise quantitativa, fornecendo resultados numéricos em UI/mL, mais precisos que os títulos semi-quantitativos, fornecidos pelos testes de aglutinação^{9,10,11}.

O FR IgM é o melhor isotipo para a triagem diagnóstica, enquanto que o FR IgA associa-se a pior prognóstico radiológico¹². FRs podem ser encontrados no soro de pacientes com outras doenças: doenças difusas do tecido conjuntivo (20-60%), auto-imunes, infecciosas, neoplásicas e hiperglobulinemias em indivíduos saudáveis¹³. Além disso, o FR serve para classificar os pacientes em soropositivos e soronegativos, o que auxilia na determinação de características evolutivas próprias e orientação terapêutica¹⁴. Pacientes soropositivos e com altos títulos têm associação com doença mais grave, manifestações extra-articulares, principalmente nódulos reumatóides¹⁵.

Anticorpo Anti- CCP

A citrulina é um aminoácido pouco comum, resultante da deaminação de um resíduo de arginina pela enzima peptidil-arginino-deiminase. Está presente em poucas proteínas humanas, entre elas a pró-filagrina e a filagrina. A utilização de peptídeos cíclicos contendo citrulina permitiu o desenvolvimento da técnica de ensaio imunoenzimático, de realização mais fácil e melhor reprodutibilidade, para a detecção dos anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico. Nos últimos anos, tem sido confirmado o valor clínico dos anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) no diagnóstico da AR¹⁶. Embora descrito há mais de 40 anos, os testes que detectam os auto-anticorpos contra o sistema filagrina-citrulina vêm sofrendo modificações. Os testes imunoenzimáticos recentemente desenvolvidos para dosagem de anticorpos anti-CCP têm demonstrado alta especificidade para a AR, com utilidade diagnóstica e prognóstica, uma vez que pode ser detectado em fases precoces da doença, e parece ser marcador de prognóstico de maior gravidade da AR. A pesquisa do anti-CCP é realizada pela técnica de ELISA, segundo metodologia proposta por Schellekens et al (2000)¹⁷.

Anticorpos antivimentina citrulinada

Demonstrou-se que a vimentina, encontrada nas células sinoviais de articulações afetadas na artrite reumatóide, é secretada e modificada por macrófagos, na dependência de sinais pró-inflamatórios, o que faz dessa proteína um auto-antígeno interessante para a avaliação da doença¹⁸. Os anticorpos contra vimentina citrulinada (anti-Sa) são da classe IgG, reativos contra um antígeno de 50 Kilodaltons (KDa) presente na placenta, na sinóvia ou no baço humanos, de ocorrência independente do fator reumatoide e dos demais anticorpos contra proteínas e peptídeos citrulinados. A sensibilidade para detecção de artrite reumatóide é de 20% a 68%, e a especificidade de 92% a 99%¹⁹.

Em relação aos três testes citados nesta revisão, o FR é bastante utilizado para o diagnóstico de AR (sensibilidade de 60% a 80%), porém tem baixa especificidade (em torno de 70%), podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecção e em indivíduos idosos. Por outro lado, o anticorpo anti-CCP, cuja sensibilidade é similar à do FR, é um teste de alta especificidade (em torno de 98%) mas maior custo, sendo aconselhada a sua solicitação nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente quando o FR resultar negativo²⁰. Ressalta-se que um teste negativo para FR e anti-CCP não afastam o diagnóstico de AR, sobretudo em fases iniciais²¹.

Diagnóstico

O diagnóstico depende da associação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. A orientação para diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Recentemente foi desenvolvida uma nova abordagem para a classificação da AR em uma fase inicial de evolução da doença²². O sistema de classificação tem como objetivo identificar, entre os pacientes que apresentam um quadro recente de artrite inflamatória, os fatores que melhor discriminam os pacientes com

alto risco de evoluir para uma doença persistente e/ou erosiva versus os que não apresentam este risco e, com isso, identificar aqueles pacientes aos quais deveria ser instituída terapia imediata para a AR, a fim de melhorar o prognóstico. A aplicação destes critérios de classificação dependem da existência de dois requisitos obrigatórios: primeiro, deve haver evidência clínica de sinovite ativa (ou seja, edema) no momento do exame em pelo menos uma articulação. Em segundo lugar, é imprescindível um bom julgamento clínico, pois os critérios só podem ser aplicados quando outras possíveis causas de sinovite, como lúpus eritematoso sistêmico e gota, forem excluídas. A seguir, um sistema de pontuação baseado em medidas que são usadas na prática clínica é aplicado, e a doença será classificada como AR se um total de 6 ou mais pontos (de um valor máximo de 10) for atingido. Esta pontuação é obtida considerando quatro pontos principais: número e o local das articulações envolvidas (pontuação de 0 a 5), alterações sorológicas (pontuação de 0 a 3), elevação das provas de fase aguda (escala de 0-1) e duração dos sintomas (2 níveis; intervalo 0-1)²³.

Tratamento

Os objetivos principais do tratamento do paciente com AR é a prevenção e controle da lesão articular, da perda de função e diminuição da dor, tentando maximizar a qualidade de vida desses pacientes. A remissão completa, apesar de ser o objetivo final do tratamento, raramente é alcançada. O tratamento da AR deve ser considerado um processo dinâmico, sendo constantemente reavaliado. As decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente e acompanhadas pelos familiares ²⁴.

Tratamento não medicamentoso

O acompanhamento desses pacientes do ponto de vista funcional deve ocorrer desde o início da doença com orientação e programas terapêuticos dirigidos à proteção articular, à manutenção do estado funcional do aparelho locomotor e do sistema cardiorrespiratório. Fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer as atividades da vida diária. A proteção articular deve garantir o fortalecimento da musculatura periarticular e adequado programa de flexibilidade, evitando o excesso de movimento e privilegiando as cargas moderadas. O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios resistidos, alongamentos e relaxamento, deve ser estimulado observando-se os critérios de tolerância ao exercício e à fadiga. Repouso e exercício devem ser enfatizados, reconhecendo-se que a degeneração articular na AR é maior quando o repouso é prolongado. A estratégia terapêutica deverá contemplar períodos alternados de atividades e repouso, este sempre em posição funcional, ou seja, posição normal dos músculos quando não estão em atividade. ²⁴.

Tratamento medicamentoso

Uma vez que as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) controlam ao invés de curar a AR, o manejo desta patologia passa a ser um processo interativo, onde o paciente deve ser periodicamente avaliado, para ser detectado a atividade ou progressão da doença e qualquer efeito adverso que possa ocorrer devido ao medicamento. Para o controle da dor e do processo inflamatório articular o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs)²⁴ associado ou não a doses baixas de glicocorticóides, é um importante adjuvante à terapêutica de base^{25,26}. Pacientes que usarão glicocorticóides por tempo prolongado (mais de três

meses) devem receber suplementação de cálcio e vitamina D e serem avaliados quanto à osteoporose. Se necessário o uso de agentes anti-reabsortivos deve ser considerado²⁷.

Como não existem evidências comparando eficácia entre os diversos AINHS disponíveis, há necessidade de individualizar a escolha de acordo com os fatores de risco de cada paciente. Todos os AINHS devem ser empregados em pequenas doses e em tempos necessários²⁸.

O uso de opióides pode ser útil em alguns pacientes. Infiltrações com glicocorticóides estão indicadas nos casos de mono ou oligoartrites persistentes²⁴.

Tratamento da Artrite Reumatóide Inicial

O uso de DMCD, tais como: hidroxicloroquina; difosfato de cloroquina; sulfasalazina; metotrexato; leflunomide; azatioprina; ciclosporina, glicocorticóides em baixa dose, por via oral, ou infiltração intra-articular, devem ser indicados para todo o paciente a partir da definição do diagnóstico de artrite reumatóide²⁴.

A relação benefício-toxicidade dos diversos DMCDs demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR. Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de metotrexato ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca ou o uso de combinações de DMCD. As combinações mais utilizadas são metotrexato com cloroquina, com sulfasalazina ou com a associação dessas três drogas²⁹. Existem estudos avaliando o uso de metotrexato com leflunomida³⁰ ou metotrexato com ciclosporina³¹.

Na presença de manifestações extra-articulares graves podem-se utilizar altas doses de glicocorticóides por via oral ou na forma de pulsoterapia. A utilização de ciclofosfamida fica restrita àqueles casos de maior gravidade²⁴.

Agentes biológicos como novas drogas modificadas do curso da doença

Além dos clássicos DMCD, encontram-se disponíveis comercialmente agentes modificadores da resposta biológica³² que atuam em alvos específicos na regulação da resposta imune, controlando os sintomas e o progresso das artrites e outras doenças auto-imunes. Pacientes com AR inicial e apresentando apenas pequena ou moderada atividade da doença não são considerados candidatos para terapia biológica³³.

São comumente utilizados medicamentos composto de quatro tipos: anti-citocinas; anti-células B; inibidores de co-estimulação; anti-moléculas de adesão³⁴. No Brasil encontram-se disponíveis os seguintes:

a) Bloqueadores de TNF: três imunobiológicos inibidores do TNF estão aprovados no Brasil. O adalimumabe, que é um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa; etanercepte, uma proteína de fusão que inibe a ação do TNF-alfa por ser uma molécula que tem dois receptores humanos solúveis de TNF- α anexadas à porção Fc da IgG humana e o infliximabe: anticorpo monoclonal, quimérico que se liga ao TNF- α .

b) Depletors de linfócito B (Rituximabe): São anticorpos monoclonais quiméricos contra o antígeno CD20, expresso na superfície dos linfócitos B, responsável pela diferenciação e proliferação destas células, induzindo assim à depleção dos linfócitos B.

c) Moduladores da co-estimulação: O abatacepte é uma proteína de fusão que modula a

coestimulação dos linfócitos T. Apresenta alta afinidade de ligação com moléculas de superfície celular CD28, competindo com a ligação do CD80 e CD86, interferindo no coestímulo necessário para a ativação dos linfócitos T

Recomenda-se que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista. Seu custo elevado e a administração por via parenteral limitam sua utilização de forma mais ampla³⁵.

O adalimumabe, com dose de 40 mg, administrado por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, e o entanercepte, com dose de 25 mg, administrado por via subcutânea duas vezes por semana, podem ser utilizados como monoterapia ou associados ao metotrexato, que combinados a este, mostraram-se ser seguros e propiciaram juntos um rápido benefício no controle da atividade da doença, comparado ao uso combinado de placebo e metotrexato³⁶; também mostrou ser seguro e benéfico quando associado a outras DMCDs^{37, 30}.

Já, o infliximabe, com dose de 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguida da mesma dose nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas³⁸. Deve preferencialmente ser utilizado com metotrexato³⁵, ou, ainda, podendo ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contra-indicação ao uso de metotrexato³⁹.

Os bloqueadores de TNF têm ação na inibição do processo inflamatório, uma vez que grandes quantidades de IL-1 e TNF-alfa são detectadas no líquido sinovial de pacientes com AR e ambos são potentes estimulantes das células mesenquimais (fibroblastos sinoviais, osteoclastos e condrócitos) a secretarem metaloproteinases (colagenase e estromelisinase). O líquido sinovial apresenta concentrações elevadas de metaloproteinases que participam da destruição da cartilagem. Porém, apesar da boa atuação nos processos reumáticos são contra-indicados em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla, e em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de dez anos)³⁵.

Em virtude da alta prevalência de tuberculose em nosso meio e dos relatos de reativação desta, por ocorrer inibição da formação do granuloma, devido à menor ação do TNF-alfa, liberando os bacilos nos casos de tuberculose latente. Esses agentes devem então ser empregados com extrema cautela em pacientes com susceptibilidade ou história prévia de tuberculose, recomendando-se, pelo menos, radiografia de tórax antes do início da terapêutica. Tratamento profilático pode ser considerado⁴⁰.

Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos três agentes anti-TNF no tratamento da artrite reumatóide⁴¹.

Quando houver falha com outros agentes anti-TNF, o rituximabe é indicado para pacientes com AR em atividade moderada à severa⁴². É preconizada a administração na dose de 1 g em duas infusões endovenosas num intervalo de 15 dias, cada infusão é acompanhada da utilização de 100 mg de metilprednisolona endovenosa 30 minutos antes, um grama de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais. Indivíduos com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de rituximabe, caso reativem a doença⁴³.

Recentemente foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o uso em artrite reumatóide ativa com falha terapêutica a DMCD ou aos agentes anti-TNF. O abatacepte pode ser utilizado

associado aos DMCD ou como monoterapia. Não deve ser administrado concomitantemente ao agente anti-TNF, pois essa associação apresenta mais infecções, incluindo infecções graves. Deve ser administrado como infusão endovenosa, durante 30 minutos, na dose de 500 mg nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60 e 100 kg e 1 g nos com mais de 100 kg. A dose seguinte deve ser administrada duas a quatro semanas após a dose inicial, depois a cada quatro semanas⁴⁴.

A administração de agentes biológicos para tratamento da AR durante a gravidez continua controverso, uma vez que não pode ser afirmado sua total segurança.⁴⁵

Pode ser feita a troca de um agente biológico por outro, nas seguintes condições: Ausência na resposta ao tratamento inicial; perda da resposta obtida no decorrer do tempo; presença de eventos adversos^{46,47}.

