

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Kathelin Cristina Cavalcante da Cruz

**COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DROGAS
IMUNOBIOLOGICAS E DROGAS INIBIDORAS DA VIA JANUS
QUINASE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

São Paulo
2019

Kathelin Cristina Cavalcante da Cruz

**COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DROGAS
IMUNOBIOLOGICAS E DROGAS INIBIDORAS DA VIA JANUS
QUINASE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof.Dra Danila Torres Leite, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Kathelin Cristina Cavalcante da Cruz

**COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DROGAS
IMUNOBIOLOGÍCAS E DROGAS INIBIDORAS DA VIA JANUS QUINASE NO
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

São Paulo, 18 de novembro de 2019

Profa. Dra. Danila Torres

Prof. Me Ronaldo Luis da Silva

Profa. Me Flavia Thomazotti Claro

**São Paulo
2019**

CRUZ, Kathelin. **COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DROGAS IMUNOBIOLOGICAS E DROGAS INIBIDORAS DA VIA JANUS QUINASE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**. 2019. 50f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, caracterizada por inflamação articular persistente que leva a danos na cartilagem e nos ossos, podendo evoluir para complicações sistêmicas. A progressão da doença pode levar à perda de funcionalidade do membro, redução da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade. O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. O tratamento farmacoterápico do paciente acometido pela AR visa a prevenção e controle da lesão articular, da perda de função e a diminuição da dor, para assim maximizar a qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma o tratamento medicamentoso da AR fundamenta-se no uso de um arsenal terapêutico amplo, que envolve desde o uso de anti-inflamatórios não esteroidais até as drogas modificadoras do curso da doença alvo-específicas. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo descrever e comparar a eficácia e segurança das drogas de última geração utilizadas no tratamento da artrite reumatoide.

Palavras chave: Artrite Reumatoide, Fisiopatogênese da Artrite Reumatoide, Doença Autoimune, Via Janus Quinase, Processo inflamatório, Antiinflamatórios, DMARD sintético convencional, DMARD sintético direcionado, DMARD biológico, Mecanismo de ação, Tofacitinibe, Anti-TNF.

CRUZ, Kathelin. **COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DROGAS IMUNOBOLÓGICAS E DROGAS INIBIDORAS DA VIA JANUS QUINASE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**. 2019. 50f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by persistent joint inflammation that causes cartilage and bone damage and may progress to systemic complications. The progression of the disease may cause loss of limb functionality, reduced quality of life and increased morbidity and mortality. The diagnosis of RA is based on clinical findings and complementary exams. The diagnosis of RA is based on clinical findings and complementary exams. The pharmacological treatment of the patient affected by the RA aims to prevent and control joint injuries, loss of function and loss of pain, to maximize the quality of life of these patients. Thus, drug treatment of RA is not used in a broad therapeutic arsenal, ranging from the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to disease-modifying antirheumatic drugs. Therefore, the present study aims to describe and compare the efficacy and safety of the latest generation drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis, Autoimmune Disease, Via Janus Kinase, Inflammatory Process, Anti-inflammatories, Conventional Synthetic DMARD, Targeted Synthetic DMARD, Biological DMARD, Mechanism of Action, Tofacitinib

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação sugestiva de artrite reumatoide em imagens do século XVII e século XXI	12
Figura 2 – Início do processo inflamatório da Artrite Reumatoide	17
Figura 3 - Ciclo de perpetuação da resposta inflamatória na Artrite Reumatoide	19
Figura 4 - Fatores que contribuem na patogênese da Artrite Reumatoide	21
Figura 5 - Sinalização da via JAK/STAT	23
Figura 6 - As interleucinas se ligam aos receptores da via Janus Quinase e ativam sinalizações intracelular causando diferentes respostas finais	24
Figura 7 - Deformação nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas	26
Figura 8 - Mecanismo de ação dos Glicocorticóides e dos AINEs	35
Figura 9 - Atuação de Leflunomida e do Metrotexato no ciclo celular das purinas e pirimidinas	38
Figura 10 - Resumo do mecanismo de ação dos DMARDs biológicos e DMARD sintético direcionado.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação da AR.....	30
Quadro 2 - Escores utilizados para avaliação da atividade da doença	32

LISTA DE SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
ACPA	Anticorpos Anti Proteínas Citrulinadas
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
	Enzima 5-aminoimidazol-4-carboxamida-
AICAR	ribonucleotídeo transformilase
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
ANTI- CCP	
Anti-TNF	Anti Fator de necrose tumoral alfa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatoide
ATP	Adenosina Trisfosfato
CDAI	Índice de Atividade de Doença de Crohn
CÉLULA	
NK	Célula Natural Killer
COX-1	Ciclooxigenase 1
COX-2	Ciclooxigenase 2
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Droga Modificadora do curso da doença
EULAR	European League Against Rheumatism
Fc	Região do fragmento cristalizável
FDA	Food and Drug Administration
FR	Fator Reumatóide
HAQ	Health Assessment Questionnaire,
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
JAK	Via Janus Quinase
LFN	Leflunomida
LPS	Lipopolissacarídeo
LPX	Lipooxigenase
MAPK	Via Proteína Quinase Ativada por mitógeno
MTX	Metrotexato
NF- KAPPA B	
PCR	Proteína C reativa
RANK	Receptor do ativador do fator nuclear kappa B Receptor do ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	ligante
SDAI	Simplified Disease Activity Index
STAT	
SYK	Via Baço Tirosina Quinase
TLR	Toll like reception
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF- ALFA	Fator de Necrose Tumoral Alfa

TYK 2

VHS

Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 DESENVOLVIMENTO	16
4.1 Artrite Reumatoide	16
4.1.1 Fisiopatogênese da Artrite reumatoide	16
4.2 Causas da Artrite Reumatoide	19
4.3 Rede de citocinas e sinalização celular na Artrite Reumatoide.....	21
4.4 Diagnóstico	26
4.5 Classificação.....	29
4.6 Farmacoterapia	34
5 DISCUSSÃO	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
RERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

Um jovem médico, em 1800 na França, chamado Augustin Jacob Landré – Beauvais, define pela primeira vez a sintomatologia da patologia que atualmente é conhecida como artrite reumatoide (AR). Na sua dissertação, descreve detalhadamente a condição clínica de um grupo de pacientes que apresentam dor e edema articular, dificuldades no movimento e uma deformação progressiva nas articulações (ENTEZAMI, 2012).

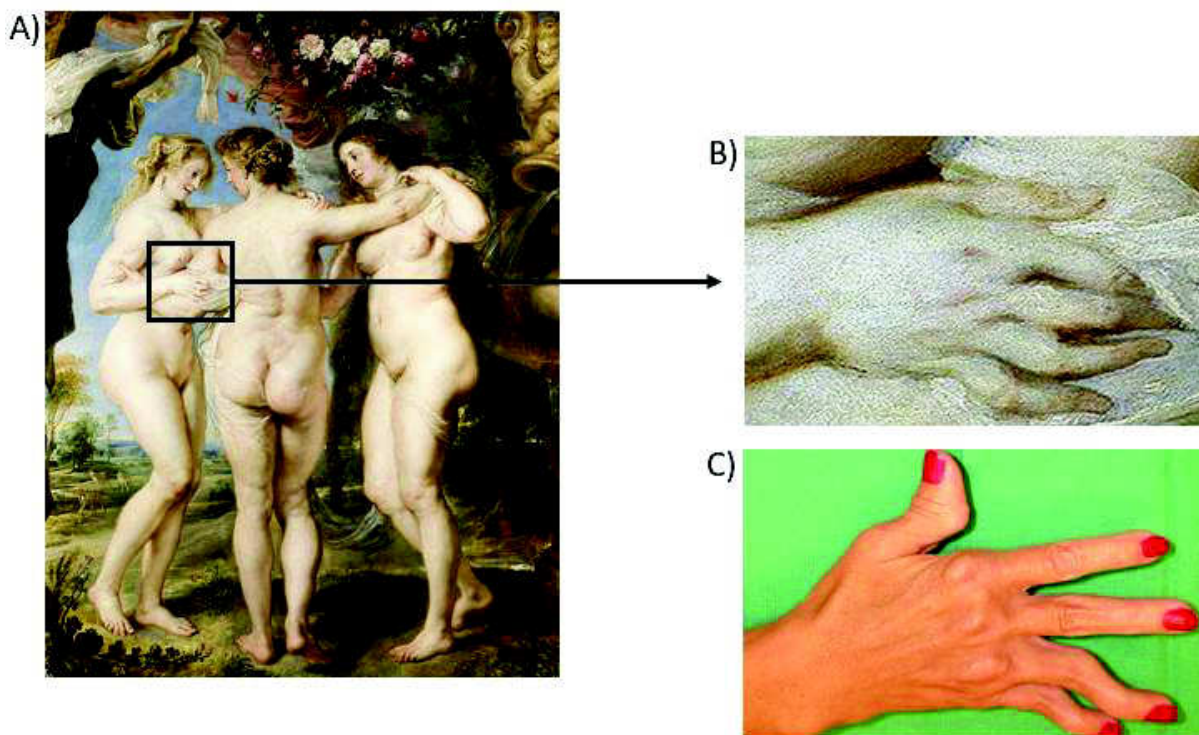
Após análise deste quadro clínico, concluiu tratar-se de uma condição que difere da “gota comum”, e dá-lhe o nome de “gota asténica primitiva”. Também descreve as diferenças entre ambas as doenças, salientando a incidência da gota comum majoritariamente nos homens, enquanto que a gota asténica primitiva ocorre predominante nas mulheres, e aconselha alguns cuidados terapêuticos que eram utilizados na época (BEAUVAIS, 2001).

O médico Alfred Garrod, escreveu em 1859 o *Treatise on Nature of Gout and Rheumatic Gout* onde observa vestígios de ácido úrico nas amostras de sangue de pacientes com gota comum, estando estes vestígios ausentes nas amostras de sangue de pacientes padecendo de outras doenças reumáticas. É então que se distingue também a gota asténica primitiva da gota comum, afirmando tratar-se de duas doenças com etiologia distintas (APPELBOOM, 2005).

Archibald Garrod, filho de Alfred Garrod, escreve em 1890 “*Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*” onde emprega pela primeira vez o termo artrite reumatoide. Foi também nesta mesma obra que Garrod descreve ossadas com o que afirma serem deformações provocadas pela AR. As deformações foram encontradas em vítimas de Pompeia, em cemitérios na Pomerânia e em Roma, e também em esqueletos humanos egípcios. É assim que nasce a teoria de que a AR pode ser uma doença ancestral e não uma doença da era moderna (ENTEZAMI, 2012).

Esta teoria também é apoiada por algumas peças de arte, como por exemplo, na pintura de Peter Paul Rubens, um pintor do realismo do século XVII. Rubens retrata em “*The Three Graces*” (Figura 1) três mulheres desnudas, sendo que é de passível observação, deformações semelhantes às atualmente consideradas sugestivas de AR na mão da mulher retratada à esquerda (ROGERS; WATT; DIEPPE, 1985).

Figura 1 – Comparação sugestiva de artrite reumatoide em imagens do século XVII e século XXI



Fonte: Modificado de (APPELBOOM, 2005)

Nota: Em A). Quadro "The Three Graces", de Peter Paul Rubens. Pode-se comparar as alterações semelhantes de B). ilustrada no século XVII com as de C). que é a mão de uma paciente com artrite reumatoide em 2005.

Já no século XX, o médico americano Charles Scott analisou os esqueletos descritos por Garrod, e concluiu que as deformações ósseas são consequências de osteoartrite, espondilite anquilosante e de gota, não havendo nenhuma evidência de tratar-se de artrite reumatoide, reafirmando que a AR corresponde a uma patologia da era moderna. Começou assim o debate que permanece até à atualidade e que pretende dar resposta à grande questão que é se a artrite reumatoide é uma doença ancestral ou uma doença da era moderna (APPELBOOM, 2005).

Devido a uma etiologia, um tanto ou quanto incerta, houve a necessidade de definir quem era portador da doença e quem não era, sendo que foi em 1956 que o comité da Associação Americana de Reumatologia propôs critérios para a definição da doença (BEAUVAIS, 2001).

A artrite reumatoide (AR). é uma doença crônica, progressiva, inflamatória, autoimune, caracterizada por sinovite inflamatória, poliartrite periférica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem, onde há produção de autoanticorpos contra a membrana sinovial das cartilagens sinoviais, trazendo impacto significativo sobre a capacidade funcional do membro e qualidade de vida dos afetados. Atinge duas vezes mais as mulheres do que os homens e sua incidência aumenta com a idade (KLARESKOG, 2018).

Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos a partir do início da doença, representando um significativo impacto econômico e social (PCDT, 2017).

