



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

MICHELE DOS SANTOS MOREIRA

USO DO METOTREXATO E INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

ARIQUEMES – RO

2019

Michele dos Santos Moreira

**USO DO METOTREXATO E INFLIXIMABE NO
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Ma. Keila de Assis Vitorino

Ariquemes – RO

2019

Michele dos Santos Moreira

**USO DO METOTREXATO E INFLIXIMABE NO
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientadora Prof.^a Ma. Keila de Assis Vitorino
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Dra. Taline Canto Tristão
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Esp. Jucelia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 29 de Outubro de 2019.

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Júlio Bordignon - FAEMA

M838u	MOREIRA, Michele dos Santos . Uso do Metotrexato e Infiximabe no tratamento da Artrite Reumatoide . / por Michele dos Santos Moreira. Ariquemes: FAEMA, 2019.
	42 p.
	TCC (Graduação) - Bacharelado em Farmácia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA.
	Orientador (a): Profa. Ma. Keila de Assis Vitorino.
	1. Artrite Reumatoide . 2. Metotrexato . 3. Infiximabe . 4. Tratamento. 5. Associação . I Vitorino, Keila de Assis. II. Título. III. FAEMA.
	CDD:615.4

Bibliotecária Responsável
Herta Maria de Açucena do N. Soeiro
CRB 1114/11

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, pelo dom da vida.

Aos meus pais, Adroaldo Moreira de Jesus e Vanuza Francisca dos Santos, sem eles eu não estaria aqui, agradecer por terem me dado condições para me tornar uma profissional.

Aos meus avós, Antônio Evangelista de Jesus e Raimunda Glória Moreira de Jesus; pessoas que amo incondicionalmente, e sempre estiveram ao meu lado, agradecer pelas orações constantes que sempre mantiveram por mim.

A minha família em modo geral, pela confiança e motivação que sempre me deram e contribuíram diretamente ou indiretamente para que esse ciclo da minha vida se concretizasse, e o sonho se tornar realidade.

À minha orientadora, Prof.^a Keila de Assis Vitorino, pela paciência e confiança em mim depositada e por tudo que me ajudou para a conclusão desse trabalho.

A todos só tenho a dizer: **Muito obrigada!**

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

(José de Alencar)

RESUMO

A Artrite Reumatoide é uma síndrome autoimune inflamatória e crônica que causa limitações funcionais e danos articulares progressivos que causam dor, diminuição da mobilidade, força e atividade física. Diante dessas limitações se faz necessário iniciar um tratamento rigoroso com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, como o metotrexato (MTX) e muitas vezes, indicado por um médico especialista (reumatologista), o uso associado com MMCD biológicos, como o infliximabe (IFX). Partindo desse pressuposto, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura, avaliando a eficácia e a segurança do IFX + MTX em comparação com o MTX em monoterapia. O presente trabalho propôs-se realizar uma revisão teórica de caráter exploratório e descritivo de entendimento sobre o assunto, através de fontes indexadas na base de dados SciELO e Google Acadêmico utilizando os descritores artrite reumatoide, metotrexato e infliximabe. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicações em português e recorte temporal entre 2011 e 2018. Portanto, a combinação desses dois medicamentos, MTX + IFX, apresentam de acordo com o presente trabalho melhores resultados de eficácia clínica quando avaliados pelos índices ACR e DAS28 do que o MTX em monoterapia, independente da dose, do uso prévio de MMCD ou da duração da doença, sendo também muito indicada para indivíduos com resposta insuficiente ao MTX em monoterapia.

Palavras-Chave: Artrite reumatoide; Metotrexato; Infliximabe; Exercício físico.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory autoimmune syndrome that causes functional limitations and progressive joint damage that causes pain, decreased mobility, strength and physical activity. Faced with these limitations, rigorous treatment with synthetic disease-modifying drugs (DMD) such as methotrexate (MTX) and often indicated by a specialist physician (rheumatologist) should be initiated and the use associated with biological DMD such as infliximab (IFX). Based on this assumption, this paper aims to present a literature review evaluating the efficacy and safety of IFX + MTX compared to MTX alone. The present work aimed to carry out an exploratory and descriptive theoretical review of understanding on the subject, using indexed sources in the SciELO and Google Scholar database using the keywords rheumatoid arthritis, methotrexate and infliximab. Articles available in full, publications in Portuguese and timeframe between 2011 and 2018 were included. Therefore, the combination of these two drugs, MTX + IFX, present, according to the present study, better clinical efficacy results when evaluated by the ACR and DAS28 indices of the study. Than MTX alone, regardless of dose, previous use of DMD or disease duration. It is also very indicated for individuals with insufficient response to MTX alone

Keywords: Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Infliximab; Physical exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 : Articulações afetadas pela artrite reumatoide	18
Figura 2 : Deformação em “pescoço de cisne”	18
Figura 3 : Nódulo reumatoide subcutâneo no antebraço.....	20
Figura 4 : Mecanismos de ação do MTX	24
Figura 5 : Estrutura do IFX	25
Figura 6 : Mecanismo de ação do IFX.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 : Principais pontos considerados no sistema de pontuação19

Tabela 2 : Índices compostos de atividade da doença22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AICAR	5-aminoimidazole-4-ribonucleotídeo-carboxamida
AMP	Monofosfato de adenosina
Anti-TNF- α	Anti fator de necrose tumoral alfa
ATIC	5-aminoimidazole-4-ribonucleotídeo-carboxamida formiltransferase
CDAI	Índice clínico de atividade de doença
cm	Centímetro
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i> (Índice de atividade de doença)
IgG	Imunoglobulina G
IFX	Infliximabe
Kg	Kilograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
MMCD	Medicamento Modificador do curso da doença
MTX	Metotrexato
MTXPGs	Derivado poliglutâmico de metotrexato
PCR	Proteína C Reativa
SDAI	Índice simplificado de atividade de doença
TNF	Fator Necrose Tumoral
TNF- α	Fator Necrose Tumoral-alfa
TYMS	Timidilato sintase
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	14
3.2 AMOSTRA.....	14
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	14
3.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 CARACTERÍSTICAS DA ARTRITE REUMATOIDE.....	16
4.2 SINTOMAS DA ARTRITE REUMATOIDE.....	17
4.3 DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE	19
4.4 TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE.....	21
4.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	22
4.5.1 Metotrexato em Monoterapia	22
4.5.2 Infiximabe em Monoterapia	25
4.5.3 Uso Combinado do Metotrexato e Infiximabe	27
4.6 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO	29
4.6.1 A PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO E A ALIMENTAÇÃO	29
4.7 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ATENÇÃO FARMACÊUTICA	31
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35

INTRODUÇÃO

Artrite Reumatoide (AR) é uma síndrome autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, que se caracteriza principalmente pelo acometimento das grandes e pequenas articulações, envolvendo frequentemente mãos e pés, podendo levar a deformidade de forma irreversível e limitações funcionais (PEREIRA et al., 2012).

A Artrite Reumatoide (AR) afeta 1% da população mundial adulta, sendo mais comum em mulheres, provocando uma diminuição na qualidade de vida (ALMEIDA et al., 2014). Sua causa é desconhecida, alguns estudos relatam que há combinações de fatores genéticos envolvidos, que podem estar associados a fragilidade de 60% em alguns indivíduos (MARTINS; SANTOS, 2018). Acomete, geralmente, pessoas entre os 40 e 60 anos (MOTA et al., 2011).

O tratamento de pacientes com artrite reumatoide (AR) tem como objetivo diminuir a dor e evitar a perda de função, prevenir e controlar os danos ósseos, melhorar a qualidade de vida e também prevenir e controlar a incapacidade funcional do paciente (MOTA; CRUZ; BRENOL; et al., 2012).

A Artrite Reumatoide (AR) passa por um tratamento rigoroso, mesmo em seu estágio inicial, com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), garantindo um prognóstico favorável ao longo do tempo, por meio do tratamento medicamentoso. O monitoramento do médico reumatologista é imprescindível em casos de pacientes com deformidades nas articulações (IMBODEN et al., 2013).

