

MEDICAMENTO LEFLUNOMIDA NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE

LEFLUNOMIDE DRUG IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹ORTIZ, Franciele Aparecida Huggler; ¹VOLTAN, Brendon Henrique Delgado; ¹BERNARDINO, Fernanda Mendes; ¹RODRIGUES, Klaudia De Barros; ¹INOCENCIO, Mayara Cristina Rosa; ^{1 e 2}ZEQUINI, Fabiana Rodrigues.

¹Discentes do Departamento de Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

²Docente do Departamento de Ciências da Saúde– Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A doença autoimune sistêmica Artrite Reumatoide causa destruição principalmente nas articulações, afetando negativamente a qualidade de vida e aumentando o risco de morbidades que reduzem a expectativa de vida. Existem poucos estudos sobre sua prevalência e sua etiologia é desconhecida, embora fatores genéticos e ambientais sejam apontados como contribuintes para o desenvolvimento da doença. O diagnóstico deve ser precoce e o tratamento é farmacológico e não farmacológico. Esta revisão narrativa da literatura teve como objetivo reunir, analisar e discutir os principais achados científicos relacionados à fisiopatologia e ao tratamento da doença, com foco no medicamento de segunda escolha Leflunomida, que faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS. Este artigo destaca a Leflunomida como opção, especialmente na troca de DMARD (medicamento antirreumático modificador da doença), após ausência de resposta ao Metotrexato. A Leflunomida reduz a inflamação e a progressão da doença, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes, apesar da necessidade de monitoramento devido aos potenciais efeitos adversos.

Palavras-chave: artrite reumatoide; leflunomida; tratamento da artrite reumatoide.

ABSTRACT

The systemic autoimmune disease Rheumatoid Arthritis causes destruction mainly in the joints, negatively affecting quality of life and increasing the risk of morbidities that reduce life expectancy. There are few studies on its prevalence, and its etiology is unknown, although genetic and environmental factors are indicated as contributors to the development of the disease. Diagnosis should be early, and treatment is both pharmacological and non-pharmacological. This narrative review of the literature aimed to gather, analyze, and discuss the main scientific findings related to the pathophysiology and treatment of the disease, focusing on the second-choice drug Leflunomide, which is part of the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance in the SUS. This article highlights Leflunomide as a choice, especially in changing DMARD (disease-modifying antirheumatic drug), after no response to Methotrexate. Leflunomide reduces inflammation and disease progression, contributing to improving the quality of life of patients, despite the need for monitoring due to potential adverse effects.

Keywords: rheumatoid arthritis; leflunomide; rheumatoid arthritis treatment.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica associada a um processo inflamatório crônico, age diretamente sobre o sistema imune do paciente e afeta, principalmente, as articulações. Sua causa é desconhecida, mas estudos apontam para uma origem multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da doença (Augusto *et al.*, 2022). Após o estímulo autoimune, as articulações são destruídas de forma irreversível com a infiltração de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial. Sem o tratamento da patologia podem ocorrer alterações extra articulares em órgãos, levando a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias (CONITEC, 2021).

A AR afeta negativamente a qualidade de vida, levando a limitações da mobilidade e a incapacidade funcional, consequentemente, gera perda de produtividade e elevação dos custos a saúde. O comprometimento físico e psicológico reduz a expectativa de vida dos pacientes em alguns anos (Radu; Bungau, 2021). A prevalência no Brasil é estimada de 0,2% a 1,0% da população (Marques, 2020). Sendo mais frequente em mulheres do que em homens com incidência entre os 30 a 50 anos, onde o histórico familiar pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento da doença (CONITEC, 2021).

Com a evolução da medicina foram desenvolvidas novas alternativas terapêuticas e medicamentos, assim, evidenciando uma melhora no quadro clínico dos pacientes, afetando positivamente a qualidade e expectativa de vida dos mesmos (Marques, 2020). O medicamento Leflunomida tem sido utilizado com eficácia no tratamento da AR desde os anos 2000, atuando como inibidor enzimático, e assim, diminuindo a reação exacerbada das células inflamatórias, promovendo uma redução do inchaço, dor e demais prejuízos causados (NRAS, 2025).