Como muitas doenças autoimunes, a etiologia da AR é multifatorial, os quais podem ocorrer pela predisposição genética, exposição a fatores ambientais e possivelmente infecções. A causa mais importante é a tendência genética, e acredita-se que alguns genes possam interagir com os outros fatores causais da doença (TOBON, 2009). As influências ambientais no desenvolvimento da AR ainda não são completamente entendidas, mas podem incluir infecções virais e bacterianas. Alguns dos agentes infecciosos que foram associados com a AR, embora de forma inconsistente são o Epstein-Barr vírus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, retrovírus e parvovírus (GOEDLNER, 2011).

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico (CONITEC, 2018).

Os principais objetivos 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 (PCDT, 2017).

No presente trabalho foi realizado um estudo bibliográfico do quadro clínico do paciente com AR, da etiologia da doença e de sua patogênese. Em seguida, foram elucidadas as estratégias terapêuticas utilizadas para o tratamento, tendo como foco específico a abordagem da molécula inibidora da Via Janus quinase em comparação com as drogas imunobiológicas empregadas até então.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar a eficácia e segurança entre drogas imunobiológicas e inibidoras da via Janus Quinase no tratamento da artrite reumatoide.

2.2 Objetivos específicos

- I. Descrever a fisiopatologia da artrite reumatoide;
- II. Discorrer sobre as opções farmacoterapias disponíveis para o tratamento da artrite reumatoide;
- III. Comparar a eficácia e segurança no uso das drogas imunobiológicas e drogas inibidoras da via Janus Quinase no tratamento da artrite reumatoide.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária realizada através do acesso aos bancos de dados Pubmed, Medline, Google Acadêmico e a revista eletrônica Scielo. Os artigos foram publicados entre 2009 a 2019, em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Adicionalmente foram realizadas pesquisas bibliográficas em livros da Biblioteca Padre Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo.

4 DESENVOLVIMENTO

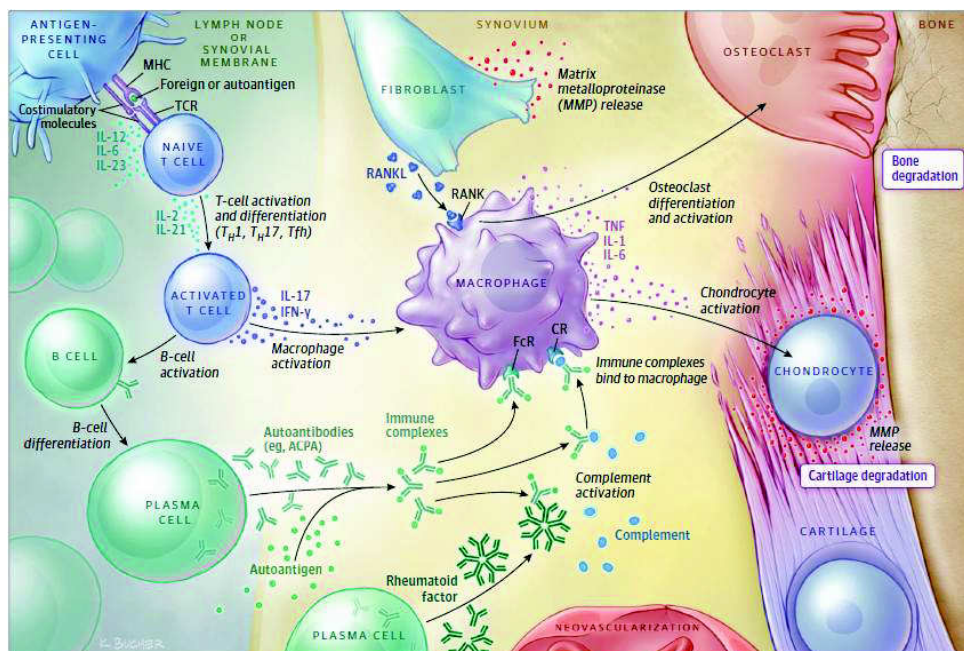
4.1 Artrite Reumatoide

4.1.1 Fisiopatogênese da Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma desordem autoimune inflamatória crônica caracterizada por uma inflamação articular persistente que leva a danos na cartilagem e nos ossos, incapacidade e eventualmente complicações sistêmicas. A progressão da doença pode levar à perda de funcionalidade, redução da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade (CALABRESI; PETRELLI; BONIFACIO, 2018).

A patogênese da AR é o resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, tendo como início a ativação do sistema imunológico que causa a quebra da tolerância imunológica. Um dos principais fatores ocorre pela apresentação de auto antígenos que leva a ativação de células T e B e a produção contínua de citocinas inflamatórias. Essa desregulação do sistema imunológico culmina na inflamação crônica, levando à destruição progressiva das articulações (CALABRESI; PETRELLI; BONIFACIO, 2018). A figura 2 ilustra o início do processo inflamatório crônico da AR a partir da apresentação de antígeno à célula T naive, como pode ser visto no campo superior esquerdo da imagem. A partir de então, a célula T naive é ativada e ativa macrófagos e linfócitos B. Os macrófagos sinalizam para produção de citocinas pró-inflamatórias que sinalizam ativação de mais linfócitos, com a formação de autoanticorpos, orquestrando todo o processo inflamatório (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

Figura 2 – Início do processo inflamatório da Artrite Reumatoide



Fonte: (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

A sinóvia na artrite reumatoide contém abundantes células dendríticas mieloides e plasmocitoides que expressam citocinas (interleucina-12, 15, 18 e 23), moléculas HLA de classe II, e moléculas coestimulatórias que são necessárias para a ativação de células T e para a apresentação de antígenos (MCINNES; SCHETT, 2011).

Quando um peptídeo estranho, como um peptídeo bacteriano ou viral que reage de forma cruzada com um auto antígeno é apresentado por uma célula apresentadora de antígeno através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II para uma célula T naíve, essa célula T se torna ativada e se diferencia em uma célula auxiliar folicular TH1, TH17 ou T (Th), liberando citocinas que podem ativar macrófagos e auxiliar as células B para que essas passem a produzir autoanticorpos contra o auto antígeno (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

Os autoanticorpos ligam-se aos respectivos auto antígenos, formando complexos imunes na sinóvia. Esses complexos estimulam outras células B a secretarem anticorpos anti-IgG, e a aumentarem a expressão de RANKL. Além disso, macrófagos e células dendríticas interagem com o complexo imune, apresentando os epítomos antigênicos para mais linfócitos T, causando maior secreção de

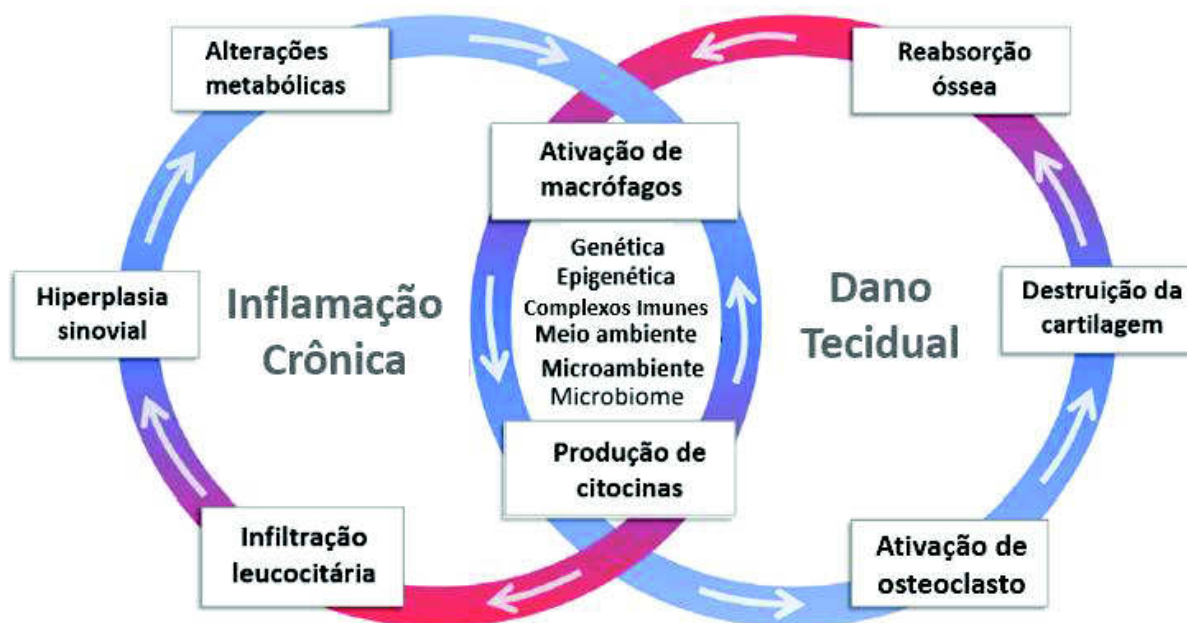
citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores da inflamação, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina (IL) (WALLACH, 2015).

Os linfócitos T ativados pelas células dendríticas, por exemplo, podem expressar o receptor ativador do fator nuclear kappa B ligante (RANKL), e interagir com o RANK dos pré-osteoclastos, induzindo estes a se diferenciarem em osteoclastos maduros que reabsorvem tecido ósseo na junção entre cartilagem e osso próximo a membrana sinovial. Este processo é mais intenso quando na presença de citocinas pró-inflamatórias, como o IL-6 e TNF- α , que também ativam os condrócitos a secretarem enzimas que degradam a cartilagem (ALETAHA; SMOLEN, 2018). A erosão óssea e expansão da membrana sinovial, conhecida como pannus, ocorre rapidamente (afetando 80% dos pacientes dentro de 1 ano após o diagnóstico). e está associada com inflamação prolongada e aumentada (MCINNES; SCHETT, 2011).

Somando-se a isso, os linfócitos T ativados secretam IL-7 e (IFN- γ) que estimula a ativação de macrófagos que secretam mais citocinas pró-inflamatórias, (TNF- α e interleucina-1, 6, 12, 15, 18 e 23), produzem prostanoídes e enzimas que degradam a matriz, causando intensa fagocitose, realizando a apresentação de antígenos, induzindo a inflamação crônica da artrite reumatoide (NAM et al., 2017). Uma variedade de células efetoras inatas, incluindo macrófagos, mastócitos e células natural killer (NK) são encontradas na membrana sinovial, enquanto os linfócitos residem principalmente no líquido sinovial. (MCINNES; SCHETT, 2011).

Essas alterações do microambiente, combinado com profunda reorganização da arquitetura sinovial, somando-se a ativação local de fibroblastos, linfócitos e células apresentadoras de antígenos permitem o acúmulo de tecido inflamatório sinovial na artrite reumatoide (Figura 3). Esses eventos moleculares e celulares resultam na expressão da doença (TAN; SMOLEN, 2016).

Figura 3 - Ciclo de perpetuação da resposta inflamatória na Artrite Reumatoide



Fonte: Adaptado de (SIOUTI; ANDREAKOS, 2019).

4.2 Causas da Artrite Reumatoide

Os mecanismos que conduzem a AR ainda permanecem desconhecidos, mas sabe-se que há uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Assim, uma história familiar positiva para AR aumenta o risco de desenvolvimento de três a cinco vezes, o que indica um forte componente genético para este processo (SIOUTI; ANDREAKOS, 2019).

A susceptibilidade genética de AR é particularmente evidente no caso do epítipo de HLA-DR, especialmente o HLA-DRB4 que é chamado de “o epítipo da susceptibilidade”. Este está presente em 70% dos pacientes com AR e também está associado com uma doença mais severa. Estudos de associação genômica revelaram que mais do que uma centena de outros loci genéticos para além de HLA-DRB estão ligados ao risco para o desenvolvimento da AR. A maioria das quais estão implicadas em vias co-estimuladoras (CD28, CD40), na sinalização de citocinas, de linfócitos e ativação da resposta imune inata (VIATTE et al., 2016). Há estudos que mostram que a concordância da doença para irmãos monozigóticos é relativamente baixa (15 - 30%), enfatizando a importância de mudanças epigenéticas associadas com o ambiente na manifestação da AR. Embora esta seja

uma área mais recente da pesquisa, uma variedade de mudanças epigenéticas já têm sido implicados na AR, incluindo a metilação do DNA, modificação nas histonas e expressão de microRNA (HAMMAKER; FIRESTEIN, 2018).