Os pacientes portadores de artrite reumatoide precisam ser tratados precocemente com MMCD, que são fármacos que previnem o dano e preservam o funcionamento articular. O metotrexato (MTX) faz parte da primeira linha de tratamento e é um MMCD sintético. O uso de MMCD biológicos, como o Infiximabe (IFX), é indicado quando não ocorre melhora terapêutica. Esses medicamentos atuam mais especificamente nos fatores responsáveis pela inflamação na artrite reumatoide (COSTA et al., 2015).

A escolha do tema do presente trabalho surgiu devido ao alto índice de pessoas diagnosticadas com Artrite Reumatoide que fazem uso de vários medicamentos para melhorar a qualidade de vida.

Partindo desse pressuposto, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura, avaliando a eficácia e a segurança do IFX + MTX em comparação com o MTX em monoterapia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a segurança do Metotrexato + Infiximabe em comparação com o Metotrexato em monoterapia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a Artrite Reumatoide;
- Descrever as manifestações clínicas;
- Descrever o uso do metotrexato e infliximabe no tratamento da Artrite Reumatoide;
- Relatar sobre o tratamento não farmacológico;
- Comparar a terapia individual e composta dos medicamentos abordados;
- Relatar o papel do farmacêutico na atenção farmacêutica.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

O presente trabalho propôs-se a realizar uma revisão teórica de caráter exploratório e descritivo de entendimento sobre a eficácia e a segurança do Metotrexato + Infiximabe em comparação com o Metotrexato em monoterapia.

3.2 AMOSTRA

A busca da amostra foi realizada em fontes indexadas na base de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Google Acadêmico utilizando os seguintes descritores: artrite reumatoide, metotrexato e infliximabe.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A seleção dos artigos científicos, monografias, teses e revistas ocorreram a partir da delimitação dos critérios de inclusão utilizados para satisfazer a amostra.

Os critérios de inclusão foram trabalhos relacionados ao tema abordado e/ou temáticas semelhantes, na íntegra, publicações em português e recorte temporal entre 2011 e 2018.

Como critério de exclusão não foram utilizados textos incompletos, não disponíveis na íntegra, artigos em língua estrangeira e anteriores a 2011.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

A verificação dos artigos quanto a concordância com os objetivos da pesquisa foi realizada através de leituras seletivas e interpretativas dos resumos, títulos e textos das publicações, verificando a identificação do assunto referente ao tema em estudo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CARACTERÍSTICAS DA ARTRITE REUMATOIDE

A Artrite Reumatoide (AR) é uma patologia autoimune, na qual as células do sistema imune (glóbulos brancos), que deveriam atacar elementos externos e bactérias, acabam atacando o próprio corpo, invadindo as articulações e liberando citocinas causando inflamações (PASSOS, 2016).

As inflamações podem ser caracterizadas como sinovite monoarticular, que ocorre quando afeta apenas uma articulação, ou sinovite poliarticular, quando afeta múltiplas articulações (OLIVEIRA, 2017).

A AR se manifesta em pessoas geneticamente suscetíveis, portadoras dos alelos HLA-DRB 1, HLA-B e HLA-DPB1, JAK-STAT, NF-kB e sinalizadores de receptores de células T na regulação imune. Pessoas portadoras desses alelos podem desencadear a AR ao fazerem uso do tabaco, por causar a citrulinização de proteínas e aumento da produção de auto anticorpos (BRASIL, 2019; GOELDNER et al., 2011).

Sendo a AR resultante da ação das células T e B autorreativas, que levam a um processo desorganizado de remodelação e destruição óssea, à infiltração celular e à sinovite. A membrana sinovial é a principal fonte de proteases e citocinas pró-inflamatórias que, em conjunto com condrócitos e osteoclastos, promove a destruição articular. Penetram na cavidade articular projeções de tecido proliferativo, que invadem o tecido ósseo e a cartilagem, acarretando no *pannus*, característico da AR (GOELDNER et al., 2011).

Os genes tem um papel importante como fator de suscetibilidade no desenvolvimento da AR. Os alelos do *locus* HLA (*human leukocyte antigen*)-DRB1, que está localizado no braço curto do cromossoma 6 é a principal associação genética conhecida para a AR. Que por sua vez codifica as moléculas, responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T helper CD4+, do complexo maior de histocompatibilidade de classe II (MHC-II). Esses alelos, que possuem associação com a AR, codificam uma sequência de aminoácidos conservada, localizada no sulco do heterodímero final da molécula MHC-II, genericamente designada por

epítopo comum. Assim, os alelos que possuem este epítopo comum apresentam uma relação dose-efeito com a gravidade e suscetibilidade da doença, o que é muito superior nos homozigóticos em comparação aos heterozigóticos; algumas combinações de heterozigotos compostos também apresentam um risco muito superior de desenvolvimento de AR. Estima-se que pouco mais de um terço (37%) do risco genético da AR seja contribuição do *locus* HLA-DRB1 (ARAÚJO, 2014; MARTINS; SANTOS, 2018).

Sabe-se que as citocinas inflamatórias, TNF- α e IL-1 β , parecem desempenhar um papel central na patogênese da AR, pois induzem o aparecimento de febre, a síntese hepática de proteínas de fase aguda, ativam as células do sistema imunitário (monócitos, linfócitos T e B, granulócitos e macrófagos), potencializam a produção de eicosanoides, a atividade pró-coagulante e a produção de espécies reativas de oxigênio. E ainda estimulam os fibroblastos e osteoclastos sinoviais que liberam metaloproteinases da matriz, sob a ação de citocinas pró-inflamatórias. Porém, contribuem também para o dano articular observado ao inibirem a produção endógena dos inibidores das metaloproteinases da matriz (MIRANDA, 2012).

4.2 SINTOMAS DA ARTRITE REUMATOIDE

A Artrite Reumatoide (AR) pode comprometer joelhos, ombros, cotovelos e quadris, como mostra a figura 1. São características das articulações afetadas: Edema, dor e calor local, que podem ainda apresentar rubor local. A inflamação persistente quando não tratada acaba ocasionado deformações articulares, como pescoço de cisne (figura 2) (GOELDNER et al., 2011).

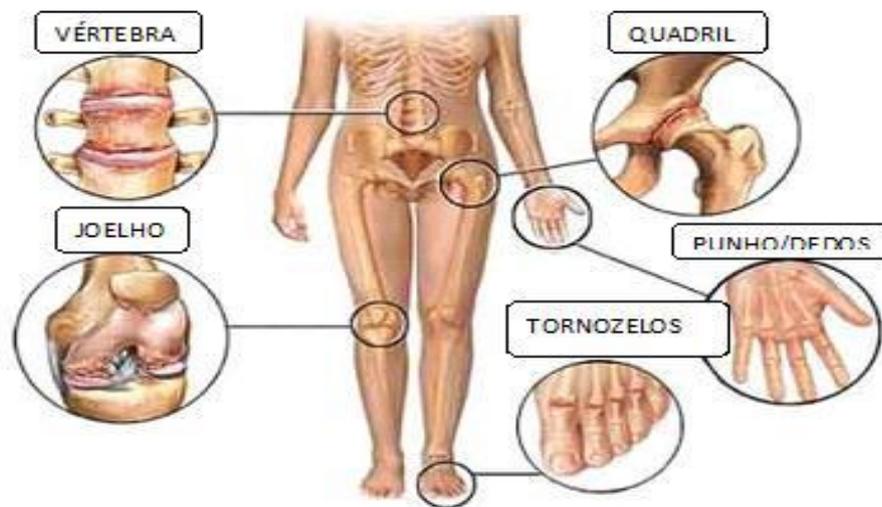


figura 1 – Articulações afetadas pela artrite reumatoide
 Fonte: adaptado de SANTOS, (2013).



figura 2 – Deformação em “pescoço de cisne”
 Fonte: adaptado de GOELDNER et al., (2011).

