

Agentes farmacoterapêuticos utilizados na Artrite Reumatoide (AR) e potenciais interações com Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)

1. Farmacoterapia da AR

No Brasil, atualmente, a farmacoterapia da AR é regida pelo último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em novembro de 2019, em consonância com as orientações do Ministério da Saúde e diretrizes preconizadas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. O manejo farmacoterapêutico da AR estabelece o uso combinado de dois grupos de medicamentos que abrangem:

- **Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs):**

De acordo com o PCDT da artrite reumatoide, esse grupo contempla os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e agentes imunossupressores, todos geralmente utilizados na primeira etapa do tratamento, seja sob o regime de monoterapia (1ª linha) ou combinação dupla/tripla de MMCDs (2ª linha). Baseado no que foi descrito por Rang *et al.* (2016), a seguir, estão discriminadas algumas peculiaridades sobre os componentes elencados neste grupo:

- **Metotrexato:** apresenta início de ação mais rápida, maior eficácia e melhor tolerância do paciente em relação às demais



alternativas do grupo. Porém, a sua escolha requer monitoramento em razão das discrasias sanguíneas e cirrose hepática.

- **Leflunomida:** é ativada por via oral, tem boa absorção no trato gastrointestinal e apresenta meia-vida plasmática prolongada. Pode causar alguns efeitos indesejáveis, como diarreia, alopecia, elevação das enzimas hepáticas e risco de insuficiência hepática.

 - **Sulfassalazina:** apesar de ser geralmente bem tolerado, o fármaco é mal absorvido após a administração oral e pode causar efeitos adversos comuns, incluindo distúrbios gastrointestinais, mal-estar e cefaleia.

 - **Hidroxicloroquina:** tem início de ação mais lenta também constatada pelo surgimento dos efeitos antirreumáticos, normalmente, 1 mês ou mais após o início do tratamento. Em média, 50% dos pacientes que utilizam esse fármaco respondem bem ao tratamento da artrite reumatoide.
- **Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio):**

Abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e tofacitinibe.

Neste grupo, o PCDT supracitado elenca substâncias biofarmacêuticas, ou seja, imunoglobulinas desenvolvidas a partir da engenharia recombinante e elucidação do processo inflamatório da AR. Essa categoria oferece inúmeras alternativas de terapias com maior seletividade e capazes de alcançar alvos específicos, como citocinas (TNF- α , IL-1 e IL-6) que direcionam a inflamação sinovial crônica. Porém, os



MMCDbio são uma alternativa restrita destinada apenas aos pacientes que não respondem adequadamente à primeira etapa do tratamento com pelo

menos dois esquemas terapêuticos de MMCDs, por no mínimo 3 meses cada um, e havendo persistência da atividade da doença.

Passos (2016) salienta que “vale citar que, como são produtos biológicos já interagindo com tecidos próprios do organismo humano, a tolerância costuma ser excelente, excetuando-se os efeitos decorrentes da função biológica bloqueada (usualmente imunossupressão e infecções oportunistas) e reações transfusionais”. Sobre esses efeitos, são relatados risco de infecção associada à tuberculose latente, insuficiência cardíaca congestiva e peculiaridades quanto ao manejo farmacoterapêutico para pacientes com hepatites B/C ou já tratados.

Uma desvantagem em relação aos MMCDs, que oferecem maior comodidade posológica e de administração, é atribuída à natureza protéica dos biofármacos, ou seja, são fórmulas instáveis que exigem um maior controle de conservação e armazenamento, podendo ser administradas apenas por injeção subcutânea ou infusão intravenosa, além de apresentarem perfis farmacocinéticos e esquemas de dosagens muito variados.

2. Interações entre Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) e Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)

- **Interações medicamentosas entre MMCD sintéticos e IBPs:**

De acordo com o DrugBank, base de dados utilizada como fonte de informações para este boletim, a interação medicamentosa relatada entre os medicamentos modificadores do curso da AR e os inibidores da bomba de prótons está relacionada, majoritariamente, à influência dos IBPs sobre a elevação da concentração sérica e a redução das taxas de secreção tubular e excreção do **metotrexato**, **leflunomida** e **sulfassalazina**. O mesmo banco de dados não descreve interações na coadministração de **leflunomida** ou

sulfassalazina com **esomeprazol**, assim como no uso concomitante de **hidroxicloroquina** com qualquer um dos IBPs elencados abaixo (Quadro 1).