Tratamento cirúrgico da AR

Pode haver indicação de tratamento cirúrgico em pacientes portadores de artrite reumatóide em situações nas quais medidas clínicas e fisioterápicas não produzam controle dos sintomas e/ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos, independência. O tratamento cirúrgico deve ser feito precocemente. Não se deve aguardar comprometimento de várias articulações para então definir intervenção cirúrgica. Operações bilaterais devem ser feitas na mesma seção cirúrgica em caso de deformidades acentuadas de quadris e joelhos. Recomenda-se que testes de avaliação de qualidade de vida sejam realizados para avaliação da indicação cirúrgica dos pacientes. Os tratamentos cirúrgicos recomendados são: Sinovectomia (Sinovite por mais de seis meses, resistente ao tratamento conservador); correção de tendões juntamente com sinovectomia; debridamento articular associado a ressecção artroplástica; artrodese e artroplastias totais²⁴.

Terapias Alternativas

As prostaglandinas (PG)E2 e os Leucotrienos (LT) B4 são os mediadores que possuem o maior potencial pró-inflamatório. A PGE2 induz à febre, promove vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular e potencializa a dor e o edema causados por outros agentes, como bradicinina e histamina. Por outro lado, a PGE2 inibe a produção do TNF- α e IL-1, apresentando, nesse aspecto, característica antiinflamatória. Tem potencial imunossupressor, pois inibe a proliferação de linfócitos, a atividade das células natural killer (NK) e a produção de IL2 e Interferon (IFN- γ). O aumento da oferta de ácidos graxos da família ômega3, como o ácido linolênico (C18: 3) ou de ácido eicosapentaenoico (EPA) e de DHA, favorece a síntese de eicosanóides da série ímpar, como a prostaglandina (PG) E3, tromboxano (TX) A3 e leucotrieno (LT) B5, que possuem características antiinflamatórias. Esse equilíbrio proporciona menor formação de mediadores próinflamatórios, reduzindo alguns dos efeitos imunossupressores⁴⁸.

O ômega 3 pode controlar a resposta hiperinflamatória exacerbada, minimizando os efeitos dos distúrbios metabólicos, o hipermetabolismo e, desse modo, melhorar o prognóstico.

Entretanto, se oferecido durante a fase hipoinflamatória, possivelmente irá expor o paciente ao risco de infecção secundária, pois reduz a resposta inflamatória, podendo atuar diminuindo a atividade imunológica de forma inadequada⁴⁹. Assim, o uso desse imunomodulador deve ser criterioso, particularmente em pacientes com doença grave.

Uma revisão recente apontou que a recomendação para o uso da suplementação com ômega3 está bem estabelecida para determinadas condições clínicas, entre elas doença cardiovascular, hipertrigliceridemia e artrite reumatóide. Entretanto, outras condições, que podem se beneficiar da ação antiinflamatória do ômega3, ainda está sendo estudada, apresentando evidências desses benefícios. Efeitos colaterais relacionados à suplementação com ômega3 não demonstraram alterações relevantes. Entre tais efeitos poderia ocorrer aumento nos níveis de colesterol LDL, aumento no tempo de sangramento e piora do perfil glicêmico em diabéticos⁵⁰.

Os estudos envolvendo essas áreas de conhecimento são difíceis de realizar, considerando a complexidade do sistema imune e das respostas envolvidas durante a inflamação. Os resultados controversos se devem, provavelmente, a esses fatores, bem como à variabilidade interindividual e às diferenças na metodologia dos estudos podem apresentar vieses, se considerada a possibilidade de que estudos com resultados negativos ao uso da suplementação tendem a ser omitidos das publicações, devido, principalmente, ao seu impacto desfavorável para a indústria⁵¹.

Considerações Iniciais

O paciente com AR necessita de um tratamento multidisciplinar que envolva, além da medicação, a educação do paciente e de seus familiares. Muitas vezes há necessidade de fisioterapia, processos mais invasivos como, injeções intra-articulares com corticóide e cirurgia, justificando um suporte psicossocial maior. Os objetivos básicos de todos os procedimentos são o alívio da dor, redução da inflamação, proteção de estruturas articulares e prevenção da perda de função, uma vez que não há cura definitiva. O diagnóstico, em geral, traz medo e angústia ao paciente, devendo esse ser suprido de informação e atenção, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Referências

1. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Kasper DL, Braunwald. E, Fauci AS, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., New York: McGraw Hill, 1998.
2. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978; 298(16):669-71.
3. Jonsson R, Moen K, Vestheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. Oral Dis. 2002; 8(3):130-40. Review.
4. Balint GP, Balint PV: Felty's syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2004; 18:631-45.
5. Wassenberg S, Herborn G, Rau R: Methotrexate treatment in Felty's syndrome. Bras J Rheumatol 1998; 37:908-11.

6. Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005; 38(1):11-6.
7. Staikova ND, Kuzmanova SI, Solakov PT. Serologic markers of early rheumatoid arthritis. *Folia Med (Plovdiv)* 2003; 45(3):35-42.
8. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4):535-7.
9. Hicks MJ, Heick M, Finley P, Gall EP, Minnich L, Williams RJ. Rheumatoid factor activity by rate nephelometry correlated with clinical activity in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(3):342-5.
10. Nykanen M, Palosuo T, Aho K, Sahi T, von Essen R. Improved immunoturbidimetric method for rheumatoid factor testing. *J Clin Pathol*; 1993; 46(11):1065-6.
11. Ulvestad E, Kanestrom A, Madland TM, Thomassen E, Haga HJ. Clinical utility of diagnostic tests for rheumatoid factor. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(2):87-91.
12. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1079-84.
13. Dornier T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(3):246-53.
14. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
15. Tureson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(2):65-72.
16. Andrade LEC, Leser PG. Auto-anticorpos contra o sistema filagrina-citrulina no diagnóstico de artrite reumatóide. *Revista Paulista de Reumatologia* 2004; 3: 5-6.
17. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
18. Mathson L, Mullazai M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008; 58:36-45.
19. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38:155-9.
20. Van Venrooij, van de Putte LB: Is assaying autoantibodies useful for diagnosing early rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1:4-5.
21. Avouac J, Gossec L, Dougados M: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinate antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-51.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2569-81.
23. Fuller, R, Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010; *Rev Bras Reumatol* , 2010;50(5):481-86.
24. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.

25. Gotzsche PC, Johansen HK: Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 1: CD000189
26. Moreland LW, O'Dell JR: Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46:2553-63.
27. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-503.
28. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M: Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 55(4):531-6.
29. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, Fernandez A, et al, Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (5):1164-70.
30. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, Byrne VM et al.: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (7):1322-8.
31. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, Kraag G, et al.: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (10):1843-51.
32. Maini RN, Feldmann M. (editorial).The pitfalls in the development of biologic therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3(1):1
33. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyio J, Finney C, Curtis JR, et al,American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):762-84.
34. Scheinberg MA, Terapêutica biológica nas artrites infl amatórias ,einstein. 2008; 6 (S1):S175-S7.
35. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GER, et al.: Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(suppl.I):i1-2.
36. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:35-45.
37. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al.: Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30(12):2563-71.
38. Criscione LG, St. Clair EW: Tumor necrosis factor – alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op Rheumatol* 2002; 14:204-11.
39. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL, et al; Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006; 33(5):865-9.
40. Marques CDL, Duarte ALBP, Cavalcanti FS, CarvalhoEMF, Gomes YM, Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Latente na Artrite Reumatóide . *Rev Bras Reumatol,* 2007; 47(6): 424-30.
41. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH: Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(suppl2):ii13-6.
42. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2793-806.

43. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC: Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(4):626-30.
44. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11):1114-23.
45. Furst, D E , Keystone E C, Braun J, Breedveld F C, Burmester G R, De Benedetti F, Dörner T, et al, Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: (Suppl 1):i2–i36.
46. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L: Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Embrex) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1195-8.
47. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF: Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Embrex): Data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(suppl1):260.
48. Trebble TM, Wootton SA, May A, Erlewyn-Lajeunesse MD, Chakraborty A, Mullee MA et al. Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:376–82.
49. Pablo MA, Puertollano MA, Cienfuegos GA. Biological and clinical significance of lipids as modulators of immune system functions. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(5):945-50.
50. Oh R., Practical applications of fish oil (w3 fatty acids) in primary care. Review *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(1):28-36.
51. Maclean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Issa A, Khanna P, Lim YW, et al. Effects of Omega3 fatty acids on cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; (113):1-4.

Sandra Trevisan Beck

Endereço para correspondência— Campus universitário - UFSM - Camobi. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Prédio 26, 2º Andar, sala 1205. 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

E-mail: sbeck@ig.com.br

Recebido em 25 de fevereiro de 2011.

Aceito em 04 de julho de 2011.