A dor e as deformidades articulares são características do processo inflamatório crônico na artrite reumatoide não controlada, resultando com frequência em incapacidade funcional. Como consequência, após 15 anos de diagnóstico da artrite reumatoide apenas 40% dos pacientes são capazes de trabalhar. Além disso, devido a patologias associadas à doença os pacientes com artrite reumatoide, têm expectativa de vida menor que a da população em geral (FALEIRO et al., 2011).

Porém sua etiologia ainda é desconhecida, sendo encontrados apenas fatores de risco, como: a ativação por pessoas que tenha potenciais fatores genéticos com influência de respostas celulares, do sistema imunológico e do humor (MARTINS; SANTOS, 2018).

4.3 DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE

Para o diagnóstico da artrite reumatoide é preciso observar os sintomas e sinais clínicos, assim como os exames laboratoriais e radiográficos. Alguns critérios são usados para sua classificação, entre eles: rigidez nas articulações durando uma hora pelo menos; a constatação pelo médico de artrite em três ou mais articulações com pelo menos três áreas articulares; artrite simétrica das mãos; nódulo reumatoide; a presença de alterações radiográficas e fator reumatoide em punhos e mãos (CARVALHO; CARDOSO;ERRANTES, 2016).

Depois da avaliação de tais critérios, aplica-se um sistema de pontuação, usado na prática clínica, que se baseia em medidas, e assim a doença é classificada como artrite reumatoide se de um valor máximo de 10 pontos, um total de 6 ou mais pontos for atingido. Os principais pontos considerados nesta pontuação são descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Principais pontos considerados no sistema de pontuação

Principais pontos	Pontuação
Local e número de articulações envolvidas	0 a 5
Alterações sorológicas	0 a 3
Elevação das provas de fase aguda	0 a 1
Duração dos sintomas	2 níveis e intervalo 1

Fonte: adaptado de COSTA; BECK, (2011).

Segundo Mota e colaboradores (2013) nenhum teste isolado, seja de imagem ou laboratorial confirma o diagnóstico. Principalmente na fase inicial da doença a confirmação pode ser difícil, devido às alterações sorológicas e radiográfica se encontrarem ausentes, que são características para o diagnóstico.

Os médicos especialistas solicitam exames para verificar a atividade inflamatória, geralmente a dosagem de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS). A ausência ou a presença do fator reumatoide não confirma a doença, pois o fator reumatoide está presente em 80% da população (CHECHI et al., 2014).

As manifestações clínicas podem ter início em qualquer idade e, de forma variável, se apresentam com manifestações extra-articulares como febre, perda ponderal, fadiga e mialgia que podem acompanhar o início das manifestações articulares (CONCEIÇÃO; SINHORIN; MARTINS; ARAÚJO, 2015).

As manifestações extra-articulares afetam 20% a 25% dos portadores da artrite reumatoide que tem como característica nódulos subcutâneos que variam de 2 mm a 5 cm, múltiplos ou solitários, costumam aparecer na superfície extensora do antebraço, falanges proximais e articulação do metacarpo, como resultado da vasculite de pequenos vasos (Figura 3) (CARVALHO et al., 2016).

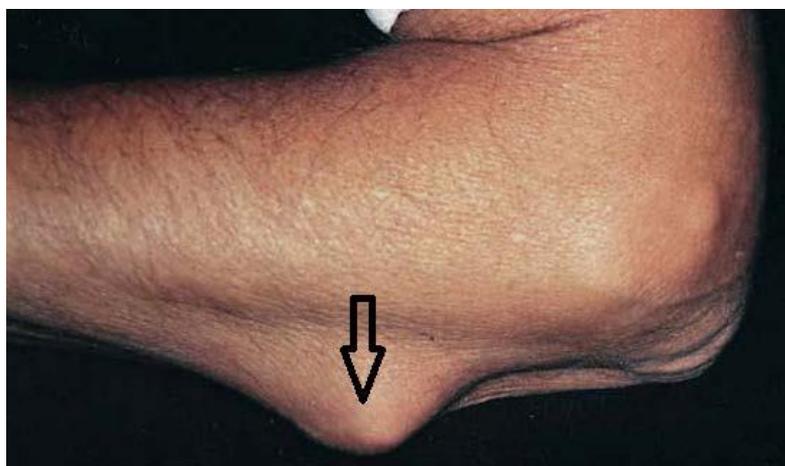


figura 3 – Nódulo reumatoide subcutâneo no antebraço

Fonte: adaptado de CARVALHO et al., (2016).

Geralmente a artrite reumatoide tem início, de maneira simétrica, nas pequenas articulações, juntamente com rigidez matinal, dor e limitação de movimentos num período maior que uma hora. Embora acometa com mais frequência as articulações metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e metatarsofalangianas, além de pulsos e articulações do joelho, pode também acometer outras articulações (ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014).

Além dos nódulos reumatoides, são características das manifestações extra-articulares: anemia, derrame pleural, hipertensão da artéria pulmonar, pleurite, pericardite e doença pulmonar. Algumas destas manifestações estão associadas com a maior causa de mortalidade em pacientes com artrite reumatoide (MOURA; ZAKSZEWSKI; SILVA; SKARE, 2012).

4.4 TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

O tratamento da artrite reumatoide envolve a educação do paciente e sua família, terapia ocupacional, terapia medicamentosa, apoio psicossocial, fisioterapia e abordagens cirúrgicas. As terapias medicamentosas incluem o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticas e biológicas (MOTA; CRUZ; BRENOL; PEREIRA; FRONZA; BERTOLO; FREITAS; SILVA, et al., 2012).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide, aprovada pela Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013, fundamenta-se que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível. A terapia medicamentosa intensiva instituída previne danos, melhorando a capacidade funcional do doente. Os primeiros doze meses da artrite reumatoide, período inicial, abre uma janela de oportunidade terapêutica, é o momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar positivamente o curso da doença (BRASIL, 2013).

O tratamento da doença envolve precocemente o uso de medicamentos biológicos que possuem custos elevados, incluindo despesas médicas, hospitalares, terapia, medicamentos e indiretamente, por afetar a produtividade do indivíduo portador (COSTA; ALMEIDA; JUNIOR; et al., 2014).

As características de cada paciente influenciam na terapêutica, como a atividade, gravidade da doença, a resposta a regimes prévios de tratamento e a tolerância à dor. O ponto chave na terapêutica da doença é o tratamento medicamentoso bem como sua implantação intensiva e precoce que são necessários para se alcançar a remissão da doença evitando assim danos irreversíveis e perda da funcionalidade (BUENDGENS et al., 2013).

Comorbidades e outros fatores de risco, como diabetes melito, dislipidemias, obesidade, hipertensão e osteoporose, tornam a prescrição simultânea de medicamentos frequente. Ocorre muitas vezes a automedicação e/ou a utilização de medicamentos para tratamentos sintomáticos o que pode aumentar ainda mais a quantidade de medicamentos utilizados (BAGATINI et al., 2011).

No tratamento farmacológico são usados anti-inflamatórios não esteroidais, anti-inflamatórios esteroidais, imunossupressores e MMCDs biológicos e sintéticos (GOELDNER et al., 2011).

De acordo com as diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide, a monitoração da atividade da doença é importante para avaliar as manifestações extra-articulares, o acometimento articular e a ocorrência de comorbidades, já na avaliação inicial (MOTA et al., 2013).

Com a utilização de alguns parâmetros, índices compostos da atividade da doença foram criados e validados, como mostra a tabela 2 os principais índices. O índice DAS28 vai de zero a 9,4 pontos, onde uma baixa atividade é considerada se menor que 3,2 e a remissão quando for igual ou inferior a 2,6 (MOTA et al., 2013; PASSOS, 2016).