MMCDs	INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBPs)				
	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Metotrexato (MTX)	📌	📌	📌	📌	📌
Leflunomida	📌	-	📌	📌	📌
Sulfassalazina	📌	-	📌	📌	📌
Hidroxicloroquina	-	-	-	-	-

Quadro 1. 📌 Interações medicamentosas entre MMCD sintéticos e IBPs que resultam na elevação da concentração sérica e redução da depuração dos MMCDs.






































Joerger *et al.* (2006) relataram que “a coadministração de IBPs diminuiu a liberação de **metotrexato** em 27%, maior do que a indução causada por AINEs (16%)”; o que vai ao encontro do que foi descrito por Suzuki *et al.* (2008), que reafirma que o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons pode retardar a excreção de **metotrexato** e potencializar os seus efeitos adversos. Embora o perfil de interação medicamentosa relatado seja predominantemente farmacocinético e esteja especificamente relacionado à excreção, algumas condições do meio, como o pH, podem ser fatores condicionantes para a taxa de eliminação de um fármaco.

Beorlegui *et al.* (2000) discorrem sobre a ação do **omeprazol** na redução da eliminação renal do íon hidrogênio e bloqueio da secreção tubular ativa de **metotrexato**; e

também reiteram que “em um pH de aproximadamente 5, como encontrado nos túbulos renais, o **pantoprazol** é ativado mais lentamente do que o **omeprazol**, reduzindo a incidência de reações indesejadas com grupos sulfidril e efeitos adversos ocorrendo fora da bomba de hidrogênio gástrica”.

- **Interações medicamentosas entre MMCDbio e IBPs:**

O perfil de interação entre IBPs e MMCDbio também é farmacocinético, porém, diferente do primeiro grupo, é especificamente relacionado ao metabolismo. Ainda segundo o DrugBank, os medicamentos **abatcepte**, **adalimumabe**, **certolizumabe**, **etanercepte**, **golimumabe**, **infiximabe** e **tocilizumabe** têm ação indutora de velocidade do metabolismo dos inibidores da bomba de próton capaz de reduzir o tempo de meia-vida plasmática desses. Em contrapartida, o **tofacitinibe** tem a sua taxa de biotransformação inibida pela ação do **omeprazol**, **lansoprazol** e **rabeprazol**. Sobre o **rituximabe**, não há relatos de interações com os IBPs na mesma base de dados (Quadro 2).

MMCDbio	INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBPs)				
	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Abatacepte					
Adalimumabe					
Certolizumabe					
Etanercepte					
Golimumabe					
Infiximabe					
Tocilizumabe					
Rituximabe	-	-	-	-	-

Quadro 2.  Interações medicamentosas entre MMCD biológicos e IBPs que resultam na elevação do metabolismo dos IBPs.

3. Referências bibliográficas

- BAGATINI, Fabíola et al . **Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide.** Rev. Bras. Reumatol., São Paulo , v. 51, n. 1, p. 29-39, Feb. 2011.
- JOERGER M, Huitema AD, van den Bongard HJ, Baas P, Schornagel JH, Schellens JH, Beijnen JH. **Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients.** Br J Clin Pharmacol 2006.
- Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta N° 16: Aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.** Brasília, 16 de novembro de 2019.
- PASSOS, Luiz Fernando de Souza. **Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas.** Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde: Representação Brasil. v. 1, n. 15. Brasília, set. 2016.
- RANG, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- SUZUKI K, Doki K, Homma M, et al. **Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy.** Br J Clin Pharmacol. 2009.
- WISHART DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J. **Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration.** Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue):D668-72. 16381955.

4. Equipe responsável

- Ana Caroline Moreno de Oliveira - Estagiária CIM/UFC
- Francisco Leandro Rocha Liberato - Estagiário CIM/UFC
- Farm. MSc. Ana Cláudia de Brito Passou
- Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro