

O infliximab no tratamento da artrite reumatóide: quando e como usar

Morton Scheinberg*

* Livre-Docente da USP, PhD Boston University. Médico Clínico Pesquisador em Reumatologia-Imunologia do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP). Atual Presidente do Colégio Americano de Clínica Médica da Região Brazil

O tratamento sintomático de ação duradoura da artrite reumatóide (AR) tem sofrido grandes mudanças e produtos desta natureza utilizados há 20 anos não são sequer mencionados em revisões mais recentes, entre eles, por exemplo, os sais de ouro (tabela 1). O que vai se rever aqui são os conhecimentos e resultados alcançados com o uso do infliximab (Remicade®) no tratamento da AR.

No início dos anos 80, já era conhecido que na membrana sinovial de pacientes com AR ocorria com frequência a expressão de várias citocinas implicadas em reações imunoinflamatórias. Em função disso, no fim daquela década e início dos anos 90, o fator de necrose tumoral (TNF) mostrou ser um alvo ideal para o eventual controle da inflamação articular. Produziu-se então um anticorpo monoclonal anti-TNF com perfil quimérico, ou seja, 75% humano e 25% murino, que confere a ele maior especificidade e afinidade com eficácia experimental bastante contundente.

A racionalidade do seu uso deriva do fato de as citocinas na AR serem reguladas por TNF e IL-1. A primeira experiência no homem deu-se então no início dos anos 90, com 20 casos com boa tolerância, acentuada redução dos índices articulares de inflamação e da proteína C reativa (pCr). O primeiro estudo foi feito em 1994 e mostrou evidente resposta farmacológica quando comparado com um grupo placebo. Quatro anos mais tarde, em 1998, foram utilizados os resultados do infliximab utilizado isoladamente contra infliximab-metotrexato nesse estudo, com doses que variavam de 1, 3 a 10 mg/kg⁽¹⁾. O estudo padrão que colocou o uso do Remicade® em fase avançada de indicação em reumatologia intitulado ATTRACT (Anti Tumor Necrosis Factor in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial) usou critérios de avaliação baseados no ACR 20, alterações radiológicas, função física e por fim a qualidade de vida desses pacientes (tabela 2). Os resultados mostraram uma melhora clínica persistente no ACR 20 nas semanas 30, 54 e 102 do estudo. Os efeitos colaterais no uso do Remicade® foram de pequena monta, como infecções do trato respiratório, casos isolados de sepse, com exceção da tuberculose, onde ocorreu um discreto aumento

quando comparado com o esperado em estudos populacionais⁽²⁾ (tabela 3).

Sobre a tuberculose, merece um comentário à parte, que até o final de 2002 aproximadamente 75% dos casos apresentaram a doença durante um período de três infusões. Vários casos foram do tipo disseminado ou miliar, e o cenário clínico sugeria tratar-se de reativação de casos latentes. Todos os pacientes em que isto ocorreu estavam outrora em uso de agentes imunossupressores. Entre nós, onde a vacinação por BCG é obrigatória, a triagem para tuberculose em pacientes que irão receber Remicade® deve envolver o raio X de tórax além do teste subcutâneo de PPD, e posteriormente, profilaxia com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, quando pertinente⁽³⁾.

Com sua disponibilidade no mercado nacional, o Hospital Israelita Albert Einstein passou a utilizar o Remicade® - infliximab de forma quase que exclusiva por reumatologistas e gastroenterologistas. Em dezembro de 2002, o hospital completou 500 infusões, sendo a maior casuística do país em uso desta medicação até o momento. O grupo de pacientes utilizados naquela altura e os efeitos adversos de natureza infusional encontram-se nas tabelas 4 e 5.

No material apresentado até o momento, o uso de Remicade® parece ser um produto valioso em pacientes com formas resistentes da AR após o uso de DMARDs (drogas modificadoras do curso da doença). Nos últimos 12 meses, tem havido uma tendência universal em se utilizar ou indicar o produto, mesmo em pacientes com doença de curta duração. Ou seja, o uso precoce de DMARDs e biológicos e, neste caso, é lógico, ocorreria inversão da clássica pirâmide farmacoterápica na conduta desta enfermidade⁽⁴⁾.

Por que intervir com biológicos precocemente na AR?

Acredita-se que três elementos sejam importantes contemplar nesta doença: a injúria articular parece ocorrer precocemente na maioria dos pacientes, a progressão frequente e finalmente a remissão espontânea, que costuma ser rara.