Tabela 2 – Índices compostos de atividade da doença

DAS28 (<i>Disease Activity Score</i>)	Parâmetros
DDAI (<i>Clinical Disease Activity Index</i>) - Índice clínico de atividade de doença	28 articulações (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, cotovelos, punhos, ombros e joelhos bilateralmente)
SDAI (<i>Simplified Disease Activity Index</i>) - Índice simplificado de atividade de doença	

Fonte: adaptado de MOTA et al., (2013).

Pelo fato do DAS28 proporcionar uma avaliação satisfatória de atividade da doença, ser prático na determinação dos parâmetros clínicos e propiciar uma avaliação mais rápida pelos reumatologistas, o mesmo é um dos índices mais utilizados na determinação da atividade da artrite reumatoide (PERES, 2012).

4.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.5.1 Metotrexato em Monoterapia

O Metotrexato (MTX) é um dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) que atua reduzindo sinais e sintomas, obtendo melhora no estado funcional. Este medicamento bloqueia a progressão das lesões radiográficas, sendo

considerado um fármaco padrão para o tratamento por ser o mais bem tolerado. É contraindicado em pacientes com insuficiência renal, etilismo, supressão da medula óssea e hepatopatias (DAVID et al., 2013; SILVA, 2015).

A dose no tratamento inicial é de 10-15 mg/semana, podendo ser via oral ou parenteral, não obtendo melhora ou controle da doença com a dose inicial, é necessário aumentar a dose a cada 2 - 4 semanas até alcançar a dose de 20 - 30 mg/semana, preferencialmente nas 12 semanas. Uso da via parenteral é indicado em pacientes que apresentam intolerância gastrointestinal ou resposta inadequada do uso oral (MOTA et al., 2012).

O mecanismo de ação do Metotrexato (MTX) no tratamento de doenças inflamatórias, assim como em outras doenças, permanece ainda inconclusivo e impreciso apesar de seu uso generalizado (CANEVAROLO, 2017).

Em baixas doses o Metotrexato (MTX) parece ter um efeito mais anti-inflamatório do que imunossupressor. Logo, derivados poliglutâmicos (MTXPGs) tem grande afinidade com enzimas que precisam de folato como co-fator, o que inclui a 5-aminoimidazole-4-ribonucleotídeo-carboxamida (AICAR), a formiltransferase (ATIC) e a timidilato sintase (TYMS). MTXPGs inibem ATIC, o que causa acúmulo de AICAR e seus metabólitos, que por sua vez inibem a monofosfato de adenosina (AMP) desaminase e a adenosinadesaminase, o que gera o aumento dos níveis de adenosina endógena (um nucleosídeo com grande efeito anti-inflamatório) (CANEVAROLO, 2017).

Na figura 4 está representado um esquema deste mecanismo de ação. A liberação para o meio extracelular e a síntese de adenosina modulada por Metotrexato (MTX), e a subsequente ativação de receptores de adenosina fazem parte de um dos mecanismos que são responsáveis pelo efeito anti-inflamatório do MTX. Porém o Metotrexato (MTX) inibe também a ativação, induz a apoptose em células T e altera a expressão de moléculas de adesão e citocinas. Portanto, as concentrações de MTXPGs encontradas em células mononucleares, neutrófilos e eritrócitos após a administração de MTX tem correlação com a eficácia clínica deste agente em pacientes com artrite reumatoide (CANEVAROLO, 2017).

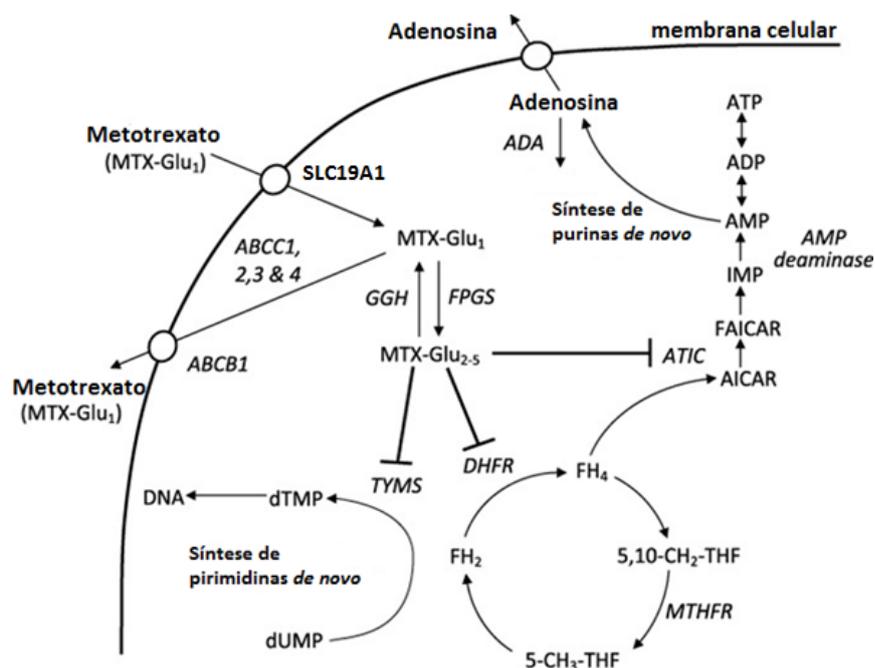


figura 4 – Mecanismos de ação do MTX

Fonte: adaptado de CANEVAROLO, (2017).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide relata que alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal está associada ao MTX, podendo levar ao rompimento do tratamento em aproximadamente 30% dos casos. O ácido fólico deve ser utilizado para diminuir o risco de toxicidade, é recomendado 5 mg uma vez por semana, 36 horas após o tratamento com o MTX (BRASIL, 2013).

O Metotrexato (MTX) deve ser prescrito em monoterapia no início do tratamento e combinações com outros medicamentos são consideradas em casos de intolerância ao MTX ou ausência de respostas clínicas de quatro a seis semanas de tratamento (TADIOTTO, 2013).

Costa et al. (2013) afirma que o uso do Metotrexato (MTX) em monoterapia é menos eficiente do que o uso do MTX associado a medicamentos biológicos. Há pacientes que não respondem a primeira linha de tratamento, então é indicado o tratamento com MMCD biológicos, que é considerada a segunda linha de tratamento (MOURA et al., 2016).

A Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015, ressalta também que quando ocorre falha da monoterapia inicial, ou seja, quando a atividade de doença continua, após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), moderada ou alta, recomenda-se a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em

monoterapia ou a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCDs sintéticos (BRASIL, 2015).

Apenas 20% a 40% dos pacientes apresentam uma resposta clínica satisfatória fazendo uso do MTX em monoterapia (COSTA et al., 2015).

4.5.2 Infliximabe em Monoterapia

O Infliximabe (IFX) pertence a classe anti-fator necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) e é um anticorpo monoclonal quimérico, que representa 40% das prescrições de MMCD biológicos (COSTA et al., 2015).

O Infliximabe (IFX) é composto pela região constante da Imunoglobulina G I (IgG I) humana e pela região variável do murino (figura 5), que se liga com grande afinidade tanto à forma transmembranar como à solúvel do TNF- α (Figura 6) (SOUSA, 2017).

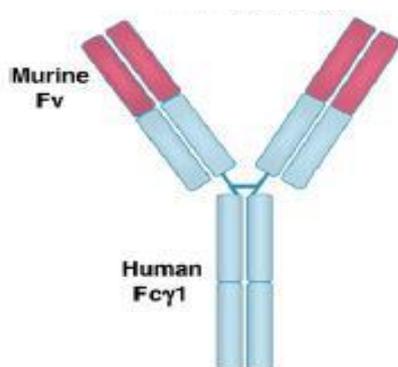


figura 5 – Estrutura do IFX

Fonte: adaptado de SOUSA, (2017).