Tendo em vista que a Leflunomida é um medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no Brasil e o segundo mais indicado. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão narrativa sobre o uso da Leflunomida no tratamento da AR.

METODOLOGIA

A metodologia adotada neste estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, cujo propósito é reunir, analisar e discutir os principais achados científicos relacionados a fisiopatologia e tratamento da AR. A busca por publicações foi realizada entre os meses de fevereiro e maio de 2025, utilizando-se as bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO e DrugBank. Para a seleção dos estudos, empregaram-se os descritores “Artrite Reumatoide”, “Leflunomida” e “Tratamento da Artrite Reumatoide”, associados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme a necessidade de refinamento dos resultados. Foram adotados como critérios de inclusão os artigos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol, sem restrição quanto ao ano de publicação. Foram excluídas da análise as publicações duplicadas entre as bases e os materiais que não apresentavam relação direta com a temática proposta.

DESENVOLVIMENTO

Artrite reumatoide

A AR é uma doença autoimune de causa desconhecida, caracterizada por inflamação nas articulações periféricas, de forma simétrica, que resulta em deformidades e destruição das articulações, com consequente erosão do osso e cartilagem. A doença afeta as mulheres, em uma proporção duas vezes maior que os homens, e possui incidência com o avanço da idade. Atinge tanto as grandes quanto as pequenas articulações, acompanhada de sintomas sistêmicos como rigidez matinal, cansaço e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a gravidade da doença é maior, podendo reduzir a expectativa de vida em até dez anos (Laurindo *et al.*, 2004).

Ainda que a etiologia seja desconhecida, acredita-se que a doença seja desencadeada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Na área da Reumatologia o mais recomendado é tratar a AR cedo, com medicamentos que ajudam a controlar a inflamação e a progressão da doença, trazendo grandes benefícios para o prognóstico. O momento ideal para iniciar o tratamento é no primeiro ano da doença, de preferência nos primeiros meses, pois ajuda a prevenir danos

graves nas articulações e deformidades, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a destruição das articulações (Melo Junior *et al.*, 2008).

Sintomas e diagnóstico

A AR é uma doença marcada por inflamações e dores nas articulações. Os sintomas mais comuns são dor, rigidez e edema nas articulações, principalmente das mãos e pés, podendo durar dias ou semanas (Augusto *et al.*, 2022). As articulações inflamadas provocam a rigidez matinal, podendo ocorrer por uma hora e diminuir ao longo do dia, além disso, causa dificuldade de movimento dos dedos, joelhos e ombros, fadiga inexplicável e, em casos mais avançados, deformação das articulações (Augusto *et al.*, 2022; SBR, 2017). Como o alvo da AR é a sinóvia, ela pode acontecer em qualquer articulação com membrana sinovial, incluindo a coluna cervical (C1 e C2), coluna lombar e torácica, além de promover manifestações extra articulares em casos mais graves (SBR, 2017).

O diagnóstico precoce e início imediato do tratamento são essenciais para o controle da progressão da patologia, prevenção da incapacidade funcional e danos articulares (SBR, 2017). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileira, o diagnóstico da AR requer achados clínicos e exames complementares como, tempo de evolução da artrite, duração dos sintomas, presença de autoanticorpos, se possível, elevação de marcadores de inflamação e alterações em exames de imagem que indiquem a presença da doença. A PCDT ainda ressalta que nenhum dos exames confirma o diagnóstico de forma isolada, sendo necessário a associação entre todos para confirmação da doença e determinação da progressão desta (BRASIL, 2024).

Critérios de classificação específicos podem ser realizados juntos aos demais exames para auxílio do diagnóstico, como os critérios de classificação do American College of Rheumatology de 2010, que analisam o acometimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. Diferente da versão anterior de 1987, a versão de 2010 permite a classificação nos estágios iniciais da doença (BRASIL, 2024).

São realizados exames físicos e laboratoriais, onde ocorre a investigação de edemas, nódulos ou deformações nas articulações e análises sanguíneas para verificação de taxas elevadas de eritrócitos ou Proteína C-Reativa (PCR), que pode indicar a presença de um processo inflamatório no organismo, além da presença e concentrações elevadas de Fatores Reumatóides (FR) e Anticorpos Peptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP). Exames de imagem como radiografia e ressonância magnética também podem ser solicitados para auxiliar no diagnóstico (SANAR, 2023; SBR, 2017).

O FR é um dos anticorpos presentes na AR, pertencendo a uma classe de imunoglobulinas capazes de se relacionar com a porção de fragmento cristalizável da IgM, mesmo em exames positivos, sua presença isolada não determina a doença, pois esse anticorpo pode se apresentar em outras patologias. A diminuição de seus níveis também não indica, necessariamente, a melhora da doença com o tratamento, mas níveis elevados podem sugerir a agressividade da evolução da AR (Augusto *et al.*, 2022).

O Anti-CCP é um anticorpo encontrado na AR, sendo mais específico para essa patologia do que para outras, assim, sua presença é importante para o diagnóstico. No entanto, também podem ser encontrados em pacientes assintomáticos que não tiveram o desenvolvimento da doença. Mesmo assim, na maioria das vezes, sua presença indica maior agressividade da doença e danos a articulações mais visíveis em radiografias, podendo apresentar manifestações extra articulares no coração e pulmão (Augusto *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

Apesar da etiologia não ter sido determinada até o momento, muitas são as teorias para tentar descrever possíveis fatores que contribuem para seu desenvolvimento. Uma dessas teorias descrita, revela que a AR tem uma fase inicial que pode durar anos, apresentando agentes imunológicos antes mesmo do surgimento dos primeiros sintomas característicos (Augusto *et al.*, 2022).

A doença é caracterizada por hiperplasia do tecido sinovial e um processo inflamatório que ocorre no sistema imunológico, sendo assim classificada como uma

doença de caráter autoimune. Os fatores que levam ao seu início podem ser genéticos associados a fatores ambientais, acreditasse que o gene responsável pela doença se manifeste após o paciente ter contato com um antígeno específico, servindo como um gatilho para o surgimento do processo inflamatório, no entanto ainda não é possível afirmar com clareza (Augusto *et al.*, 2022).

O processo inflamatório começa com a ativação exacerbada das células T que desencadeiam uma resposta inflamatória crônica no sistema imune, se manifestando na sinóvia das articulações, após o processo de reparo do DNA. Levando a uma sinovite persistente, agravada por um grande fluxo de leucócitos para o líquido sinovial. Além das células T, outros agentes de defesa, como macrófagos e células Natural Killer (NK), começam a atacar o tecido das articulações e liberar citocinas que agravam o processo (Augusto *et al.*, 2022).

Com a surgimento do pannus, formado pelo tecido hiperplásico sinovial e células inflamatórias, ocorre o desgaste das articulações seguido pela erosão do osso subcondral. O processo inflamatório pode, ainda, se estender para outros tecidos e órgãos, agravando a saúde do paciente e impactando negativamente a qualidade de vida (Augusto *et al.*, 2022).

Tratamento

Antes de iniciar qualquer forma de tratamento, o paciente deve ser informado sobre sua enfermidade e, particularmente, quanto às possibilidades evolutivas, terapêuticas e de prognóstico. Além disso é preciso que o paciente esteja ciente em procurar ajuda profissional e não se vincular a falsas informações via internet ou de terceiros. Medidas educativas devem ser iniciadas desde o primeiro atendimento e devem incluir os familiares, para que todos compartilhem das informações sobre a doença, o que resulta em melhor manejo dos tratamentos medicamentosos e não medicamentosos, uma equipe multidisciplinar é necessária para o prognóstico e melhora clínica do paciente (Augusto *et al.*, 2022).

O paciente que entende sua condição e compreende a ação dos medicamentos, os métodos de prevenção de deformidades e o processo de reabilitação apresenta melhor evolução clínica, algumas atividades educativas são

essenciais para que se obtenha a colaboração do mesmo, tendo o direito de saber sobre suas condições e sobre as opções terapêuticas disponíveis, além de participar ativamente das escolhas (Augusto *et al.*, 2022).

O papel dos exercícios físicos regulares como atividades de baixo impacto, caminhada, natação e hidroginástica melhoram a flexibilidade, o condicionamento físico e o bem-estar geral. A fisioterapia realiza a reabilitação, exercícios para manter a mobilidade articular, força muscular e funcionalidade, ajudam com a proteção articular e nas técnicas específicas para alívio da dor, que auxiliam na redução da rigidez matinal, já os alongamentos causam fortalecimento muscular (Mota *et al.*, 2012).

A nutrição adequada também deve ser feita com uma dieta anti-inflamatória rica em frutas, vegetais, peixes (ômega-3) e grãos integrais, pois o controle do peso corporal reduz a sobrecarga nas articulações, além do apoio psicológico com psicoterapia para lidar com o estresse, ansiedade e depressão, grupos de apoio com outros pacientes reumáticos também são viáveis (Mota *et al.*, 2012).

Outras opções como a terapia ocupacional proporciona a adaptação de atividades diárias para reduzir esforço nas articulações e conta com uso de órteses e dispositivos de auxílio como talas e utensílios adaptados. São meios iniciais para que o paciente possa dedicar-se às atividades de prevenção do agravo da doença, e ao mesmo tempo devem ser orientados sobre as possibilidades de ajuste de equipamentos domésticos e de modificação do ambiente de trabalho (Mota *et al.*, 2012).

O tratamento medicamentoso é baseado em uma abordagem escalonada, iniciando com o uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs). Esses fármacos incluem Metotrexato (MTX), Leflunomida (LEF), sulfassalazina (SSZ), cloroquina e hidroxicloloroquina (HCQ). A primeira linha de tratamento deve ser iniciada com o MTX em monoterapia, considerado o fármaco de escolha devido à sua eficácia. Em casos de intolerância à forma oral, recomenda-se dividir a dose ou utilizar a formulação injetável. Quando o uso do MTX se torna inviável por toxicidade, a Leflunomida ou a sulfassalazina devem ser empregadas

preferencialmente em monoterapia. O uso isolado de cloroquina ou hidroxicloroquina é desencorajado por sua baixa eficácia (CONITEC, 2020).

Existem alguns tratamentos considerados de primeira linha, as Drogas Antirreumáticas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs), são as principais opções para o tratamento da AR, destacando-se o Metotrexato como o medicamento central. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser utilizados junto com os DMARDs para auxiliar no controle da dor e inflamação. Os analgésicos oferecem alívio da dor e os glicocorticoides podem ser prescritos em curtos períodos para controlar os sintomas inflamatórios, esses tratamentos são escolhidos de acordo com o estágio da doença e as características individuais do paciente (Augusto *et al.*, 2022).

Devido à frequência de efeitos adversos, especialmente toxicidade hepática e gastrointestinal, que podem levar à suspensão do tratamento em até 30% dos pacientes, recomenda-se a administração de ácido fólico (5 mg, uma vez por semana), idealmente 36 horas após a dose de MTX, para minimizar os riscos. Dentre os antimaláricos, a hidroxicloroquina é preferida à cloroquina, por apresentar melhor perfil de eficácia e segurança (CONITEC, 2021).

Caso não haja resposta adequada após três meses de tratamento otimizado com a monoterapia inicial (dose máxima tolerada e adesão satisfatória), indica-se a progressão para a segunda linha terapêutica. Essa etapa consiste na combinação de MMCDs sintéticos, podendo ser em esquema duplo ou triplo. As associações mais recomendadas incluem MTX ou LEF com HCQ/cloroquina, ou MTX ou LEF com SSZ. A terapia tripla, por sua vez, pode ser composta por MTX, HCQ/cloroquina e SSZ (CONITEC, 2021).

Leflunomida

A Leflunomida é um fármaco que atua como modificador de doenças reumatológicas, possuindo características antiproliferativas. Ela é utilizada no tratamento da AR ativa, diminuindo a inflamação e inibindo a progressão da destruição das articulações, proporcionando melhora na mobilidade e na qualidade de vida dos pacientes (LEFLUNOMIDA, 2021). Normalmente é utilizada quando ocorre rejeição ao MTX, seja por conta dos efeitos adversos ou eficácia do tratamento, o que acontece

em aproximadamente 30% dos casos (CONITEC, 2021). A Leflunomida é um pró fármaco, tendo sua completa metabolização em seu metabólito ativo Teriflunomida (A77 1726), responsável por toda a ação do medicamento (DRUGBANK, 2025).

Seu mecanismo de ação envolve a inibição da enzima mitocondrial Diidroorotato Desidrogenase (DHODH), sendo esta responsável pela formação de pirimidinas através da síntese da Nova Pirimidina para a formação de novas células de defesa como células T autoimunes e anticorpos de células B. Essa enzima é estimulada por meio de interleucinas liberadas por células T para o recrutamento de novos agentes autoimunes, o que aumenta o processo inflamatório nas articulações. Com sua inibição, ocorre a diminuição da formação de novas células de defesa e, consequentemente, a diminuição do processo inflamatório e autoimune característico da doença. Sendo assim, o efeito da Leflunomida é considerado citostático e não citotóxico, pois apesar da diminuição da síntese de novas células pela inibição da DHODH, o recrutamento de novas células consegue se manter, de forma reduzida, através da Via de Salvamento das células T (DRUGBANK, 2025).

A Leflunomida é um medicamento altamente dispensado no SUS. No entanto, ela não é considerada a primeira escolha no tratamento da AR, sendo indicada para pacientes que obtiveram falhas no tratamento com outros medicamentos MMCDs, como o MTX. Sendo assim, é uma opção de fármaco com uma terapêutica significativa. É dispensada em uma alta proporção para pacientes em municípios de médio e grande porte, onde também se encontra uma maior disponibilidade de reumatologistas (Oliveira *et al.*, 2023). De acordo com o Ministério da Saúde, a Leflunomida está padronizada para os portadores de Artrite Psoríaca (CID10 M07.0, M07.2, M07.3), Artrite Idiopática Juvenil (CID10 M08.0, M08.1, M08.2, M08.3, M08.4, M08.8, M08.9) e Artrite Reumatoide (CID10 M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8). Estando contida na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), fazendo parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), na apresentação de comprimidos com 20mg (CAF, 2024).

Efeitos colaterais e contraindicações

A Leflunomida é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida à Leflunomida, Teriflunomida ou a qualquer componente da formulação. Além disso, não deve ser utilizada em situações clínicas específicas, incluindo tuberculose não tratada, infecções bacterianas que requerem antibióticos, infecções fúngicas graves, infecção ativa por herpes zóster, hepatites B ou C agudas, bem como durante a gestação, amamentação e no período de concepção, tanto em homens quanto em mulheres. É igualmente contraindicada em pacientes com níveis de aminotransferases superiores a três vezes o limite superior da normalidade ou com taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m² na ausência de terapia dialítica crônica (BRASIL, 2024).