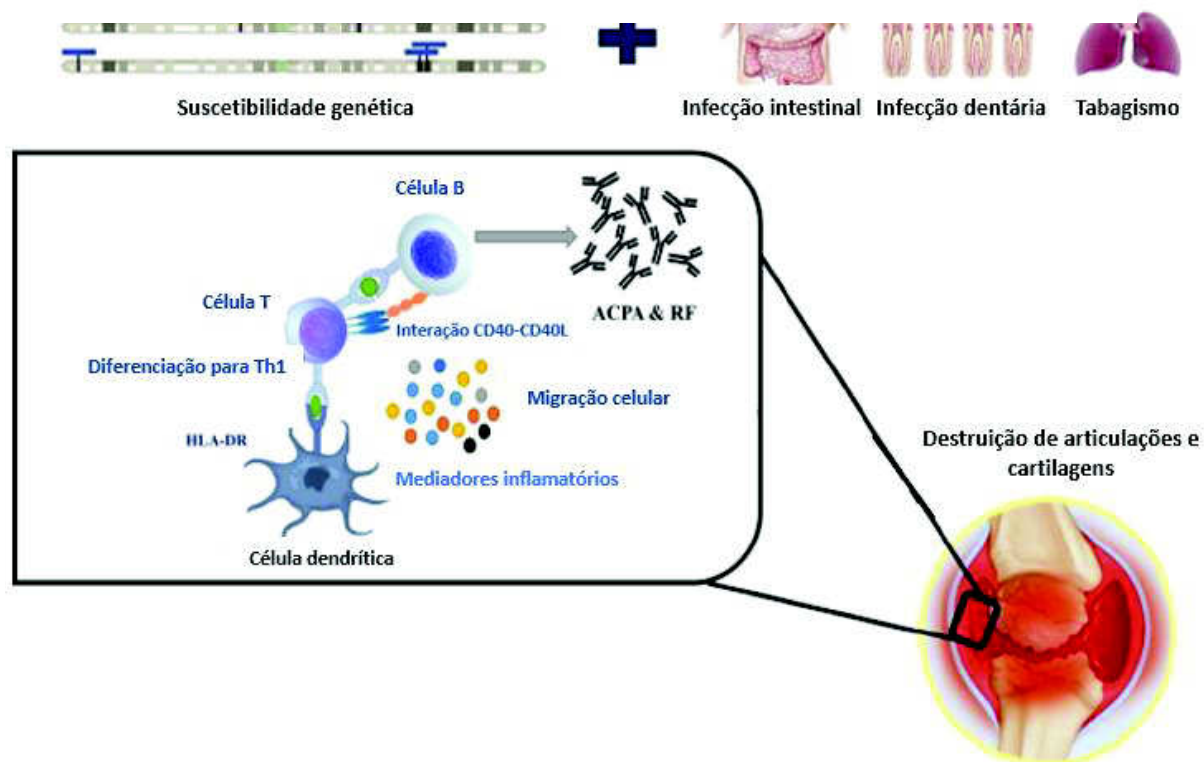
Modificações pós-traducionais de proteínas como a citrulinização de arginina pode contribuir para a quebra da tolerância imunológica através da criação de neoepítomos de várias proteínas autólogas (por exemplo, colágeno, vimentina, fibrinogênio)., resultando na formação de autoanticorpos contra auto antígenos (por exemplo, anticorpos peptídeos anticitrulinados ACPAs), anticorpos para IgG (fator reumatoide FR) e antígenos nucleares (KARAMI et al., 2019).

Fatores de risco ambientais para AR são tabagismo, periodontite e algumas características da microbiota do intestino. Há novos dados que sugerem que as bactérias podem translocar-se do intestino para os tecidos, causando inflamação e autoimunidade por conta de mimetismo molecular (SAADATI; MOOSAVI, 2018).

Já se encontra bem estabelecida a relação entre o uso de cigarro e a maior suscetibilidade ao desenvolvimento da AR em pacientes HLA positivos. Há estudos que demonstram que em pacientes portadores do HLA, o cigarro acelera as reações de citrulinização em proteínas pulmonares, o que dispara a produção de autoanticorpos. (GOEDLNER, 2011).

Na figura 4 pode-se observar a interação da susceptibilidade genética com o a exposição de agentes que levam a formação de autoanticorpos, como o anti-ACPA e Fator Reumatoide (FR) (KARAMI et al., 2019).

Figura 4 - Fatores que contribuem na patogênese da Artrite Reumatoide



Fonte: Modificado de (KARAMI et al., 2019).

Os autoanticorpos se desenvolvem antes dos sinais e sintomas ocorrerem. Esta fase é denominada “pré-AR” e pode durar entre menos de 1 e mais de 10 anos. O período de tempo antes do aparecimento dos sintomas está relacionado ao perfil de autoanticorpos (VIATTE et al., 2016).

4.3 Rede de citocinas e sinalização celular na Artrite Reumatoide

Os avanços na compreensão da AR revelaram a importância das redes de citocinas e de determinadas vias de sinalização que agem como pontos centrais dentro dessas redes. Um grande número de citocinas pró-inflamatórias está envolvido na patogênese da AR (BOLAND, 2014).

As citocinas são fatores solúveis com importantes funções em inúmeras respostas biológicas, em particular, elas servem como uma ferramenta de comunicação intracelular do sistema imunológico, ajudando a moldar a resposta imune. Podem ser amplamente definidas como moléculas sintetizadas por uma célula para agir sobre outras células (KOTYLA, 2018).Z

Porém, quando essas moléculas são produzidas em quantidades anormais, a homeostase do sistema imunológico é alterada e várias patologias ocorrem (O'SHEA et al., 2015). Os distúrbios autoimunes são um exemplo clássico de patologias causadas pela alteração da síntese de citocinas pró-inflamatórias na condução dessas doenças (ROSKOSKI, 2016).

Uma rede de interações foi proposta para explicar a influência das citocinas na complexidade das respostas inflamatórias, principalmente na artrite reumatoide. As citocinas produzidas por células dendríticas, células T e B e macrófagos ativados desempenham um papel crítico na regulação da resposta inflamatória. A interleucina 1 (IL-1), por exemplo, é uma citocina expressa por macrófagos e células B e podem estar relacionadas com o aumento da liberação de prostaglandinas, óxido nítrico e ativação dos osteoclastos. Já a interleucina 6 (IL-6) é expressa também por macrófagos, células T e B e contribuem para intensificar a proliferação de células B e a produção de anticorpos, e aumenta a citotoxicidade e diferenciação de células T. O TNF que é bastante citado na patogênese da AR e é expresso por macrófagos, células T e B, células natural killer (NK), mastócitos e osteoblastos. Esse mediador é responsável pela ativação de mais macrófagos, liberação de prostaglandinas, aumento da expressão de células de adesão endoteliais e aumento de fibroblastos. (YAMAOKA; TANAKA, 2013).

As citocinas se ligam a receptores específicos para ativar uma série de vias intracelulares. Elas podem utilizar vários tipos diferentes de receptores para desencadear a sinalização intracelular. A sinalização ocorre por diferentes meios de transdução de sinal intracelular, uma vez ligada aos respectivos receptores, ocorre a polimerização destes, permitindo a autoativação ou o recrutamento de parceiros de ligação, dando início a cascata de eventos de sinalização (SONOMOTO, 2014).

A via Janus quinase (JAK), a via proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), a via baço tirosina quinase (SYK), a via Fator de cadeia leve Kappa potenciador de células ativadas B(NF-kB) são vias usadas por citocinas para iniciar a transdução de sinal (ROSKOSKI, 2016).

A via JAK é usada por diversas citocinas envolvidas nas respostas inflamatórias da AR (RAYCHAUDHURI, 2017).

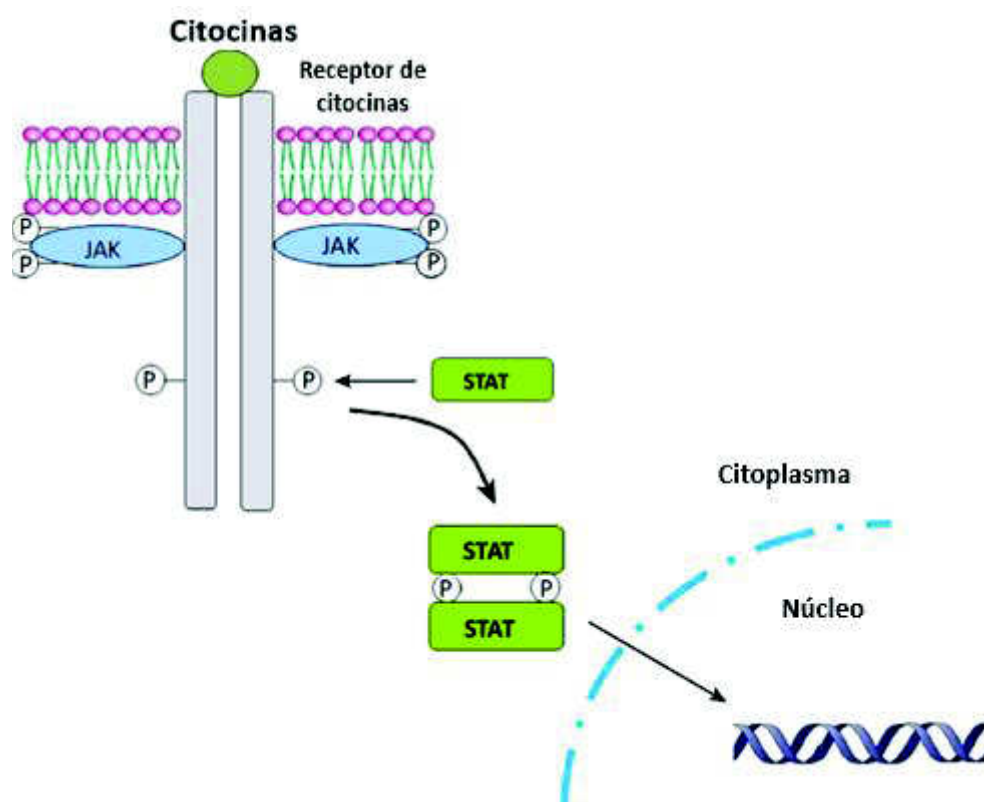
A Janus Quinase é uma família de tirosina quinase intracelular, composta por quatro moléculas, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que são especificamente associadas

com a transcrição de diferentes tipos de citocinas, causando alteração no metabolismo e função celular (ROSKOSKI, 2016).

A capacidade das JAKs transmitirem sinais para a transcrição de citocinas tem um papel fundamental na função adequada do sistema imunológico inato e adaptativo, mas também tem grande participação na instalação e perpetuação de processos fisiopatológicos, como por exemplo as doenças autoimunes (BOLAND, 2014).

Como ilustrado na figura 5, a ligação da citocina ao receptor da via JAK leva a polimerização do receptor e autofosforilação de JAKs associadas. As JAKs ativadas fosforilam as proteínas de ligação de estão associadas intracelularmente aos receptores JAKs, as STATs. Quando as STATs são fosforiladas, formam-se dímeros de STATs que se movem para o núcleo, onde irão regular a transcrição de genes específicos para síntese de citocinas (RAYCHAUDHURI, 2017).

Figura 5 - Sinalização da via JAK/STAT



Fonte: (ROSKOSKI, 2016).

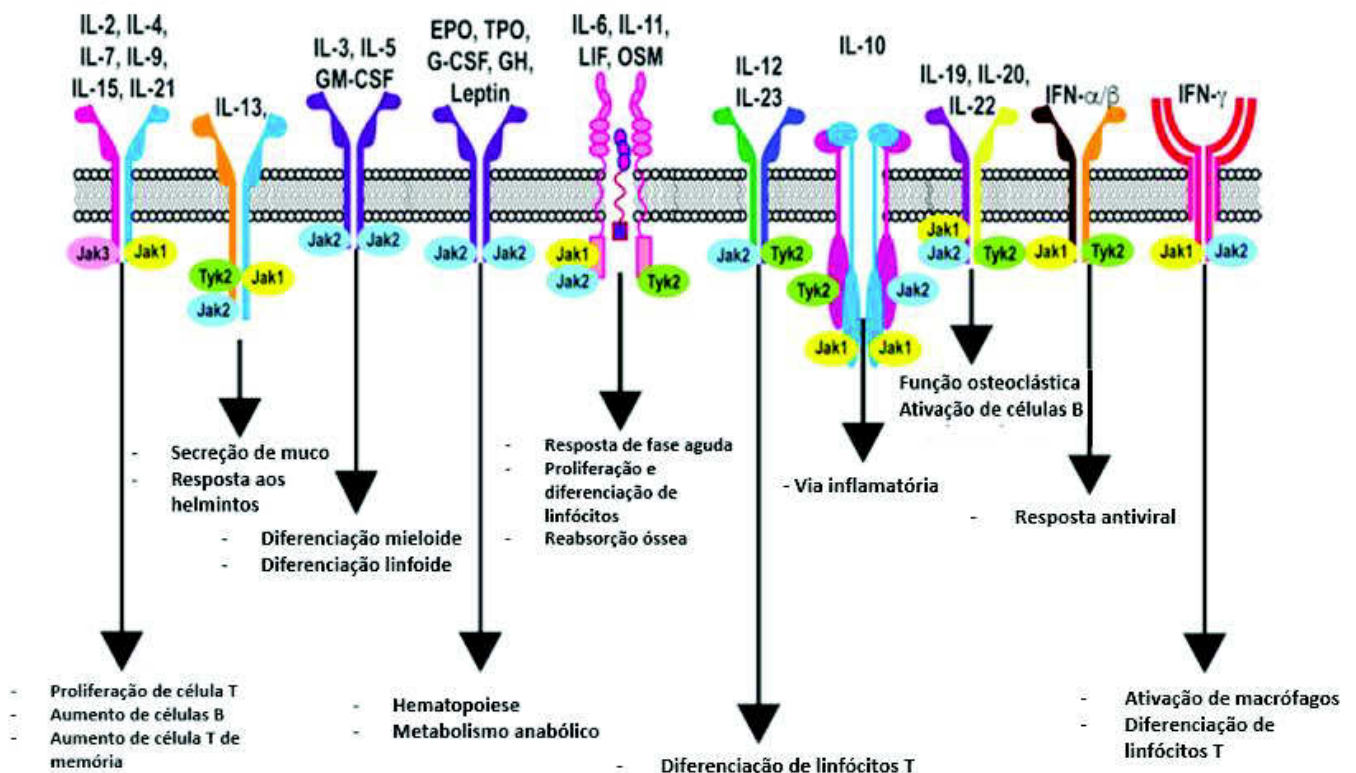
Dependendo do tipo de citocinas que ativam as JAKs, haverá sinais para tipos de citocinas específicas, por exemplo, o conjunto de citocinas que levam a ativação

de JAK1/JAK3, como IL-2 e IL-4, fazem com que ocorra transcrição de genes que sintetizam interleucinas específicas que sinalizam maior crescimento e maturação de células linfóides, aumento da diferenciação e proliferação de células T e NK, e a troca de classe das células B. Já se um outro conjunto de citocinas, como IL-12 e IL-23 ativarem o par JAK2/JAK2, o resultado final, após a cascata de sinalização intracelular será a síntese de citocinas que participam da eritropoiese, mielopoiese e aumento da produção de plaquetas (KOTYLA, 2018).