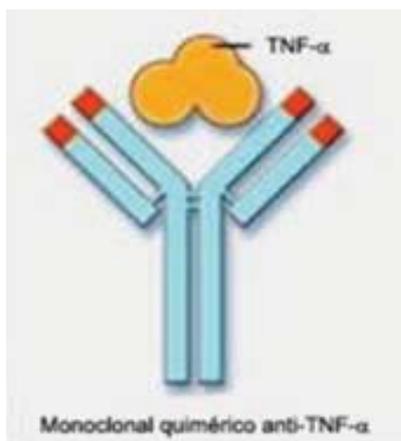


figura 6 – Mecanismo de ação do IFX

Fonte: adaptado de LIMA et al., (2011)

O anti-TNF têm como modo de ação inibir o processo inflamatório e assim apresenta rápido controle da doença, age se ligando ao TNF- α (Fator Necrose Tumoral alfa) que se encontra próximo as articulações do paciente com artrite reumatoide, impedindo as citocinas de se ligarem aos seus receptores (WIENS et al., 2012).

Quando em concentrações muito elevadas o TNF- α pode acarretar em uma inflamação excessiva e causar danos a outros órgãos sistêmicos, como o coração e os pulmões e até mesmo abranger o sistema nervoso (SOUSA, 2017).

A alta especificidade e afinidade entre o TNF- α solúvel e o anticorpo e aquele ligado à membrana, consente a inibição de suas ações biológicas pelo Infliximabe. Contribui, também, para a morte de células que propagam TNF- α em sua superfície por um mecanismo citotóxico e complemento dependente (FALEIRO et al., 2011).

Os agentes anti-TNF- α , utilizados no tratamento de artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes, apresentam complicações, como o aumento da suscetibilidade a várias infecções. O risco é maior em indivíduos que são infectados cronicamente, e a imunossupressão induzida pela medicação pode promover reativação do processo infeccioso (DOUBRAWA et al., 2012).

O TNF- α é um mediador de inflamação e um modulador da resposta imunológica celular, sendo essencial para combater infecções intracelulares. Experiências clínicas mostraram que a defesa do hospedeiro contra infecção fica comprometida em alguns pacientes tratados com o IFX (ANVISA, 2015).

O Infliximabe (IFX), como agente anti-TNF, foi um dos primeiros a ser investigado no tratamento da artrite reumatoide. Este medicamento tem vários

efeitos incluindo a redução de mediadores inflamatórios. É detectado por mais tempo no sangue quando administrado composto com o MTX (KIYOMOTO, 2018).

O Infliximabe (IFX) é administrado por via endovenosa, sendo dose de 3 mg/kg a cada 8 semanas, possuindo meia-vida de 8 a 10 dias. Se ocorrer falha na resposta, a dose do IFX pode ser diminuída quanto ao intervalo entre as infusões para 4 a 6 semanas, ou aumentada aos poucos até 10 mg/kg. O IFX de preferência deve ser utilizado em combinação com o MTX, entretanto pode ser associado com leflunomida quando houver contraindicação ao MTX (FALEIRO et al., 2011).

Segundo Sousa (2017) devido a estrutura do IFX, o mesmo apresenta algum risco de imunogenicidade, que com a combinação do MTX pode ser diminuído.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide, é usado um MMCD biológico em monoterapia apenas quando em casos de contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos (BRASIL, 2015).

4.5.3 Uso Combinado do Metotrexato e Infliximabe

Para pacientes que não atingiram o controle da doença utilizando combinações de pelo menos dois medicamentos modificadores da doença (MMCD) sintético, é aconselhável o uso de MMCD biológicos. Acontece em casos na qual a artrite reumatoide está em estado grave de prognóstico, considerando a adaptar os MMCD biológicos como estratégia medicamentosa inicial (LIMA et al., 2015), pois atuam com maior especificidade nos fatores responsáveis pela inflamação na artrite reumatoide, se destacando os bloqueadores do TNF- α (COSTA et al., 2014).

Mota et al. (2015) mencionam que há registro de boa resposta mantida ao uso do IFX pelo menos de 8 anos de uso, a suspensão do IFX após três anos de uso provocou o surgimento dos sintomas da doença em período de um ano. Os agentes anti-TNF- α apresentam ao longo do tratamento uma resposta satisfatória, não havendo um prazo determinado para a suspensão.

Exceto em casos de intolerância ou toxicidade, apresentam custos e eficácia clínica semelhantes, esses agentes anti-TNF- α não são idênticos em sua farmacocinética, estrutura molecular, potencial para formação de autoanticorpos, mecanismo de ação e anticorpos humanos antiquméricos (SOARES et al., 2012).

Os MMCD, sejam eles sintéticos ou biológicos, possuem ação efetiva para a modificação do curso da doença, agem diretamente no tratamento dos sintomas mais severos da artrite reumatoide (SANTOS et al., 2018).

Os protocolos mais modernos envolvem um diagnóstico precoce, resultando em controle agressivo da inflamação e prevenindo os danos articulares através do uso de MMCD na maioria das vezes em associação. O uso de agentes biológicos tais como IFX busca a remissão ou a diminuição da atividade da doença e prevenção dos danos articulares irreversíveis (FERNANDES, 2012).

O MTX deve ser administrado enquanto o paciente estiver usando IFX, para impedir a formação de anticorpos contra essa proteína quimérica. A combinação desses MMCDs mostrou, em ensaios clínicos, que houve a interrupção da progressão da lesão articular, se mostrando superior à monoterapia com MTX (RODRIGUES et al., 2017).

Segundo Carvalho et al. (2016) o tratamento com IFX em combinação com MTX é indicado em pacientes com atividade da doença moderada à grave para redução dos sinais e sintomas e que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX.

Costa e Beck (2011) destacam que quando não há resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX ou quando ocorrem efeitos adversos, recomendasse a troca ou o uso de combinações de MMCD.

Costa et al. (2015) relatam que houve menor progressão radiográfica nos doentes tratados com IFX em combinação com MTX na dose padrão do que aqueles que foram tratados com outros MMCD sintéticos. Apontam também para um risco mais baixo de perda de seguimento decorrente da ausência de eficácia no grupo tratado com IFX e MTX. O tratamento com MTX e IFX mostrou maior eficácia quando em comparação ao MTX em combinação com outros MMCD sintéticos ou em monoterapia (COSTA et al., 2015).

Segundo as Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide (MOTA et al., 2013) o MTX + IFX causou a remissão em pacientes com menos de 36 meses de artrite reumatoide medida entre 54 semanas e 24 meses atingindo níveis de 21,3% pelo critério SDAI. Assim evidenciando a eficácia da combinação de MTX + IFX no tratamento da artrite reumatoide.

4.6 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

4.6.1 A PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO E A ALIMENTAÇÃO

O portador da artrite reumatoide tem além da qualidade de vida prejudicada, comprometimento físico. A qualidade de vida é influenciada pelo sedentarismo, dificultando realizar atividades simples do dia a dia, afetando a autoestima. Quando o tratamento da artrite reumatoide é iniciado em fase tardia é aconselhado participar de programas de exercícios físicos que tem como objetivo melhorar o fortalecimento muscular, garantindo sustento de atividades realizadas (SOARES; OLIVEIRA, 2017).

A atividade física praticada não pode causar dor, assim como não deve envolver séries longas de exercícios e movimentos repetitivos para que não venha agravar os sintomas. Os exercícios físicos têm o objetivo de aprimorar a capacidade funcional do paciente e prepara-lo para suas atividades cotidianas (SANTOS, 2013).

O tratamento deve começar o mais breve possível após o diagnóstico. Logo, a fisioterapia é uma prática recomendada em qualquer fase da doença tendo como objetivo aliviar a dor, combater os processos inflamatórios, preservar a amplitude de movimento articular e a atividade muscular, prevenindo as deformidades e restaurando o quadro cardiopulmonar, promovendo o bem-estar físico, psíquico e social, obtendo melhora no quadro cardiorrespiratório, equilíbrio, e qualidade de vida dos indivíduos em tratamento (MOLIN et al., 2015; JORGE et al., 2016).