Entre os efeitos adversos graves relatados os distúrbios dermatológicos (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), hematológicos (agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia) e hepáticos (elevação de ALT/SGPT, necrose hepática, lesões hepáticas, insuficiência hepática). Além disso, podem ocorrer reações imunológicas, como anafilaxia, reações a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, infecções oportunistas e tuberculose. Neuropatia periférica e complicações respiratórias, como doença pulmonar intersticial, pneumonia por *Pneumocystis* e infecções do trato respiratório, também foram observadas. Os efeitos colaterais mais comuns incluem alopecia, erupção cutânea, tontura, cefaleia, diarreia e náuseas (Machado, 2021).

A Leflunomida pode interagir com outras substâncias, como cafeína e produtos que contenham podem reduzir a concentração sérica de cafeína, exigindo monitoramento rigoroso. O carvão ativado pode diminuir as concentrações séricas dos metabólitos ativos da Leflunomida, necessitando ajustes no regime terapêutico. Clozapina e Olanzapina podem reduzir as concentrações séricas de seus respectivos fármacos, requerendo monitoramento contínuo. A duloxetina um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), pode apresentar redução em sua concentração sérica, necessitando vigilância. O uso concomitante de Fingolimode e Natalizumabe (imunossuppressores) pode potencializar os efeitos imunossuppressores. O Metotrexato pode aumentar os efeitos tóxicos e adversos da Leflunomida, especialmente em relação à hepatotoxicidade e toxicidade hematológica. A

concentração sérica de propranolol (betabloqueador) pode ser reduzida, exigindo monitoramento. Vacinas inativadas podem ter seu efeito terapêutico comprometido, necessitando acompanhamento adequado (Machado, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AR é uma doença autoimune multifatorial que afeta negativamente a qualidade de vida gerando incapacidade e aumentando a taxa de mortalidade dos indivíduos, apresenta diversos tratamentos terapêuticos e medicamentosos com uma boa resposta, quando diagnosticado e tratado precocemente. O medicamento Leflunomida do CEAf é uma das principais escolhas de tratamento dentro dos PCDT brasileiros, porém apresenta alguns efeitos adversos e contraindicações. O seu mecanismo de ação pode acabar comprometendo a imunidade, assim como outros imunossupressores, por isso exames e protocolos devem ser feitos antes e durante o tratamento previsto nos PCDT.

Esta revisão narrativa possui limitações sobre a prevalência da AR atual, os artigos encontrados apresentavam dados de prevalência entre os anos de 1995 e 2006, sendo que dados mais recentes só foram vistos em artigos preditivos sobre a prevalência, estes ainda foram considerados desatualizados para este presente artigo.

As doenças autoimunes geram outras morbidades e impactam negativamente a economia, os altos custos associados a AR afetam milhares de pessoas, mas com os avanços das tecnologias é possível aprimorar diagnósticos e tratamentos. Os medicamentos disponibilizados pelo SUS nas farmácias do CEAf, também conhecida como “alto-custo”, é responsável pelo acesso a muitas terapêuticas essenciais e contribui significativamente para a saúde da população brasileira.

REFERÊNCIAS

- AUGUSTO, M.F. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da artrite reumatoide: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, Vassouras-RJ, v. 9, p. 1-6, 1 mai. 2022. ISSN 2764-0485. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e10106.2022>. Disponível em: [file:///C:/Users/mayar/Downloads/10106-Artigo-115624-2-10-20220525%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mayar/Downloads/10106-Artigo-115624-2-10-20220525%20(1).pdf). Acesso em: 6 mar. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. (Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021). Disponível em: [file:///C:/Users/mayar/Downloads/Artrite%20Reumat%C3%B3ide%20e%20Artrite%20Indiop%C3%A1tica%20-%20Juvenil%20Portaria%20Conjunta%20n%2016%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mayar/Downloads/Artrite%20Reumat%C3%B3ide%20e%20Artrite%20Indiop%C3%A1tica%20-%20Juvenil%20Portaria%20Conjunta%20n%2016%20(1).pdf). Acesso em: 6 mar. 2025.

COORDENADORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA (CAF). Gov.br. **Leflunomida - Artrite Reumatoide**. Governo do Estado de São Paulo, 2024. Disponível em: [https://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/acessorapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componenteespecializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento/cartilhasmedicamentos/166 leflunomida artrite reumatoide v23 09-24.pdf](https://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/acessorapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componenteespecializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento/cartilhasmedicamentos/166%20leflunomida%20artrite%20reumatoide%20v23%2009-24.pdf). Acesso em: 17 mar. 2025.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide: Relatório de Recomendação**. Ministério da Saúde, Brasília-DF, p. 1-194, jun. 2020. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio artrite reumatoide cp 21 2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_artrite_reumatoide_cp_21_2020.pdf). Acesso em: 25 abr. 2025.

CONITEC. **Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**. Ministério da Saúde, Brasília-DF, p. 1-166, jun. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2021/20210623_relatorio_pcdt artrite reumatoide.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2021/20210623_relatorio_pcdt_artrite_reumatoide.pdf). Acesso em: 17 mar. 2025.

DRUGBANK. **Leflunomida: Uses, Interactions, Mechanism of Action**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01097>. Acesso em: 6 abr. 2025.

LAURINDO, I.M.M. *et al.* Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 435-442, 1 dev. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wdk9p87DbzP4HBDt5vPsZdg/>. Acesso em: 6 mar. 2025.

LEFLUNOMIDA: **Comprimido Revestido**. Responsável técnico Ricardo Jonsson. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 2021. Disponível em: https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/Arava.pdf. Acesso em: 30 abr. 2025.

MACHADO, M.S. Leflunomida. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. **Formulário Terapêutico Distrital**, Distrito Federal, ano 2021, p. 7, 9 jun. 2021. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/531146/Leflunomida.pdf/0542074885c7-084b-40a0-4adbbc7444fa?t=1648996416957>. Acesso em: 30 mar. 2025.

MARQUES, D.B. **Artrite Reumatoide: Uma análise da doença no Brasil e da qualidade de vida de seus pacientes**. Orientador: Felipe Rebello Lourenço. 2020.

29 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia-Bioquímica, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/54ac782f-6b2d-42ea-a1d4adba632e8544/3058855.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2025.

MELO JUNIOR, V.A.D. *et al.* Análise temporal entre início dos sintomas, avaliação reumatológica e tratamento com drogas modificadoras da doença em pacientes com artrite reumatoide. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 12-15, 1 jul. 2008. 1984-4840. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/400/563>. Acesso em: 6 mar. 2025.

MOTA, L.M.H.D. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 135-174, abr. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/cGx8cNWtnB7ztKdKSNKMWMJ/>. Acesso em: 17 mar. 2025.

NATIONAL RHEUMATOID ARTHRITIS SOCIETY (NRAS). **Leflunomida**. Disponível em: <https://nras.org.uk/pt/resource/leflunomide/>. Acesso em: 6 mar. 2025.

OLIVEIRA, A.L.B. *et al.* Medicamentos para artrite reumatoide fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em 2019 no Brasil: estudo de coorte. **Ciência & Saúde Coletiva: Temas Livres**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 1443-1456, 12 mai. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232023285.13482022>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6c9Q6QgWHWqV7TcBJMvGbJd/>. Acesso em: 17 mar. 2025.

RADU, A.F.; BUNGAU, S.G. **Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview**. **Cells**, Romania, v. 10, p. 1-33, 23 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8616326/pdf/cells-10-02857.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2025.

SANAR. **Artrite Reumatoide: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento**. SanarMed, 7 mar. 2023. Disponível em: <https://sanarmed.com/artrite-reumatoide-fisiopatologia-manifestacoes-clinicas-diagnostico-e-tratamento-resmed/>. Acesso em: 6 abr. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). **Artrite Reumatoide**. São Paulo: SBR, 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencasreumaticas/artrite-reumatoide/#>. Acesso em: 30 abr. 2025.