O processo inflamatório da AR pode ser estimulado por uma superativação das vias JAK, resultando em superprodução de novos mediadores pró inflamatórios, aumentando o recrutamento e ativação de células imunológicas. No caso da AR, o mais provável é que o padrão de citocinas que induzem a perpetuação da resposta inflamatória crônica são àquelas que ativam o par JAK1/JAK3 (OSHEA et al., 2015).

A figura 6 ilustra a sinalização formada a partir da ativação da família Janus Quinase a partir da ligação de citocinas e seus efeitos sobre diferentes linhagens celulares (KOTYLA, 2018).

Figura 6 - As interleucinas se ligam aos receptores da via Janus Quinase e ativam sinalizações intracelular causando diferentes respostas finais



Fonte: Adaptado de (KOTYLA, 2018).

4.4 Diagnóstico

A Artrite reumatoide é uma doença simétrica poliarticular que envolve múltiplas articulações bilateralmente. As primeiras articulações a manifestarem sintomas são as metacarpofalângicas, as interfalângicas proximais e articulações dos punhos (Figura 7). Enquanto que o quadril e os tornozelos raramente são afetados precocemente no curso da artrite reumatoide (WOUDE; MIL, 2018).

Figura 7 - Deformação nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas



Fonte: (CRAWFORD; HARRIS, 2015).

Mal-estar e fadiga podem manifestar-se antes dos sintomas articulares por conta da sinalização de citocinas, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (TNF). Um outro sintoma muito sensível e importante para o diagnóstico é a rigidez matinal que pode ser gerado por um aumento do fluído extracelular dentro e ao redor da articulação. A pele geralmente não fica vermelha porque são os vasos sinoviais e não os vasos superficiais que ficam dilatados (CRAWFORD; HARRIS, 2015)

Devido a uma variedade de sintomas que podem estar presentes, especialmente no estágio inicial da doença, e como nenhum sintoma ou sinal único é específico para AR, o diagnóstico é baseado em uma combinação de sinais e sintomas. Um diagnóstico de AR requer uma combinação de hipóteses e descobertas físicas juntamente com os resultados dos testes de laboratório, e por este motivo uma história médica completa é essencial. Durante o exame físico, é indispensável a verificação de anormalidades na articulação bilateral/simétrica, dor, edema, movimento articular limitado, presença de nódulos reumatoides e sinais de doença extra articular (WOUDE; MIL, 2018).

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais da AR estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, fator reumatoide (FR) ou anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) em títulos elevados, níveis elevados de proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença e presença precoce de erosões na evolução da doença (AJEGANOVA et al., 2016).

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) são os marcadores inflamatórios mais comumente avaliados para corroborar o diagnóstico de AR. Os níveis normais para VHS são <30 mm/hora e para PCR são <0,7 mg/dL. O fator reumatoide (FR) é um autoanticorpo que está presente em 70%-80% dos pacientes, mas não é específico para AR, seus títulos normais são ≤45 UI/mL. E por fim, o anticorpo anti-proteína citrulinada (ACPA) está presente em 80%-90% dos pacientes, e seus títulos normais são <80 UI/mL (TAN; SMOLEN, 2016).

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR e detecção de anticorpos contra anti-CCP têm importância diagnóstica e prognóstica. A dosagem de anti-CCP não é um exame obrigatório, mas pode auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, geralmente sendo reservado para casos em que o FR seja negativo (WOUDE; MIL, 2018).

Os exames de imagem são complementares ao diagnóstico e monitoramento da atividade da AR. Radiografias têm baixo custo e são acessíveis, com razoável nível de reprodutibilidade. Além disso, existem métodos de avaliação e pontuação de alterações radiográficas que permitem avaliações longitudinais. As desvantagens das radiografias são radiação ionizante e falta de sensibilidade para identificar inflamação de partes moles e alterações ósseas iniciais da AR (HEIMANS, 2014).

A ressonância magnética é mais sensível que o exame clínico e a radiografia para detectar alterações inflamatórias e destruição articular nas fases iniciais da AR, contribui para a avaliação de todas as estruturas envolvidas na AR (membrana e líquido sinovial, cartilagem, osso, ligamentos, tendões e suas bainhas). No entanto, seu custo é alto, envolve grande quantidade de tempo e algumas vezes não é tolerada pelos pacientes (HEIMANS, 2014).

O ultrassom apresenta excelente resolução para tecidos moles, permitindo delineamento das alterações inflamatórias e estruturais da AR. O Doppler permite avaliar em tempo real a neovascularização das articulações que apresentam correlação com alterações histopatológicas (AJEGANOVA et al., 2016).

Portanto, o diagnóstico da AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares. É extremamente importante considerar o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos (quando disponível), a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem (CONITEC, 2018).

4.5 Classificação

A AR pode ser classificada quanto a sua atividade de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A avaliação da atividade da doença é fundamental uma vez que direciona o manejo do tratamento. A atividade da doença é classificada em quatro níveis: alta, moderada, leve e remissão. O objetivo terapêutico é atingir o nível leve de atividade (SIOUTI; ANDREAKOS, 2019).

Não existem critérios diagnósticos precisos e exclusivos para AR, então foram desenvolvidas ferramentas a fim de proporcionar uma medida objetiva da atividade da doença. Esses índices podem ser aplicados tanto em contextos clínicos como em pesquisas e também podem ser utilizados na prática clínica. Os índices da AR são avaliações que combinam vários resultados dentro de uma única pontuação e podem incluir uma ampla variedade de parâmetros, tais como contagens de articulações dolorosas e edemaciadas, valores laboratoriais e mensurações subjetivas, tais como a avaliação da atividade da doença pelo paciente (ALETAHA; SMOLEN, 2011).

O American College of Rheumatology (ACR), em colaboração com a European League Against Rheumatism (Liga Europeia Contra o Reumatismo - EULAR), estabeleceu alguns critérios para a classificação da AR. Os primeiros critérios foram determinados em 1987, mas em 2010 houve a necessidade de revisão considerando a importância do diagnóstico precoce no curso da AR (CHATZIDIONYSIOU et al., 2017).

Os critérios do ACR/EULAR de 2010 se baseiam em um sistema de pontuação através de um escore de soma direta (Quadro 1). As manifestações são divididas em quatro domínios: envolvimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. A contagem de articulações acometidas pode utilizar métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética), em caso de dúvida. Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente como tendo AR. Cabe ressaltar que os novos critérios 2010 não são diagnósticos, e sim classificatórios, foi desenvolvido com o objetivo de definir populações homogêneas para finalidade de estudo, contudo podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico na clínica (CONITEC, 2018).

Pacientes com doença erosiva típica de AR e pacientes com doença de longa duração, mesmo inativa (com ou sem tratamento) que possuem história compatível

com preenchimento prévio dos critérios do ACR devem ser classificados como tendo AR. Embora pacientes com uma pontuação <6/10 articulações não possam ser classificados com AR, eles devem ser reavaliados e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo (COCK, D 2014).

Quadro 1 - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação da AR

Envolvimento articular	Pontuação
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)	
FR e anti-CCP	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)	
VHS e PCR NORMAIS	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas <6 semanas	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

Fonte: (COCK, D 2014).

Um outro índice para medida de atividade da AR, utilizado como apoio na prática clínica para auxílio no diagnóstico, chamado Disease Activity Score (DAS), que leva em consideração o número de juntas dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e avaliação global de saúde ou da atividade da doença feita pelo paciente. Esse DAS usa o índice articular de Ritchie (26 regiões articulares) para avaliar o número de juntas dolorosas e 44 articulações para avaliar juntas edemaciadas. O DAS28 proposto, posteriormente, passou a usar somente 28 articulações para contagem das juntas edemaciadas e dolorosas e permitiu o uso

opcional da Proteína C Reativa (PCR) como marcador inflamatório em vez da VHS. No entanto, esse índice requer uma fórmula complexa que inclui raiz quadrada de logaritmo neperiano e necessita de um instrumento tecnológico para seu cálculo (MEDEIROSA, 2015).

Por esse motivo, índices mais simples foram, posteriormente, propostos: Simplified Disease Activity Index (SDAI) e Clinical Disease Activity Index (CDAI) (MEDEIROSA, 2015).

O SDAI é uma medida cujo resultado é a soma simples do número de juntas dolorosas (28 articulações), do número de juntas edemaciadas (28 articulações), da avaliação da atividade da doença feita pelo paciente numa escala visual analógica de 0 a 10 cm, da avaliação da atividade da doença feita pelo médico (0-10 cm) e da PCR (mg/dL). Enquanto que o cálculo do CDAI é mais simples porque o somatório não leva em consideração a PCR, apenas as quatro primeiras medidas (SMOLEN, 2003).

Embora os índices mostrem boa correlação entre si, o DAS28 é o índice mais validado para medir atividade da doença, pois oferece outra vantagem de se poder usar tanto o VHS quanto a PCR como marcador inflamatório (MEDEIROSA, 2015).

Todos estes índices (DAS28, SDAI e CDAI), além de medir a atividade da doença numa escala contínua, permitem categorizar o paciente em estratos de atividade, com o uso de diferentes pontos de corte: remissão, atividade leve, moderada e alta, como mostrado no Quadro 2 (MEDEIROSA, 2015).

Quadro 2 - Escores utilizados para avaliação da atividade da doença

SDAI	Remissão	$\leq 3,3$ e $>3,3$
	Baixa	≤ 11 e > 11
	Moderada	≤ 26 e > 26
	Alta	>40
CDAI	Remissão	$\leq 2,8$
	Baixa	≤ 10
	Moderada	>10 e ≤ 22
	Alta	>22
DAS-28	Remissão	$\leq 2,6$
	Baixa	$\leq 2,6$ e $\leq 3,2$
	Moderada	$>2,6$ e $\leq 5,1$
	Alta	$>5,1$

Fonte: (SCOTT, 2015).

A avaliação da capacidade funcional do paciente, usando um questionário padronizado e validado (ex. HAQ - *Health Assessment Questionnaire*, *Health Assessment Questionnaire II*), deve ser realizada rotineiramente para pacientes com AR, pelo menos uma vez por ano, e com maior frequência se a doença estiver ativa. Esse instrumento é um dos primeiros autorrelatórios do estado funcional (deficiência) e se tornou medida de resultado obrigatória nos ensaios clínicos em AR (CORBACHO, 2010).

O Índice de Deficiência (ID) é avaliado por oito categorias: vestimenta e presença física, acordar, alimentar-se, andar, higiene, alcance, pegada e outras atividades do dia a dia. Para cada uma dessas categorias, o paciente indica o grau de dificuldade em quatro possíveis respostas que vão de “nenhuma dificuldade = 0” até “incapaz de fazê-lo = 3”. Inclui, também, um questionário sobre o uso de dispositivos de ajuda ou de suporte a terceiros para as atividades das oito categorias. A pontuação de cada categoria aparece no número mais alto de qualquer um dos seus itens. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias (CORBACHO, 2010).

Após o diagnóstico e classificação do nível da AR, o tratamento farmacológico deve ser iniciado o mais breve possível, pois os doze primeiros meses da doença configura-se como uma janela de oportunidade terapêutica. Dessa forma, quanto

mais precocemente ocorrer o início da terapia medicamentosa, há maiores chances de prevenção dos danos estruturais e da melhora funcional, assim como pode haver mudança no curso da doença (CONITEC, 2018).

4.6 Farmacoterapia

Inicialmente, todos os pacientes com AR, independentemente da fase da doença, devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo e nutricionista), com suporte de um médico reumatologista. Deve receber orientações para melhorar hábitos de vida, como cessar o tabagismo, reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir o peso e incentivar a atividade física diária. Além disso, é essencial o monitoramento das comorbidades, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e osteoporose (SINGH, 2015).

O tratamento medicamentoso da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e de medicamentos anti-reumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) (CONITEC, 2018).

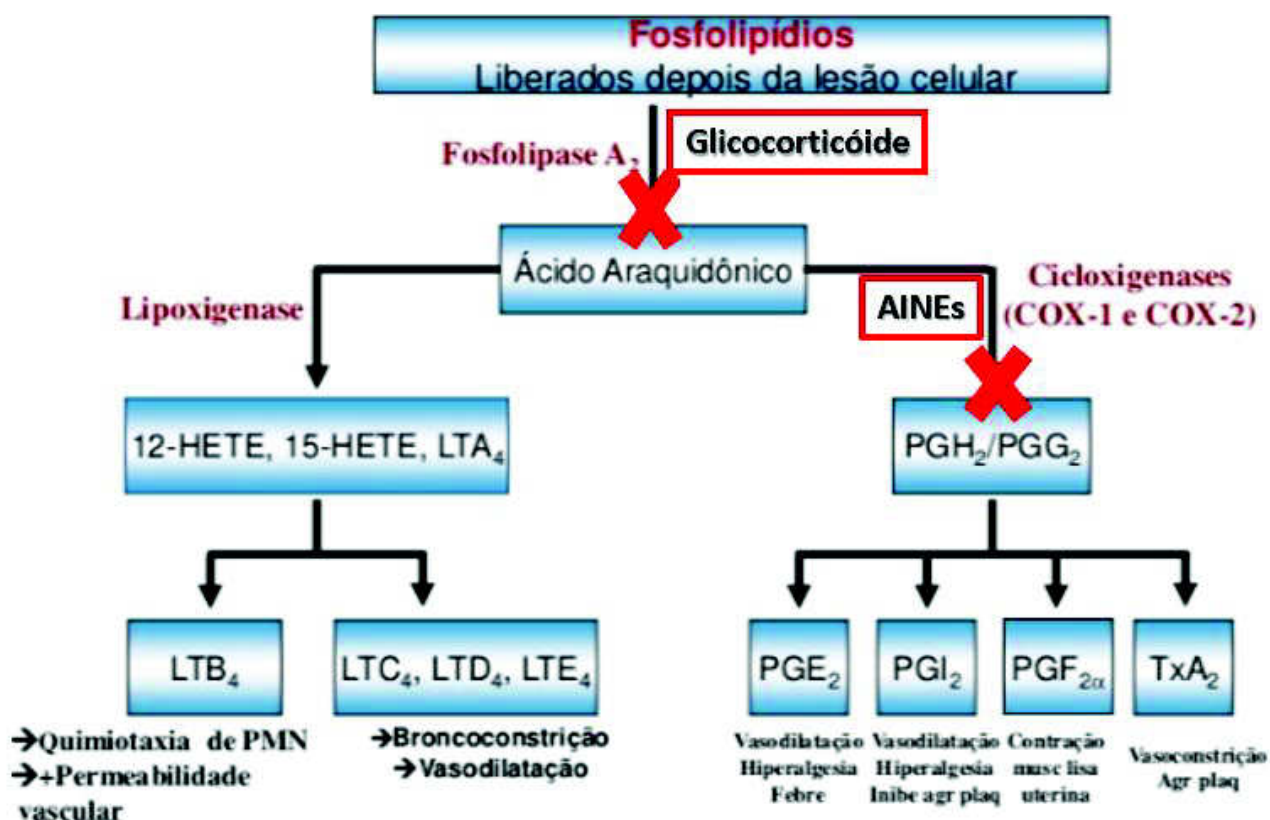
Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os glicocorticoides são usados como adjuvantes na terapia sintomática ou por pouco tempo até que o diagnóstico seja estabelecido e o medicamento de base da doença, como os DMARDs, seja efetivo. Os AINES comumente utilizados são o Ibuprofeno e o Naproxeno. Enquanto que os glicocorticoides mais utilizados são a metilprednisolona e prednisolona (MOTA, 2017).

Os AINEs atuam na via de metabolização do ácido araquidônico (AA), reduzindo mediadores inflamatórios, inibindo diretamente enzimas importantes na degradação inicial do AA, como as ciclo-oxigenases (COX) 1 e 2 ou a lipo-oxigenase (LPX); ou podem agir diretamente em seus produtos finais que são as prostaglandinas, promovendo o alívio sintomático da inflamação, dor e febre. O Ibuprofeno e o Naproxeno são AINEs não seletivos de COX-2, sendo considerados AINEs tradicionais (SMOLEN, 2015).

O efeito anti-inflamatório proporcionado pelos glicocorticoides é mediado pela inibição da enzima fosfolipase A2. Essa enzima converte fosfolípidos ligados à membrana em ácido araquidônico, com a subsequente produção intracelular de leucotrienos (via lipoxigenase), prostaglandinas, e radicais de oxigênio (via ciclo-oxigenase). Por sua vez, esses produtos deixam a célula e são capazes de estimular a liberação de fosfolipase A2 de células adjacentes, ampliando a "cascata inflamatória". Dessa forma, com a inibição da fosfolipase A2, os glicocorticoides atuam em um ponto crucial no bloqueio da resposta inflamatória (ERRANTE, 2014).

A figura 8 mostra o bloqueio da fosfolipase A2 pelos glicocorticoides, e a inibição das ciclooxygenases feito pelos antiinflamatórios não esteroidais, na tentativa de resumir o mecanismo de ação de ambos.

Figura 8 - Mecanismo de ação dos Glicorticóides e dos AINEs



Fonte: Adaptado de (ERRANTE, 2014). e (SMOLEN, 2015).

O principal tratamento medicamentoso da AR se dá através do uso dos medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs). Um DMARD é definido como um medicamento que interfere nos sinais e sintomas da AR, melhorando a função física e inibindo a progressão do dano articular. São categorizados em sintéticos convencionais, sintéticos direcionados, e imunobiológicos (JARAMILLO, 2015).

OS DMARDs sintéticos convencionais entram na prática clínica com base em dados empíricos, há mais de 50 anos, e atualmente já se é conhecido seus mecanismos de ação. Enquanto que os DMARDs sintéticos direcionados foram desenvolvidos recentemente a partir de alta tecnologia molecular para interferir intracelularmente na ação de uma molécula ou de uma via de sinalização celular. Já os DMARDs Biológicos estão disponíveis no mercado para o tratamento da AR há

10 anos, tendo como campo de ação o espaço intersticial, pois sendo anticorpos e proteínas de receptores solúveis, não conseguem atravessar a membrana celular e chegar ao citoplasma das células. Os mecanismos de ação variam de acordo com o alvo que é inibido, mas em geral, inibem citocinas pró inflamatórias, e com isso desmonta todo o processo inflamatório que estava em andamento (JARAMILLO, 2015).

A administração das drogas é dividida em linhas de tratamento, sendo que as drogas recomendadas como primeira linha, àquelas administradas no início da doença, consistem nos DMARDs sintéticos convencionais, como o Metotrexato (MTX), a Leflunomida, a Sulfassalazina, e a Cloroquina. Enquanto que as drogas recomendadas quando os pacientes são refratários a terapia inicial, consideradas como drogas de segunda linha de tratamento, são os DMARDs biológicos e os DMARDs sintéticos direcionados. Os DMARDs biológicos mais empregados no tratamento são Abatacepte, Adalimumabe, Certolizumab Pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e Tocilizumabe. Enquanto que o Tofacitinibe representa o primeiro DMARD sintético direcionado disponível para o tratamento da AR (CONITEC, 2018).

O EULAR recomenda tratar todos os pacientes recém-diagnosticados o mais rápido possível, usando metotrexato combinado com glicocorticóides a curto prazo.

O Metotrexato é um fármaco modificador do curso das doenças reumáticas, sendo um dos principais medicamentos utilizados na reumatologia, em especial para o tratamento da AR (VISSE, 2009). É um agente imunossupressor, antineoplásico e antimetabólico (antifolato). O MTX é composto de aminopterin, um análogo dos folatos que inibe a enzima dihidrolato redutase, a qual participa da síntese das purinas e das pirimidinas, necessárias para a formação dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e proliferação celular. Inicialmente pensava-se que a ação terapêutica era devida à supressão da proliferação de linfócitos, no entanto, o mecanismo de ação do MTX deve-se, mais provavelmente, aos efeitos anti-inflamatórios (Figura 9). Dentro das células, o MTX é convertido a uma forma poliglutamada que inibe a enzima 5-aminoimidazol-4-carboxamida-ribonucleotídeo transformilase (AICAR). Esse bloqueio enzimático leva ao acúmulo intracelular de AICAR e à liberação extracelular de adenosina que liga-se a receptores específicos na superfície de linfócitos B e T, diminuindo a liberação de IL-1, de interferon (IFN) e do fator de necrose tumoral (TNF).

Além da supressão dos linfócitos, consegue também reduzir a atividade da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2), diminui a produção de metaloproteinases e induz a apoptose de linfócitos T (NEVES, 2009).

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são os gastrointestinais, anemia, neutropenia, náuseas e vômitos, mucosite e elevação das enzimas hepáticas (VISSE, 2009).

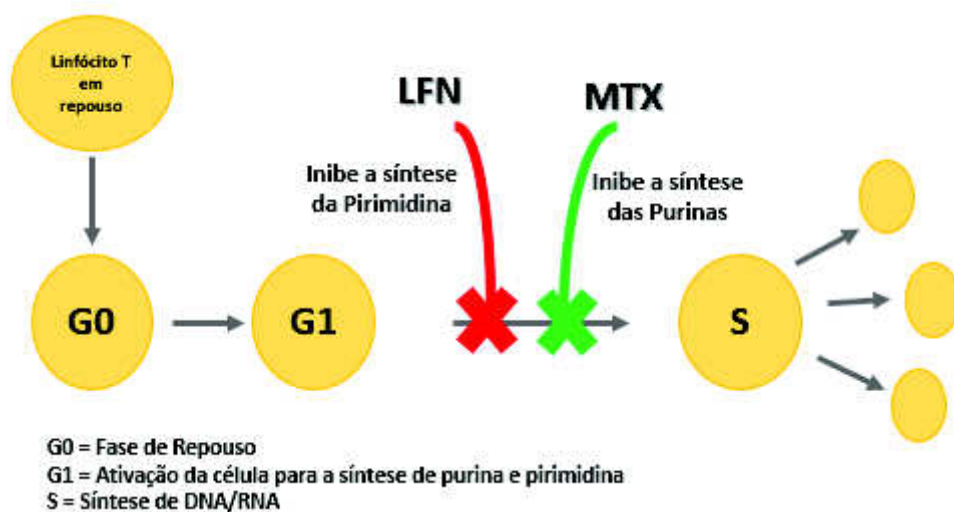
O MTX é atualmente considerado o fármaco-padrão no tratamento da AR e sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade da doença e melhorar o estado funcional do paciente foi demonstrada, além de reduzir a progressão das lesões radiográficas (PASSOS, 2016).

A Leflunomida (LFN) é um agente imunomodulador, imunossupressor e anti-inflamatório que tem ação antiproliferativa. Se administrada na fase inicial da AR pode levar a regressão do dano articular e a diminuição do número de articulações envolvidas, diminuindo a atividade da doença (OLIVEIRA,2017). Através da atuação sobre a enzima dihidroorato desidrogenase, consegue inibir a síntese das pirimidinas, afetando o ciclo celular com a inibição da síntese de DNA (Figura 9). Também consegue inibir a proliferação de células T e das células mononucleares (BEHRENS; KOEHM; BURKHARDT, 2011)

Apresenta melhora da atividade da doença, da qualidade de vida e reduz a progressão radiográfica. Os efeitos adversos mais comuns são sintomas gastrointestinais que podem ocorrer em até 10% dos pacientes, como diarreias, náuseas, vômitos, mucosite, dor abdominal e alteração das enzimas hepáticas. Pode ocorrer aumento do risco de infecções por conta da ação imunossupressora (EK, 2004).

Há estudos que demonstraram que não houve diferença nos resultados clínicos entre o uso de Leflunomida em pacientes com AR ativa quando comparados ao uso de MTX. Já a tolerância ao tratamento de pacientes com AR ativa com MTX foi superior a terapêutica com Leflunomida (ISHAQ, 2011).