Molin et al. (2015) destaca que a prática de exercícios prescritos e supervisionado por um fisioterapeuta, têm a capacidade de melhorar significativamente o quadro algico, assim como também não causa o agravamento da condição clínica do paciente.

Portadores de artrite reumatoide apresentam melhora na força muscular, mobilidade articular, humor e aptidão funcional através do exercício físico (WIBELINGER, 2012).

A hidroterapia é um recurso indicado na fisioterapia, muito utilizado no processo de reabilitação em pacientes com artrite reumatoide, é realizada com uso externo da água com propósitos terapêuticos. Proporciona vários benefícios no relaxamento muscular e condicionamento físico, como a redução de edema e dor,

garantindo melhora na qualidade do sono, e também diminuição da sobrecarga sobre as articulações lesionadas (ROSA et al., 2015; WIBELINGER, 2012).

Além da prática de exercícios físicos, alguns estudos demonstram que os sintomas são aliviados quando seguidos padrões alimentares eliminando certos alimentos da dieta. O padrão alimentar é caracterizado pela riqueza das frutas, peixes, cereais, azeitonas, baixo consumo de carnes vermelhas e alimentos com gorduras saturadas (PINHEIRO et al., 2015).

Oliveira (2011) destaca em seu estudo relatos dos benefícios do consumo de ácido oleico e ômega 3 por pacientes com artrite reumatoide, devido a possível redução da atividade inflamatória e melhora da função física e da vitalidade desses indivíduos. Relata ainda os benefícios da dieta vegetariana, rica em vegetais e verduras e pobre em gorduras saturadas, na manutenção do peso dos pacientes com artrite reumatoide, além de acarretar em benefícios ao paciente e possivelmente reduzir a inflamação geral (OLIVEIRA, 2011).

Já Miranda (2012) alerta para os malefícios dos ácidos gordos ômega 6, que são abundantes nas dietas ocidentais, pois quando consumidos em exagero, tendem a favorecer o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios e pró-coagulantes.

A suplementação com óleo de peixe, rico em ômega 3, é um possível aliado na redução da dose de fármacos usada, com estimativa de dose ideal entre 3 a 6 g diários. Além disso, têm revelado impactos positivos na clínica da artrite reumatoide e, a longo prazo na prevenção da reabsorção óssea e cartilaginosa (ARAÚJO, 2014).

Contudo, apesar dos benefícios que alguns nutrientes possuem não se pode deixar de incentivar os portadores de artrite reumatoide a sempre adotarem uma alimentação variada e não centrada unicamente nesses alimentos, já que o organismo é formado por um conjunto de órgãos e sistemas, que possuem carências nutricionais particulares e, portanto sua homeostasia poderá ser limitada por uma dieta muito restritiva (MIRANDA, 2012).

4.7 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

O conceito de Farmácia Clínica surgiu na era indústria, quando o profissional farmacêutico tinha perdido sua identidade e função, a fim de resgatar o valor social da farmácia. “É uma ciência da saúde que tem como responsabilidade assegurar, mediante a aplicação de conhecimentos e funções relacionados aos cuidados dos pacientes, que o uso dos medicamentos seja seguro e apropriado” (SATURNINO et al., 2012).

Logo, a principal ação do profissional farmacêutico passou a ser a promoção do bem-estar do paciente, e juntamente com outros profissionais da área da saúde somar esforços para a promoção da saúde humana (SANTOS et al., 2017).

A Assistência Farmacêutica se subdivide em pelo menos duas áreas, sendo considerada como uma grande área das Ciências Farmacêuticas: a tecnologia de gestão e a de uso do medicamento. Onde a Atenção Farmacêutica é uma especialidade do uso de medicamento e de caráter exclusivo do profissional farmacêutico (OLIVEIRA; MENEZES, 2013).

A atenção farmacêutica foi definida, em 1990, por Hepler e Strand, com o objetivo de assegurar o manejo seguro, conveniente e custo-efetivo da farmacoterapia, oferecendo ao paciente educação em saúde, orientação farmacêutica e seguimento farmacoterapêutico (OPAS, 2002; GUIMARÃES et al., 2012).

Foi somente em 2002 que ocorreu a primeira Proposta de Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, sendo definida como:

Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (OPAS, 2002).

Nesta proposta, a dispensação, a indicação de medicamentos que não precisam de prescrição médica e a orientação farmacêutica, que são atividades de cunho farmacêuticas relacionadas ao paciente, que compõem, assim como o acompanhamento farmacoterapêutico, a atenção farmacêutica. Devido a isso, e ao englobar as ações de saúde com os princípios do SUS trata-se de uma proposta condizente com a realidade da profissão farmacêutica brasileira e das farmácias comunitárias no país (ANGONESI; RENNÓ, 2011).

Porém de acordo com os princípios filosóficos da Atenção Farmacêutica estes são serviços que devem ser proporcionados para todas as pessoas usuárias de medicamentos que precisem de acompanhamento (AMBIEL; MASTROIANNI, 2013).

Diante disso o foco do trabalho do farmacêutico, principalmente em farmácias comunitárias, passa a ser o paciente usuário do medicamento, e quando isso ocorre de maneira centrada traz benefícios diretos para o paciente e para o sistema de saúde (ANGONESI; RENNÓ, 2011).

A presença do profissional farmacêutico nas drogarias e farmácias do país se justifica pela necessidade da promoção do uso racional de medicamentos bem como a conscientização da população sobre a importância dessas práticas, sendo esta a ferramenta da atenção farmacêutica. Fazem parte do uso irracional de medicamentos: o uso inapropriado de classes farmacológicas, a utilização simultânea de muitos medicamentos sem critérios técnicos e as prescrições médicas inadequadas. Assim, para que o paciente receba orientações e informações necessárias para maximizar a farmacoterapia, a atenção farmacêutica é uma estratégia (LIMBERGER, 2013; FERNANDES; CEMBRANELLI, 2015).

No processo de atenção à saúde o paciente tem grande importância e, portanto, deve ser visto como parte ativa no processo saúde/doença/tratamento. Dessa forma, o paciente deve ser responsável por seu tratamento, uma vez que o sucesso terapêutico depende de sua decisão. Sua importância se dá por ser ele quem diz o que está sentindo e de decidir se vai ou não aderir à indicação médica, já que, o insucesso do tratamento se dá quando ele não segue as recomendações prescritas e não faz o uso correto dos medicamentos (OENNING et al., 2011).

Portanto, com base no que foi exposto sobre os portadores de artrite reumatoide e sobre a atenção farmacêutica, vemos que esta é uma ferramenta essencial por proporcionar condições para que o paciente se conscientize em relação a sua doença e seu tratamento, adquirindo confiança e habilidade com os

medicamentos e em consequência aderindo à terapia prescrita (SOUSA, et al., 2011).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por a artrite reumatoide ser uma doença autoimune, as células do sistema imune (glóbulos brancos) acabam atacando o próprio corpo, causando inflamações devido à liberação de citocinas, porém sua etiologia ainda é desconhecida. Acomete, além de pulsos e articulações do joelho, as articulações metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e metatarsofalangianas, podendo acometer também outras articulações. Acarretando em muita dor, inchaço e vermelhidão no local, além de outros sintomas.

O exercício físico, como fisioterapia e hidroterapia, juntamente com uma alimentação equilibrada e mais rica em frutas, verduras, peixes (ricos em ômega 3) e menor consumo de carnes e gorduras saturadas, contribuem para uma evolução favorável da doença e para a melhora da qualidade de vida dos portadores de artrite reumatoide.

O tratamento medicamentoso é essencial para o processo de remissão da doença antes que ocorra o surgimento de deformidades e comorbidades relacionadas a ela, sendo muito importante também para o controle da inflamação, dor e para a modificação do curso evolutivo da doença. O MTX é um MMCD sintético que reduz os sinais e sintomas, ajudando a obter melhora no estado funcional, e é atualmente o medicamento padrão para o tratamento da artrite reumatoide por sua alta tolerância. O IFX é um MMCD biológico inibidor de TNF- α (citocina pró-inflamatória, causadora da sinovite na artrite reumatoide), que demonstra grande potencial de melhora no prognóstico e evolução da doença.