Neste sentido, dois estudos estão em andamento: o ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the treatment of Rheumatoid of Early Onset) e o DINORA (Definitive Intervention in New Onset Rheumatoid Arthritis). No primeiro, a doença deve estar ativa por mais de três meses e, no segundo, o diagnóstico entre duas a seis semanas, além de sintomáticos por pelo menos um período de 14 semanas.

Um dos elementos de utilidade na indicação no Remicade® de forma precoce será a utilização de novos marcadores laboratoriais, como a determinação de anti-CCP (Anti-cyclic Citrullinated Peptide) que, além da

especificidade, parece ser um elemento de valor prognóstico, e por conseguinte ganhando seu espaço na propedêutica laboratorial da AR⁽⁵⁾.

Não é pertinente tecer aqui comentários de quando parar a medicação, visto que a grande maioria da comunidade reumatológica aqui e no exterior ainda não acumulou experiência suficiente no trato com estas drogas. Mas, de forma preliminar, o que se tem observado é que após o protocolo do ATTRACT, vários pacientes se mantêm em remissão por períodos que vão até seis meses após a última injeção.

Em suma, o uso do Remicade[®] isoladamente ou em combinação com metotrexato induz remissão prolongada em quase todos os pacientes com resposta insuficiente ao uso dos DMARDs.

Uma série de novos estudos em andamento sinaliza possibilidade de que estes medicamentos venham a ser utilizados em doentes com pouco tempo de duração de doença, ou seja, AR precoce, e também em atividade prolongada.

Para este cenário, a utilização do novo marcador anti-CCP parece estar associada a pacientes com um curso de maior agressividade, onde os biológicos deverão ser utilizados de forma mais precoce, e é muito provável que a Medicina de Grupo deverá cobrir os custos desta medicação, quando bem indicada. No caso dos hospitais públicos, o dilema do gestor terá que ser equilibrado com os recursos disponíveis, apesar dos estudos iniciais de farmacoeconomia sugerirem que o uso precoce dos biológicos seja custo-efetivo.

Tabela 1. Terapêutica da artrite reumatóide

1982	2002
Sais de ouro	Metotrexato
Cloroquina	Leflunomida
Auranofina	Etanercept
Azatioprina	Infliximab
D. Penicilamina	Anakinra
Ciclosporina	
Sulfassalazina	
Prednisona	

Tabela 2. ATTRACT - Critérios de inclusão

AR Ativa (maior que seis meses de duração)
Seis ou mais articulações inchadas
Seis ou mais juntas dolorosas
Pelo menos dois dos seguintes achados:
Rigidez matinal maior que 45 minutos
Hemossedimentação maior que 28 mm
Proteína C reativa maior que 20 mg/L
Homem ou mulher 18 a 75 anos de idade
Utilização do metotrexato por três meses ou mais

Tabela 3. Infecções com uso de infliximab

Infecções do Trato Respiratório	
Sepses	
250 casos de tuberculose	
30 casos na França	
42 casos na Espanha	
96 casos nos Estados Unidos	
82 casos em outros países	
Efeitos Colaterais Adicionais	
Reações e infusão-anafilaxia incomum	
Doença auto-imune	
Risco de quadro Lupus-like	
Neoplasias-pancitopenias e afecções	
Desmielinizantes foram descritos	

Tabela 4. Pacientes com doenças reumáticas sob o uso de infliximab-Remicade

Artrite reumatóide	21
Artrite psoriática	3
Espondilite anquilosante	2
Artrite reumatóide juvenil	3
Fasciite eosinofílica	1
Febre do mediterrâneo	1
Aftas de repetição (Behçet)	1

Tabela 5. Efeitos adversos sob o uso do infliximab-Remicade

Reações infusionais imediatas	10
Reações tardias	1
Infecção de vias aéreas	2
Infecção viral herpética	1

Referências

1. Scheinberg MA. Terapêutica da artrite reumatóide na próxima década... impacto do Remicade (infliximab). Anais da Academia Brasileira de Reumatologia 2002;1:325.
2. Lipsky P, 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.
3. Keane J. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098-104.
4. Scheinberg M, Rodolpho PM. Experiência no uso do Remicade-infliximab no Hospital Israelita Albert Einstein (500 infusões) após um ano: novembro de 2001-dezembro 2002. Avanços Médicos 2003;9:198-200.
5. Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2003;139:234-5.