Figura 9 - Atuação de Leflunomida e do Metrotexato no ciclo celular das purinas e pirimidinas



Fonte: Adaptado de : REFERENCIA DO LIVRO

A Sulfassalazina é um agente imunossupressor pertencente ao grupo dos salicilatos e sulfamidas. É metabolizada pelas bactérias intestinais em sulfapiridina e ácido 5-aminosalicílico. A sulfapiridina possui diversos efeitos imuno-modulatórios como a inibição da produção de prostaglandinas, inibição de células B e T, de neutrófilos, de células natural killer, de monócitos e macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, além de ser também um inibidor das enzimas dependentes de folato (NARAYAN, 2017).

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, distensão abdominal, anorexia, cefaleia, exantema cutâneo e elevação das enzimas hepáticas. A maioria dos efeitos são de caráter benigno e reversível com a retirada da (NARAYAN, 2017).

É considerada mais efetiva que o placebo na redução da atividade da doença, no controle da dor e na avaliação clínica global. Quando comparada ao MTX, não se mostrou inferior quando pacientes com menos de 1 ano de AR foram analisados, porém em combinação indica uma melhora nos resultados (MOTA, 2017).

A cloroquina faz parte do grupo dos antimaláricos, tendo como principal fator a atividade anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente elucidado, mas acredita-se que ocorre um acúmulo no interior das células, principalmente no interior das vesículas citoplasmáticas ácidas. Esse acúmulo, principalmente nos lisossomos eleva o pH intravesicular e interfere no

processamento de peptídeos de auto antígenos. Além disso, outras ações já foram relatadas como a diminuição da produção de citocinas, em especial interleucina 1 e 6, inibição da fosfolipase A2, estabilização do DNA, inibição da sinalização celular e de algumas metaloproteinases, e alteração da função de receptores toll like (TLRs) intracelulares, em especial o TLR9 (BEN-ZVI, 2012).

O efeito adverso mais temido é a toxicidade retiniana, que pode causar deficiência visual permanente e está relacionada a dose e ao tempo de uso (BEN-ZVI, 2012). Está disponível no Brasil como sulfato de hidroxicloroquina e o difosfato de cloroquina (RAHIMA; STROBL, 2009).

Por mais que os antimalários são utilizados no Brasil para o tratamento da AR há mais de 50 anos, hoje sabe-se que são drogas menos potentes e devem ser usadas em casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada (MOTA, 2017).

Apesar da Leflunomida, Sulfassalazina e da Cloroquina apresentarem eficácia semelhante ao Metotrexato, há maior risco de intolerância, toxicidade e descontinuidade dessas drogas em relação ao MTX (MOTA, 2017).

Se o objetivo do tratamento não for atingido com o uso de no mínimo dois esquemas terapêuticos de primeira linha por três meses, e havendo aumento do dano articular precoce e persistência da atividade da doença, é recomendado a administração de um DMARD Biológico ou um DMARD sintético direcionado (CONITEC, 2018).

O uso de agentes biológicos, deve ser feito preferencialmente associado a um DMARD sintético convencional, preferencialmente o MTX. Pode ser prescrito mais precocemente no curso do tratamento da AR, sobretudo em casos de doença com sinais de pior prognóstico (elevado número de articulações acometidas, erosões radiográficas na fase inicial da doença, fator reumatoide e/ou anti-CCP presentes em altos títulos) (NAM, 2017). A associação de DMARDs biológicos e/ou DMARDs sintéticos direcionados não deve ser utilizada pelo potencial risco de infecções graves (PCDT, 2017).

Os DMARDs biológicos e sintéticos direcionados têm níveis semelhantes de eficácia e segurança, e por este motivo, a escolha deve ocorrer individualmente, levando em consideração os custos e a presença de comorbidades que podem ser afetadas positiva ou negativamente pelo tratamento de escolha (SINGH, 2012). Desta forma, não há necessariamente uma preferência por um mecanismo de ação relativo a outro para o tratamento da AR (MOTA, 2017).

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG humano recombinante, que se liga especificamente ao TNF neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com as enzimas p55 e p75 que são receptores presentes na superfície celular (LUCHETTI, 2017). Tem a via subcutânea como via de administração, e tempo de meia vida de aproximadamente 2 semanas (bula).

Os efeitos adversos mais comuns são reações no local da injeção, como eritema e/ou prurido, dor, hemorragia ou edema. A maioria dos efeitos é leve e sem necessidade de descontinuação do fármaco. Há casos de infecções graves devido a bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), virais, parasitária ou outras infecções oportunistas que foram relatados por pacientes que receberam agentes inibidores de TNF, como o Adalimumabe, por exemplo (BULA).

O Etanercept é uma proteína de fusão dimérica do receptor p75 (enzima) do TNF humano com o fragmento Fc, produzida por tecnologia de DNA recombinante. Trata-se de um dímero de uma proteína quimérica, obtido por engenharia genética pela fusão do domínio de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) com o domínio Fc da IgG1 humana. Age inibindo a ligação do TNF α e da linfotoxina-alfa aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo (HARAOUI, 2007). Sua meia-vida é de mais ou menos de 120 a 30hs e sua via de administração é subcutânea (OLIVEIRA, 2017).

Os efeitos adversos mais comuns foram reações no local da injeção pois a vida de administração é subcutânea. Foram relatadas infecções sérias, incluindo septicemia e tuberculose (HARAOUI, 2007).

O Inflixamabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG, composto por regiões variáveis, murinas e regiões constantes humanas. Neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e inibe a ligação do TNF-alfa a estes receptores. Sua meia vida é de aproximadamente 9 dias e a via de administração é infusional (SMOLEN, 2011).

Os efeitos adversos mais comuns foi a reação a infusão. Posologia: 3 a 5mg/kg VI seguida em 2 a 6 semanas após a primeira infusão (SMOLEN, 2011).

O Golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe a bioatividade do TNF através da formação de complexos de alta afinidade e estabilidade com formas

bioativas solúveis e transmembranais do TNF, impedindo a ligação deste com seus receptores (KEYSTONE, 2011). Sua via de administração é intravenosa/infusional e seu tempo de meia vida é de aproximadamente 12 dias (AZEVEDO, 2010).

Os efeitos adversos mais comuns são nasofaringite, aumento das transaminases, eritema no local da injeção, hipertensão arterial sistêmica, bronquite, tontura, sinusite, influenza, faringite, rinite, febre, herpes oral, parestesia. Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas (KEYSTONE, 2011).

O Certolizumabe Pegol tem uma elevada afinidade para o TNF humano, e dessa forma age neutralizando-o de forma dose-dependente. A incubação dos monócitos com certolizumabe pegol resultou numa inibição dose-dependente do TNF- α lipopolissacarídeo (LPS) induzido e na produção de IL-1 β nos monócitos humanos. Não contem a região do fragmento cristalizável que se encontra normalmente presente num anticorpo completo, e como tal, não fixa complemento ou causa citotoxicidade, anticorpo dependente por mediação celular *in vitro*. A meia vida de eliminação foi de aproximadamente 14 dias, e sua via de administração é intravenosa (KEYSTONE, 2013).

Os efeitos adversos mais comuns são reação no local de injeção. Infecções relatadas incluem infecções por micobactérias como, por exemplo, tuberculose; infecções causadas por fungos invasivos incluindo candidíase, pneumocitose, blastomicose, coccidioidomicose; infecções bacterianas incluindo nocardiose, parasitárias, virais ou outras infecções causadas por patógenos oportunistas como aspergillus, histoplasma capsulatum, legionella, listeria (BULA).

O Abatacept é uma proteína de fusão que consiste do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano, ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana IgG. Age inibindo seletivamente uma das vias de ativação dos linfócitos CD8, que é a via coestimulatória que ocorre através da ligação das moléculas CD80/CD86 das células apresentadoras de antígenos com o CD28 dos linfócitos T. Ele inibe essa via ao se ligar especificamente ao CD80 e ao CD86, modulando de forma seletiva a coestimulação e impedindo a ativação dos linfócitos T (BEAUMONT, 2012). Sua meia vida é de 25 dias quando na administração intravenosa, e de 14 dias quando na administração subcutânea (ANVISA, 2016).

Os efeitos mais comuns foram cefaleia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e náuseas, além de reações infusoriais e de hipersensibilidade. Infecções graves, incluindo sepsis e pneumonia têm sido reportadas (ANVISA, 2016).

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano), cuja porção Fab tem ação contra a molécula CD20, que é expressa na superfície de linfócitos B desde a célula pré-B até o linfócito B de memória, poupando as células-tronco e os plasmócitos. Os linfócitos recobertos de anticorpos anti-CD20 sofrem citotoxicidade mediada por células, por complemento e indução de apoptose. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos. Como as células-tronco da medula óssea são poupadas, a geração de novas células B é mantida e seus níveis se recuperam entre 6 e 12 meses (WEINER, 2010). Possui meia vida de aproximadamente 20 dias e sua via de administração é intravenosa (ANVISA, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns são reações infusoriais que são decorrentes da liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos (ANVISA, 2016).

O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o receptor de IL-6 humana. Dessa forma, age inibindo a sinalização intracelular mediada pela interação entre IL-6 e seu receptor, diminuindo assim a perpetuação da inflamação da AR (SEBBA, 2008). Possui meia vida de aproximadamente 21 dias, e sua via de administração é intravenosa ou subcutânea (ANVISA, 2013).

Efeitos adversos mais comuns são reações de hipersensibilidade, inclusive reação anafilática. Infecções também foram relatadas em pacientes em tratamento com tocilizumabe (ANVISA, 2013).

Já o Tofacitinibe faz parte do grupo dos DMARDs sintéticos direcionados. Foi o primeiro inibidor da Janus quinase (JAK) aprovado para comercialização como imunomodulador oral. Além dessa droga, há outros inibidores de JAK que estão em avançados estudos clínicos e em fase de aprovação, como o baricitinib, upadacitinib, filgotinib, peficitinib e decernotinib (FLEISCHMANN, 2018).

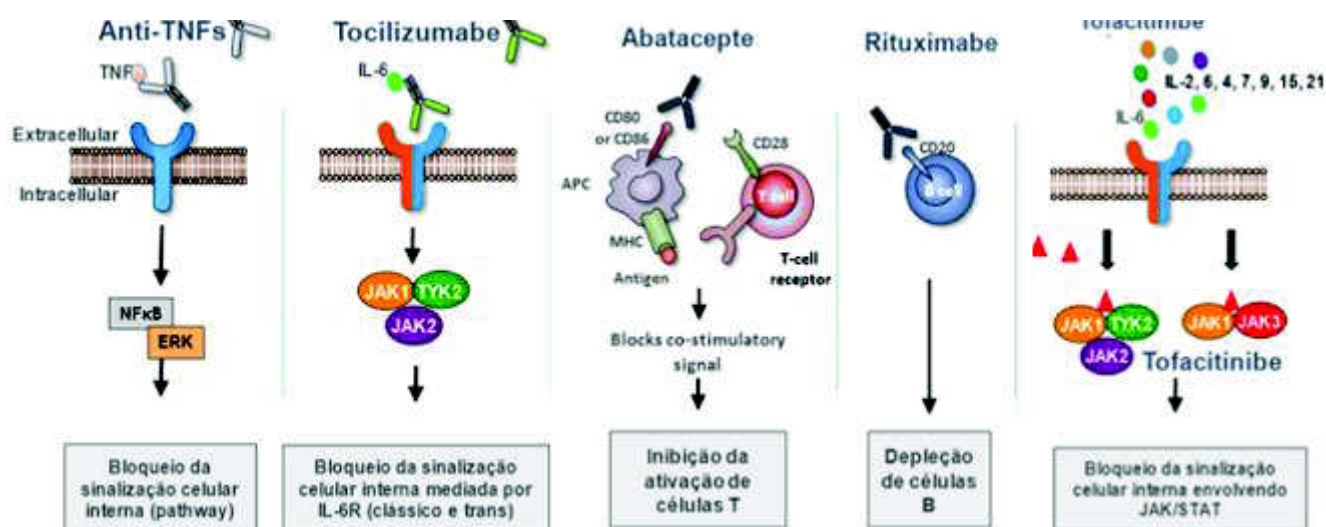
O Tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK quinases. Age inibindo JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, mas possui um alto grau de seletividade principalmente contra JAK1 e JAK3. Liga-se no mesmo sítio que o ATP por ser estruturalmente semelhante, dessa forma, a ligação ao sítio do ATP bloqueia a ativação de JAK e a

fosforilação de STATs, e com isso não ocorre a sinalização para o núcleo celular, não havendo transcrição de novas citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, -4, -7, -9, -15, e -21. Essas citocinas são essenciais para a ativação, proliferação e função de linfócitos e a inibição de sua sinalização pode, dessa forma, resultar na modulação de múltiplos aspectos da resposta imunológica (PAIK, 2019). O tempo de meia vida é de aproximadamente de 4 horas e sua via de administração é oral, diferentemente dos DMARDs biológicos (DANESE, 2015).

Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, dor de cabeça. Outros efeitos adversos secundários podem ser graves, devendo ser relatados ao médico, são eles dor de estômago, pele ou olhos amarelados, perda de apetite, urina escura, evacuações cor de argila, vômitos, erupção cutânea, pele pálida e falta de ar (HODGE, 2016).

A figura 10 ilustra o resumo do mecanismo de ação dos DMARDs biológicos e sintéticos direcionados

Figura 10 - Resumo do mecanismo de ação dos DMARDs biológicos e DMARD sintético direcionado



Fonte: Adaptado de (CHOY, 2011).

5 DISCUSSÃO

Apesar dos DMARDs biológicos e sintéticos direcionados possuírem níveis semelhantes de eficácia e segurança, é extremamente importante levar em consideração alguns fatores que melhoram a qualidade de vida do paciente, como o custo e a facilidade para adquirir a droga, efeitos adversos e flexibilidade de retirada da droga no tratamento em casos de infecções graves. Pensando nesses fatores, os DMARDs sintéticos direcionados, como o inibidor da via Janus Quinase (Tofacinibe) se mostra promissor quando comparado aos DMARDs biológicos (KOTYLA, 2018).

Um dos primeiros pontos positivos dos DMARDs sintéticos direcionados é o bloqueio de um amplo espectro de citocinas que podem cobrir muitas e potenciais vias inflamatórias, pois a inibição de uma única citocina, como o TFN que é alvo para alguns DMARDs biológicos, pode não garantir efeito terapêutico em grande parte de pacientes com AR. Além disso, o potencial terapêutico de um único DMARD biológico pode esgotar-se devido à formação de anticorpos antidrogas que são capazes de neutralizar a atividade biológica, levando a falha secundária de eficácia (FLEISCHMANN, 2017).

O segundo ponto é que as drogas inibidoras da via Janus Quinase são pequenas substâncias não proteicas sem potencial para gerar resposta antidrogas e seu efeito terapêutico pode ser mais estável. Também vale ressaltar que o tratamento com essa classe de drogas não está associado a reação alérgica, tornando este tratamento mais seguro em comparação com produtos biológicos típicos (VOLLENHOVEN, 2012).

O terceiro ponto é que o potencial anti-inflamatório se mostrou semelhante aos DMARDs biológicos, e este ponto é sem dúvida uma grande vantagem. Além disso, a via de administração é oral, o que torna o cotidiano do paciente mais simples, pois não precisa se deslocar até um centro infusional ou se auto-injetar. O tempo de meia vida de 3 horas é muito importante, pois o tratamento se torna mais flexível quanto ao aparecimento de infecções oportunistas (FLEISCHMANN, 2017).

E finalmente, como são pequenos compostos químicos são fáceis de sintetizar, o que indica que o preço do tratamento pode ser substancialmente mais baixo do que os biológicos que possuem estrutura química avançada e complicada (KOTYLA, 2018).

De acordo com um programa de desenvolvimento clínico com mais de 4.000 pacientes num total de 6 estudos, sendo 4 em combinação com DMARDs sintéticos convencionais e 2 em monoterapia, Tofacitinibe se mostrou eficaz tanto em monoterapia, quanto em associação aos DMARDs sintéticos convencionais (TAYLOR, 2018).

Tofacitinibe, em regime de dose de 5mg foi aprovado pelo Federal Drug Administration (FDA) em 2012 para o tratamento da AR para pacientes intolerantes ou que não respondem ao tratamento com MTX. Posteriormente, sua eficácia foi confirmada em mais de 4.000 pacientes participantes de estudos clínicos, como na experiência de mundo real (TRAYNOR, 2012).

No programa experimental de fase III do Tofacitinibe na AR, os pacientes alcançaram melhorias clinicamente significativas na atividade da doença avaliados pelos ACR20, 50 e 70, bem como melhorias em estado funcional avaliado pelo HAQ-DI. Além disso, o Tofacitinibe demonstrou modificar o curso da doença e impedir a progressão danos estruturais nas articulações, avaliados por radiografia e ressonância magnética. O tratamento com Tofacitinibe também resulta em uma rápida melhoria de uma série de resultados relatados pelo paciente (TAYLOR, 2018).

Os ensaios clínicos de fase III estabeleceram que o Tofacitinibe para o tratamento da RA é superior ao MTX; eficaz em terapia combinada com MTX em pacientes refratários aos DMARDs sintéticos convencionais; não inferior em combinação com MTX ao agente Anti-TNF em terapia combinada com MTX; e também se mostrou eficaz em pessoas com AR ativa que falharam a vários DMARDs biológicos de diferentes mecanismos de ação (STRAND, 2016).

O estudo clínico chamado Oral Strategy foi um estudo de eficácia e segurança que comparou Tofacitinibe em monoterapia, Tofacitibe em combinação com MTX e Adalimumabe em combinação com MTX para o tratamento da AR em pacientes com uma resposta prévia inadequada ao MTX, durante 12 meses em um estudo inicial head to head. O resultado foi que Tofacitinibe 5mg 2x/dia + MTX demonstrou eficácia e segurança similares ao Adalimumabe + MTX em pacientes com AR moderada a grave com resposta inadequada ao MTX (FLEISCHMANN, 2017).

Uma pesquisa sistemática de literatura foi realizada para investigar o risco de infecções graves com Tofacitinibe em comparação com DMARDs biológicos. Taxas

de incidência de infecções graves estimadas com 95% de intervalos de confiança para cada produto biológico foram Abatacept 3,04/100 pacientes, Rituximabe 3,72/100 pacientes, Tocilizumab 5,45/100 pacientes e inibidores de TNF 4,90/100 pacientes, enquanto que com o Tofacitinibe foi de 3,02/100 pacientes em estudos de longo prazo de extensão. Mostrando que o risco de infecções graves com tofacitinibe são comparáveis as causadas pelos DMARD biológicos em pacientes com imunodepressão moderada a grave com AT ativa (STRAND, 2015).

Em um estudo clínico de fase III foi descrito que nas subpopulações de pacientes refratários ao tratamento com DMARDs biológicos e tratados com Tofacitinibe, as taxas de respostas ACR e DAS-28 nos meses 3 e 6 eram geralmente semelhantes àquelas relatadas para DMARDs biológicos não TNF, como Abatacept, Rituximabe e Tocilizumabe. Já o desfecho da eficácia clínica de pacientes naives aos DMARDs biológicos e tratados com Tofacitinibe, os resultados foram semelhantes aos relatados para DMARDs biológicos em pacientes que estavam naives aos DMARDs biológicos ou com AR inicial (CHARLES-SCHOEMAN, 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos estudos clínicos levantados, concluiu-se que os DMARDs sintéticos direcionados, como Tofacitinibe são considerados inovadores para o tratamento da artrite reumatoide por conta do mecanismo de ação ser diferente dos medicamentos biológicos, da via de administração ser oral e de ter um tempo curto de meia vida.

Além disso, o Tofacitinibe foi eficaz na redução dos sinais e sintomas da AR quando usado em monoterapia ou em terapia combinada tanto antes quanto depois do uso de DMARDs biológicos, mostrando, através dos resultados dos estudos clínicos, semelhante eficácia e segurança.

Esses resultados sugerem que essa classe de drogas inibidoras da via Janus Quinase podem ser uma alternativa a ser utilizada antes do tratamento com os DMARDs biológicos com o intuito de não expor o paciente a uma droga imunobiológica como primeira opção após falha aos DMARDs sintéticos convencionais, tornando-se o principal suporte de tratamento para AR e outros mediadores de doenças imunológicas.

RERÊNCIAS

1. RERÊNCIAS

ABREU, Mirhelen Mendes de. Abordagem medicamentosa da artrite reumatoide. 2015. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.aspid_materia=2984&fase=imprime> Acesso em: 29 mar. 2019

2015 American College of Rheumatology orientação para o tratamento da artrite reumatoide. Artrite Reumatol. 2016; 68 (1): 1-26.

adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial," Lancet, vol. 390, no. 10093, pp. 457–468, 2017

AJEGANOVA, S et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP). antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. Annals Of The Rheumatic Diseases, [s.l.], v. 76, n. 1, p.112-118, 26 abr. 2016. BMJ.

ALETAHA, Daniel; SMOLEN, Josef S.. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. 2018. 1 f. Tese (Doutorado). - Curso de Medicina, Division Og Rheumatology, Department Of Medicine, Medical University Of Vienna, Vienna, Austrália, 2018.

ALETAHA, Daniel; SMOLEN, Josef S.. **Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints.** Arthritis & Rheumatism, [s.l.], v. 63, n. 12, p.3702-3711, 29 nov. 2011. Wiley.

ANVISA, **Actemra. Tocilizumabe** - Bula médica. 2013. 1 f. Tese (Doutorado). - Curso de Roche, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Brasília, 2013.

ANVISA, **Mabthera. Rituximabe**. 2016. 1 f. Tese (Doutorado). - Curso de Roche, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Brasília, 2016

ANVISA, **Orencia. Abatacept**. 2016. 1 f. Tese (Doutorado). - Curso de Bristol-myers, Bristol-myers Squibb Farmacêutica Ltda, Brasília, 2016.

Appelboom T. Rubens. Hypothesis: One of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th-17th century- Rheumatology. 22 de Fevereiro de 2005;44(5):681–3.

Beauvais A. **The first description of rheumatoid arthritis.** Unabridged text os the doctoral dissertation presented in 1800. Jt Bone Spine. 2001;68:130–43.

BEHRENS, Frank; KOEHM, Michaela; BURKHARDT, Harald. **Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weaknesses. 2011.** 6 f. Monografia (Especialização) - Curso de Division Of Rheumatology, University Hospital Frankfurt/main, Germany, 2011.

BEN-ZVI. **Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. 2012.** 1 f. Tese (Doutorado). - Curso de Rheumatology, Center For Autoimmune Diseases And Department Of Internal Medicine, Israel, 2012.

BOLAND, Brigid S.. **Update on Janus Kinase - Antagonists in Inflammatory Bowel Disease. 2014.** 10 f. Tese (Doutorado). - Curso de Department Of Medicine, University Of California San Diego, San Diego, 2014

Brenol CV, da Chakr RM, Andrade NP, Toni M, Laurindo IM, Brenol JC, et al. **Daily practice feasibility and effectiveness of treating long-standing rheumatoid arthritis to target with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a prospective cohort study.** Clin Rheumatol. 2015;34:1781–5

CALABRESI, E.; PETRELLI, F.; BONIFACIO, A.f.. **One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2018.** 10 f. Tese (Doutorado). - Curso de Medicina, Università di Pisa, Roma, 2018.

CHARLES-SCHOEMAN, Christina. Erratum: **Efficacy and safety of Tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs.** Annals Of The Rheumatic Diseases, [s.l.], v. 76, n. 3, p.611-611, 17 fev. 2017. BMJ.

CHARLES-SCHOEMAN; BURMESTER, Gerd; NASH, Peter. **Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2015.** 10 f. Tese (Doutorado). - Curso de Department Of Medicine, University Of California, Nova York, 2015.

CHATZIDIONYSIOU, Katerina et al. **Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.** Annals Of The Rheumatic Diseases, [s.l.], v. 76, n. 6, p.1102-1107, 29 mar. 2017. BMJ.

Choy EH, et al. Nat Rev Rheumatol 2013; 9:154–163.. McInnes IB & Schett G. N Engl J Med 2011; 365:2205–2219.. Emery P & Dörner T. Ann Rheum Dis 2011; 70:2063–2070.. Edwards JC, et al. CurrDir Autoimmun 2005; 8:175–192.. Ko HJ, et al. J Autoimmun 2010; 34:111–120. Woodrick RS & Ruderman EM. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:639–652.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2018.** 1 f. Tese (Doutorado). - Artrite Reumatoide, Portaria Sas/ms Nº 710, Brasil, 2018.

CORBACHO, María Inés. **Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. 2010.** 1 f. Tese - Curso de Reumatologia, Instituto Nacional de Reumatologia do Uruguai, Uruguai, 2010.

CRAWFORD, Ann; HARRIS, Helene. **Understanding the effects of rheumatoid arthritis.** Nursing, [s.l.], v. 45, n. 11, p.32-38, nov. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

D'HAENS, Geert. **The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease**. 2017. 10 f. Tese - Curso de Department Of Gastroenterology And Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, Amsterdam, 2017.

DANESE, Silvio. **JAK inhibition using Tofacitinibe for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines**. 2015. 310 f. Tese - Curso de Reumatologia, Tech University Health Sciences Center,, Gastrointest Liver Physiol, Cambridge, 2015.

Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. **Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas**. Rev Med Chil. Fevereiro de 2016;144(2):232–40.

De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Westhovens R, Verschueren P. **Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice**. Clinical rheumatology. Jan 2014;33(1):125-130.

DHILLON, Sohita. **Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis**. Drugs, [s.l.], v. 77, n. 18, p.1987-2001, 14 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

EK, Li. **Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis**. 2004. 1 f. Tese - Curso de Medicine & Therapeutics, University Of Hong Kong, Hong Kong, 2004.

ENTEZAMI, Pouya. **Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis**. 2012. 15 f. Tese - Curso de Reumatologia, Nih Public Access, 2011.

ERRANTE, Paolo Ruggero. **MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA AO USO DE GLICOCORTICOIDES**. 2014. 1 f. Tese - Curso de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2014

FLEISCHMANN, Roy et al. **Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor Tofacitinibe (CP-690,550). or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs**. Arthritis & Rheumatism, [s.l.], v. 64, n. 3, p.617-629, 28 fev. 2012. Wiley.

FLEISCHMANN, Roy; MYSLER, Eduardo; HALL, Stephen. **Efficacy and safety of Tofacitinibe monotherapy, Tofacitinibe with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial**. 2017. 1 f. Dissertação - Artrite Reumatoide, Southwestern Medical Center, University Of Texas, United States, 2017

G, Herrero-beaumont. **Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile**. 2012. 1 f. Tese - Curso de Rheumatology, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2012.

GADINA, Massimo. **Janus Kinases: An Ideal Target for the Treatment of Autoimmune Diseases**. Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, [s.l.], v. 16, n. 1, p.70-72, dez. 2013. Elsevier BV.

GOEDLNER, Isabela. **Artrite Reumatoide - Uma visão atual**. 2011. 503 f. Tese - Curso de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Parana, 2011.

Golimumabe: um novo agente anti-TNF. – ValderilíO Azevedo.

GOMES, Rafael Kmiliauskis Santos. **Impacto do uso de medicamentos imunobiológicos no tratamento da doença coronariana em pacientes com Artrite reumatoide: Análise de Custo e efetividade**. 2011. 1v. Monografia - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, 2013.

HAMMAKER, Deepa; FIRESTEIN, Gary S.. **Epigenetics of inflammatory arthritis. Current Opinion In Rheumatology**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.188-196, mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. Ther Clin

Heijde, D. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. Ann. Rheum. Dis., 2013, 73(12), 2094-2100.

Heimans, L. **A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study**. 2014. 1 f. Tese - Department Of Rheumatology, University Medical Center, Leiden, Netherlands, 2014.

HODGE, J.a.. **The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus Kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis**. 2016. 1 f. Tese - Clinical And Experimental Rheumatology, Pfizer, Inc, New York, 2016

Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, Mirza AI. Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic

JARAMILLO, Nelly Marin. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica**. 2015. 1 f. Tese - Reumatologia, Organização Pan-americana da Saúde, Brasília, 2015.

KARAMI, Jafar et al. **Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review**. Gene, [s.l.], v. 702, p.8-16, jun. 2019. Elsevier BV.

Keystone, E. **Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study**. 2011. 1 f. Tese - Rheumatology, University Of Toronto, Toronto, 2011.

Keystone, E.; Genovese, M.; Hall, S.; Miranda, P.; Bae, S.; Palmer, W.; Wu, Z.; Xu, S.; Hsia, E. **Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Results Through 2 years of the GO-FORWARD study extension.** J. Rheumatol., 2013, 40, 1097-1103.

KLARESKOG, L. **Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis.** 2018. 26 f. Monografia - Curso de Reumatologia, 2018

KOTYLA, Przemyslaw J.. **Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients?** Biomed Research International, [s.l.], v. 2018, p.1-9, 2018. Hindawi Limited.

Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. **Tofacitinibe in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial.** Ann Intern Med 2013;159:253–61.

LEE, Eun Bong; FLEISCHMANN, Roy; HALL, Stephen. **Tofacitinibe versus Metotrexato.** 2014. 370 v. Tese - Artrite Reumatoide, The New England Journal Of Medicine, England, 2014.

LUCHETTI, Michele M.. **Biologics in Inflammatory and Immunomediated Arthritis.** 2017. 1 f. Tese Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica Delle Marche, Italia, 2017.

Mc INNES, Iain B.. **The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.** 2012. 19 f. Tese -Reumatologia, The New England Journal Of Medicine, England, 2012.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. **The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.** 2011. 1 v. Tese - Curso de Medicina, The New England Journal Of Medicine, England, 2011.

MEDEIROSA, Marta Maria das Chagas. **Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index). e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro.** 2015. 1 f. Tese - Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza, Ceara, 2015.

MEYER, Debra M et al. **Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis.** Journal Of Inflammation, [s.l.], v. 7, n. 1, p.41-45, 2010. Springer Nature.

MOTA, Licia Maria Henrique da. **Consenso 2017 da Sociedade Brasileira de 2017.** 1 f. Tese - Curso de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 2017.

NAM, Jackie L et al. **Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.** *Annals Of The Rheumatic Diseases*, [s.l.], v. 76, n. 6, p.1113-1136, 10 mar. 2017. BMJ.

Narayan N, Rigby S, Carlucci F. **Sulfasalazine induced immune thrombocytopenia in a patient with rheumatoid arthritis.** *Clin Rheumatol*. 24 de Fevereiro de 2017;36(2):477–9.

NEVES, Clarinda. **A Teia de Citotoxicidade do Metrotexato.** 2009. 24 f. Monografia - Unidade de Reumatologia e Serviço de Medicina, Hospital Infante D. Pedro Epe – Aveiro, Portugal, 2009

OLIVEIRA, Inês Carolina Ribeiro de. **Influência da farmacogenómica na terapêutica da AR.** 2017. 142 f. Tese - Curso de Química e Farmácia, Universidade do Algarve, Algarve, 2017.

O'SHEA, John J. et al. **The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention.** *Annual Review Of Medicine*, [s.l.], v. 66, n. 1, p.311-328, 14 jan. 2015. Annual Reviews.

PAIK, Julia. **Tofacitinibe: A Review in Psoriatic Arthritis.** 2019. 10 f. Tese - Department Of Clinical Medicine And, University Federico Ii, Naples, Italy, Switzerland, 2019.

Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al. **Tofacitinibe an oral Janus Kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study.** *Acad Dermatol* 2016;74:841–50.

PASSOS, Luiz Fernando de Souza. **Artrite reumatoide: Novos tratamentos.** 2016. 10 f. Tese - Curso de Farmacia, Isbn, Brasilia, 2016.

PCDT. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS.** 2017. 1 f. Tese - Ministério da Saúde, Brasil, 2017.

R. F. Van Vollenhoven, R. Fleischmann, S. Cohen et al., “Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis,”

R. Fleischmann, E. Mysler, S. Hall et al., “Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and

RAHIMA, Rayhana; STROBL, Jeannine S.. **Hydroxychloroquine, chloroquine, and all-trans retinoic acid regulate growth, survival, and histone acetylation in breast cancer cells.** 2009. 10 f. Monografia - Division Of Biomedical Sciences, West Virginia University, Virginia, 2009.

Raychaudhuri SK, Abria C, Raychaudhuri SP. **Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/ IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis.** Ann Rheum Dis.2017;76(10):e36. Res. Ther., 2011, 13(Suppl 1) rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 2011;21(4):375–80

Risk Manag. Fevereiro de 2007;3(1):99–105. Rockefeller University Press.

ROSKOSKI, Robert. **Janus Kinase (JAK). inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases.** Pharmacological Research, [s.l.], v. 111, p.784-803, set. 2016. Elsevier BV.

SAADATI, Nayereh; MOOSAVI, Mahsa. **Evaluation of heart dysfunction in patients with rheumatoid arthritis.** Rheumatology Research, [s.l.], v. 3, n. 3, p.101-106, 1 jul. 2018. EJournalPlus

SANTOS, Patricia Castro. **Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino americanas.** 2015. 1 v. Tese - Reumatologia, Revista Brasileira de Reumatologia, Chile, 2015.

SCHWARTZ, Daniella M. et al. Erratum: **JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases.** Nature Reviews Drug Discovery, [s.l.], v. 17, n. 1, p.78-78, jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. **Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial.** Bmj. Mar 13 2015; 350:h1046.

SEBBA, A. **Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor.** 2008. 1 f. Tese - Curso de Ciências Biomédicas, University Of South Florida, South Florida, 2008.

SILVERFIELD, Joel. **Tofacitinibe, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety and Efficacy in Open-Label, Long-Term Extension Studies over 8 Years.** 2016. 10 f. Tese - Artrite Reumatoide, American College Of Rheumatology, Chicago, 2016.

Singh JA, Cameron DR. **Summary of AHRQ’s comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults—an update.** J Manag Care Pharm. 2012;18(4 Supp C):S1–18.

SINGH, Jasvinder A.. 2015 **American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** 2015. 1 f. Tese- Reumatologia, American College Of Rheumatology,

Estados Unidos, 2015

SIOUTI, Eleni; ANDREAKOS, Evangelos. **The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis.** Biochemical Pharmacology, [s.l.], v. 165, p.152-169, jul. 2019. Elsevier BV.

Smolen JS, Aletaha D. **Artrite reumatoide terapia reavaliação: estratégias, oportunidades e desafios.** Natureza Rev Reumatol. 2015; 11 (5).: 276-89.

Smolen, J.S.; Emery, P. Infliximab: 12 years of experience. Arthritis

SMOLEN, Josef S et al. **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.** Annals Of The Rheumatic Diseases, [s.l.], v. 73, n. 3, p.492-509, 25 out. 2013. BMJ.

SMOLEN, Josef Sebastian. **A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. 2003.** 244 f. Tese - Curso de Medicina, University Of Colorado, Denver, Co, United States, Colorado, 2003.

Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, S Hirata, Fukuyo S, Maeshima K, et al. **Efeitos de Tofacitinibe sobre os linfócitos em artrite reumatoide: relação à eventos adversos infecciosos** Cacy e. Reumatologia. 2014; 53 (5).: 914-8.

Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. **Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials.** Arthritis Res Ther. 2015;17(1):362.

Strand V, Lee EB, Fleischmann R et al. **Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial.** RMD Open 2016;2:e000308.

TAN, Eng M.; SMOLEN, Josef S.. **Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor.** The Journal Of Experimental Medicine, [s.l.], v. 213, n. 10, p.1937-1950, 12 set. 2016.

TAN, Eng M.; SMOLEN, Josef S.. **Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor.** The Journal Of Experimental Medicine, [s.l.], v. 213, n. 10, p.1937-1950, 12 set. 2016. Rockefeller University Press.

TAYLOR, Peter C.. **Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis.** 2018. 10 f. Tese - Nuffield Department Of Orthopaedics, Rheumatology And Musculoskeletal Sciences,, Oxford University, Oxford, 2018. The New England Journal of Medicine, vol. 367, no. 6, pp. 508–519, 2012.

TOBÓN, Gabriel J.. **The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis**. 2009. 6 f. Tese - Reumatologia, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, Elsevier, 2009.

Traynor K. **FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis**. Am J Health Syst Pharm 2012;69:2120. United States Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - Xeljanz; 2012 [acedido em 12/outubro/2015]. Disponível em http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf.

VIATTE, Sebastien et al. **Replication of Associations of Genetic Loci Outside the HLA Region With Susceptibility to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Negative Rheumatoid Arthritis**. *Arthritis & Rheumatology*, [s.l.], v. 68, n. 7, p.1603-1613, 24 jun. 2016. Wiley.

Visser, K. **Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative**. 2009. 1 f. Tese - Rheumatology, Leiden University Medical Center, Netherlands, 2009.

VRIES, L.c.s. de et al. **The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease**. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 11, n. 7, p.885-893, 2 fev. 2017. Oxford University Press (OUP).

WALLACH, David. **The cybernetics of TNF: Old views and newer ones**. 2015. 10 f. Tese - Curso de Biomedicina, Department Of Biological Chemistry, The Weizmann Institute Of Science, Israel, 2015.

Weinblatt, M.; Keystone, E.; Furst, D.; Moreland, L.; Weisman, M.; Birbara, C.; Teoh, L.; Fischkoff, S.; Chartash, E. **Adalimumab, A fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA Trial**. *Arthritis Rheum.*, 2003 .48, 35-45.

WEINER, George J.. **Rituximab: mechanism of action**. 2010. 1 f. Tese - Reumatologia, University Of Iowa, Iowa, 2010

WOUDE, Diane van Der; MIL, Annette H.m. van Der Helm-van. **Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis**. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, [s.l.], v. 32, n. 2, p.174-187, abr. 2018. Elsevier BV.

YAMAOKA, Kunihiro; TANAKA, Yoshiya. **Targeting the Janus Kinases in rheumatoid arthritis: focus on Tofacitinibe**. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.103-113, 5 nov. 2013. Informa Healthcare.