Contudo a combinação desses dois medicamentos, MTX + IFX, apresentam melhores resultados de eficácia clínica quando avaliados pelo índice DAS28 do que o MTX em monoterapia, independente da dose, do uso prévio de MMCD ou da duração da doença. Sendo também muito indicada para indivíduos com resposta insuficiente ao MTX em monoterapia.

Portanto, é fundamental no tratamento da artrite reumatoide o conjunto de terapia medicamentosa, prática regular de exercício físico no cotidiano do paciente e uma alimentação equilibrada e saudável, proporcionando assim maior independência e qualidade na vida dos pacientes portadores de artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Maria do Socorro Teixeira et al. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação de 98 pacientes. **Revista bras. reumatol.**, Piauí, v. 54, n. 5, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v54n5/0482-5004-rbr-54-05-0360.pdf>>. Acesso em 21 mai. 2019

AMBIEL, Ingrid Stephanie Stein; MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho. Resultados da atenção farmacêutica no Brasil: uma revisão. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 34, n. 4, p. 469-474, 2013. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/2743>. Acesso em: 10 ago. 2019

ANGONESI, Daniela; RENNÓ, Marcela Unes Pereira. Dispensação Farmacêutica: proposta de um modelo para a prática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3883-3891, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232011001000024&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 10 ago. 2019

ARAÚJO, Ana Carolina Pombinho de. **Dieta Mediterrânea e Ácidos Gordos Ômega-3: Que Papel na Artrite Reumatoide?**. 124 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Clínica) – Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, Coimbra, 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/27792>>. Acesso em: 01 ago. 2019

BAGATINI, Fabíola et al. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 1, p. 20-39, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042011000100003>>. Acesso em: 01 ago. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/07/pcdt-artrite-reumatoide-2013-retificado-2014.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2019

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Reumatoide. **Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015**. Revoga a Portaria nº 710/SAS/MS, de 27 de junho de 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumatide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2019

BUENDGENS, Fabíola Bagatini et al. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29 Sup:S81-S91, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00013513>>. Acesso em: 01 ago. 2019

CANEVAROLO, Rafael Renatino. **Resistência ao metotrexato está diretamente associada à concentração de glutatona em linhagens de leucemia linfóide aguda**. 159 p.. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2017. Disponível em:

<<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/322294>>. Acesso em: 15 ago. 2019.

CARVALHO, Carlos Henrique florentino et al. Aspectos gerais e tratamento farmacológico da artrite reumatoide. **Revista Unilus ensino e pesquisa**, São Paulo, v. 13, n. 33, 2016. Disponível em: <<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/763/u2016v13n33e763>>. Acesso em 17 jul. 2019

CHECHI, Elaine Cristina Campos et al. Artrite Reumatóide: Novidade no tratamento. **Revista Science in Health**. São Paulo, v. 5, n. 3, p, 1 – 53. 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Desktop/Science_05_01_2014%20livro.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2019

CONCEIÇÃO, Josilene Souza et al. Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reuma toide: revisão de literatura. **Arquivo Ciências da Saúde**, Santa Catarina, v. 22, n. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/20/11>>. Acesso em: 20 jun. 2019

COSTA, Jéssica Pereira de; BECK, Sandra Trevisan. Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 1, p. 6576, 2011. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/2592>>. Acesso em: 01 ago. 2019

COSTA, Juliana de Oliveira et al. Influximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Minas Gerais, v. 55, n. 2, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500414002423>>. Acesso em: 20 mar. 2019

COSTA, Juliana de Oliveira et al. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n2/0102-311X-csp-30-2-0283.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2019

DAVID, J. M et al. Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 53, n. 1, p. 57-65, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000100006>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

DOUBRAWA, Eloisa et al. Uso de infl iximabe em paciente com artrite reumatoide e hepatite B crônica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Curitiba, v.52, n. 4, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n4/v52n4a15.pdf>>. Acesso em 20 jun. 2019.

FALEIRO, Lilian Resende et al. A Terapia Anti-TNF- α na Artrite Reumatóide. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. Londrina, v. 32, n. 1, 2011. Disponível

em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/4746/8818>>. Acesso em: 25 fev 2019

FERNANDES, Wendel Simões; CEMBRANELLI, Júlio César. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, São José dos Campos, v. 21, n. 37, jul. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v21i37.265>>. Acesso em: 10 ago. 2019

FERNANDES, Vander. **Avaliação do uso de terapias biológicas e pacientes com artrite reumatoide no Estado do Mato Grosso, Brasil**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tde/1675/1/TESE%20final%20vander%20fernandes.pdf>>. Acesso em: 06 mai. 2019

GOELDNER et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** v. 47, n. 5, Paraná, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v47n5/v47n5a02.pdf>>. Acesso em: 28 fev 2019

GUIMARÃES, Viviane Gibara et al. Perfil Farmacoterapêutico de um Grupo de Idosos assistidos por um programa de Atenção Farmacêutica na Farmácia Popular do Brasil no município de Aracaju – SE. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 33, n. 2, p. 307-312, 2012. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2040/1248>. Acesso em: 10 ago. 2019

IMBODEN, John et al. Current Diagnóstico e tratamento. **Reumatologia**. 3º edição Amgh editora Ltda, 2013. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=xCf3AAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=diagnóstico+para+artrite&os=FMs4keFdaa&sig=VRdMqc7NdJeLDUJJ056KoBgrOg#v=onepage&q=diagnóstico%20para%20artrite&f=false>>. Acesso 21 fev. 2019

JORGE, Matheus Santos Gomes et al. Intervenção fisioterapêutica em um indivíduo com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e Síndrome de Sjögren: relato de caso. **Revista de ciências médicas e biológicas**. Salvador, v. 15, n. 2, 2016. Disponível em: <<https://rigs.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/16281/12751>>. Acesso em: 20 jun. 2019

KIYOMOTO, Henry Dan. **Drogas modificadoras do curso da doença no tratamento da Artrite Reumatoide – sintéticos combinados versus agentes biológicos: revisão sistemática e estudo econômico**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Medicina Preventiva. São Paulo, 2012. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/46461/9559046_345331.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2019

LIMA, Emerson Vasconcelos de Andrade. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas.

An Bras Dermatol., v. 86, n. 4, p. 716-24, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a14.pdf>>. Acesso em: 17 ago. 2019

LIMBERGER, Jane Beatriz. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem para educação farmacêutica: um relato de experiência. **Interface Comunicação, Saúde e Educação**, v. 17, n. 47, p. 969-75, out./dez. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1414-32832013000400020&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 10 ago. 2019

MARTINS, Albert Eduardo Silva; SANTOS, Wesley Michael Almino dos. Aspectos imunogenéticos da artrite reumatoide: uma revisão da literatura. **Journal of Medicine and Health Promotion**. Paraíba, v. 3, n. 2, 2018. Disponível em: <<http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13593083da28449891606bfb520a693560.pdf>>. Acesso em: 28 fev. 2019

MIRANDA, Patrícia Sofia Ferreira. **Dieta, Nutrição e Artrite Reumatoide**. 81 f. Dissertação (Mestrado na Área Científica de Nutrição) – Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/86095>>. Acesso em: 01 ago. 2019

MOLIN. Vinícius Dal et al. **Intervenção fisioterapêutica em paciente portador de artrite reumatoide: um estudo de caso**. 2015. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6110354>>. Acesso em: 01 mai. 2019

MOTA, Licia Maria Henrique et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042011000300002>>. Acesso em: 24 fev. 2019

MOTA, Licia Maria Henrique et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, 2012. Disponível em: <http://www.cidmed.com.br/pdf/artrite_reumatoide.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2019

MOTA, Licia Maria Henrique et al. Diretrizes para o Tratamento da Artrite Reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, p. 150-183, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000200004>>. Acesso em: 24 fev. 2019

MOTA, Licia Maria Henrique et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n3/0482-5004-rbr-55-03-0281.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2019

MOURA, Mariana Costa et al. Perfil dos pacientes com manifestações extraarticulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Curitiba, v. 52, n. 5, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a04.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2019

MOURA, Kleiton dos Santos et al. Tratamento farmacológico de artrite reumatoide. **1º Seminário Pesquisar**, Faculdade Alfredo Nasser, Goiânia, 2016 Disponível em: <http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_5/21-11-2016-22.05.44.pdf>. Acesso 23 mar. 2019

OENNING, Diony et al. Conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos prescritos após consulta médica e dispensação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 7, p. 3277-3283, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2011.v16n7/3277-3283/pt/>>. Acesso em: 10 ago. 2019

OLIVEIRA, Natália Cristina de. Estilo de vida e doenças reumáticas: uma revisão. **Lifestyle J**, v. 1, n. 2, p. 11-18, 2011. Disponível em: <<http://acta.nisled.org/index.php/LifestyleJournal/article/view/30>>. Acesso em: 01 ago. 2019

OLIVEIRA, Priscila Aparecida Reis; MENEZES, Fabiana Gatti de. Atenção farmacêutica a pacientes hipertensos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. X, n. 1, p. 51 - 68, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.5216/ref.v10i1.20622>>. Acesso em: 10 ago. 2019

OLIVEIRA, Inês Carolina Ribeiro. **Influência da farmacogenômica na terapêutica da artrite reumatoide**. 142 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Departamento de Química e Farmácia, 2017. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/10598/1/TESE%20final.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2019

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília: OPAS, MS; 2002. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2019

PASSOS, Luiz Fernando de Souza. Artrite Reumatoide: novas opções terapêuticas. **OPAS/OMS – Representação Brasil**, Brasília, v. 1, n. 15, 2016. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1543-artrite-reumatoide-novas-opcoes-terapeuticas-3&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965>. Acesso em 27 fev. 2019

PEREIRA, Ivânio Alves. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. **Revista bras reumatol**, Santa Catarina, v. 52, n. 4, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n4/v52n4a02.pdf>>. Acesso em 18 jan. 2019

PEREZ, Raphael Sanches. **Eficácia terapêutica do Metotrexato na artrite reumatoide depende da expressão de células T reguladoras CD39⁺?** 129 p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, 2012. Disponível em:

<www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde-23042012.../mestrado.pdf>.
Acesso em: 14 ago. 2019

RODRIGUES, Wellington Francisco et al.. Artrite Reumatoide: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Saúde Multidisciplinar** - FAMA Mineiros/GO, v. IV, p. 37-57, 2017. Disponível em: <<https://www.fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Art.-3-ARTRITE-REUMATOIDE-FISIOPATOLOGIA-DIAGN%C3%93STICO-E-TRATAMENTO.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2019

ROSA, Carlos Gustavo et al. A eficácia da hidroterapia em pacientes com artrite reumatóide: estudo de revisão. **Revista Amazônia Science & Health**, Palmas, v. 3, n. 1, 2015. Disponível em: <<http://186.192.241.211/index.php/2/article/view/687/316>>. Acesso em: 27. Jul. 2019

SANTOS, Leandra Rodrigues dos. **Os benefícios de um programa de atividade física no tratamento da artrite reumatoide**. 76 f. Monografia (Educação Física) – Universidade Federal do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Departamento de Humanidade e Educação, Santa Rosa, 2013. Disponível em: <<http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/5500>>. Acesso em: 01 ago. 2019

SANTOS, Sandna Larissa Freitas et al. O papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde no uso racional de antibióticos. **Revista Saúde e Ciência**, v.6, n.1, 2017. Disponível em: <<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeciencia/index.php/RSCUFCG/article/viewFile/393/274>>. Acesso em: 15 fev. 2019

SILVA, Jose Ricardo Conceição. Análise das enzimas hepáticas dos pacientes em uso de leflunomida em combinação com metotrexato para o tratamento da artriterreumatoide: uma revisão de literatura, **Boletim Informativo Geum**, Piauí, v. 6 n. 4, 2015. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/4373/2907>>. Acesso em: 01 jan. 2019

SOARES, Maria et al., Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 1, 2012 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n1/v52n1a02>>. Acesso em: 23 mar. 2019

SOARES, Samanta Pinheiro et al. A influência dos exercícios funcionais na evolução da artrite reumatoide: um estudo de caso. **Revista Uningá**, Paraná, v. 53, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/1429/1044>>. Acesso em: 21 jul. 2019

SOUSA, Kay Anne Gomes et al. A importância do profissional farmacêutico no aconselhamento ao portador de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Científica do ITPAC**, v. 4, n. 1, p. 13-19, 2011. Disponível em: <<https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/41/2.pdf>>. Acesso em: 18 ago. 2019

SOUSA, Rodrigo Antônio Margato. **Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco**. 55 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/83624>>. Acesso em: 15 ago. 2019

TADIOTTO, Andressa Lovato. **Uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em gestantes com artrite reumatoide: riscos para o feto e recém-nascido**. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/152786>>. Acesso em: 22 jul. 2019

WIBELINGER, Lia Mara et al. Hidrocinesioterapia em portadores de artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Rio Grande do sul, v. 10, n.31, 2012. Disponível em: <http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/1546/1212>. Acesso em: 22 jul. 2019

WIENS, Astrid et al. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Paraná, v.52, n. 2, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a05>>. Acesso em: 25 fev. 2018.



RELATÓRIO DE REVISÃO NO ANTIPLÁGIO

ALUNA: Michele dos Santos Moreira

CURSO: Farmácia

DATA DE ANÁLISE: 12.09.2019

RESULTADO DA ANÁLISE

Estatísticas

Suspeitas na Internet: 7,94%
 Percentual do texto com expressões localizadas na internet

Suspeitas confirmadas: **12,77%**
 Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados

Texto analisado: **91,6%**
Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).

Sucesso da análise: **100%**
Percentual das pesquisas com sucesso, indica a qualidade da análise, quanto maior, melhor.
 Analisado por Plagius - Detector de Plágio 2.4.11
 quinta-feira, 12 de setembro de 2019 22:05

PARECER FINAL

Declaro para devidos fins, que o trabalho da acadêmica **MICHELE DOS SANTOS MOREIRA**, n. de matrícula **17796** do curso de Farmácia, foi **APROVADO** na análise de plágio, com porcentagem conferida em 7,94%. Devendo a aluna fazer as correções que se fizerem necessárias.

Obs.: Informamos que cada aluno tem direito a passar pelo *software* de antiplágio 3 (três) vezes, sendo que, para cada vez, deverá ter feito as correções solicitadas. Para aprovação, o trabalho deve atingir menos de 10% no resultado da análise, e em caso de mais de 10%, o trabalho estará sujeito a uma última análise em conjunto com o professor orientador e a bibliotecária para emissão do parecer final, visto que o *software* pode apresentar um resultado subjetivo.

(assinado eletronicamente)
HERTA MARIA DE AÇUCENA DO N. SOEIRO
Biblioteca Júlio Bordignon
Faculdade de Educação e Meio Ambiente



Michele dos Santos Moreira

Endereço para acessar este CV:
<http://lattes.cnpq.br/0591887308273216> Última
atualização do currículo em 09/09/2019

Possui ensino-medio-segundo-graupela E.E.E.F.M. FREI HENRIQUE DE COIMBRA(2014).
(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Michele dos 

Identificação

Nome em citações bibliográficas MOREIRA, M. S.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2015	Graduação em andamento em Farmácia. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Brasil.
2003 - 2014	Ensino Médio (2º grau). E.E.E.F.M. FREI HENRIQUE DE COIMBRA, E.E.E.F.M.FHC, Brasil.

Produções

Produção bibliográfica