



ALESSANDRA MARIA BELÉM BEZERRA DE SIQUEIRA

**ARTRITE REUMATÓIDE: DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL AO
TRATAMENTO**

Cuiabá/MT

2024

ALESSANDRA MARIA BELÉM BEZERRA DE SIQUEIRA

**ARTRITE REUMATÓIDE: DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL AO
TRATAMENTO**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da
Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Thais Kelly Souza Teixeira da
Silva

Cuiabá/MT

2024

ALESSANDRA MARIA BELÉM BEZERRA DE SIQUEIRA

**ARTRITE REUMATÓIDE: DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL AO
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Thais Kelly Souza Teixeira da Silva
Departamento de Odontologia - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profº. Me. Michell Charles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT
2024**

APÊNDICE

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ _____ ” de autoria do(a) Graduando(a), _____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2024.

Assinatura do Orientador

DEDICO, este trabalho a todas as pessoas que lutam diariamente contra a artrite reumatoide, inspirando-me com sua resiliência e determinação. Que este trabalho possa contribuir de alguma forma para o avanço no entendimento e tratamento dessa condição, tornando suas jornadas um pouco mais suaves.

AGRADEÇO, a Deus por sua graça e misericórdia que me sustentaram ao longo desta jornada. Por Sua orientação e proteção constantes, por cada oportunidade concedida e por cada obstáculo superado. Que sua luz continue iluminando meu caminho, guiando meus passos e abençoando cada aspecto da minha vida. Em Ti encontro força, conforto e esperança, e por isso te agradeço do fundo do meu coração. Que eu possa continuar honrando-te em tudo que faço.

Agradeço à minha família, por serem minha rocha e minha fonte constante de apoio. A vocês, Francisco e Fátima, agradeço por estarem sempre ao meu lado, por compreenderem minhas ausências e por serem meu porto seguro em todas as tempestades.

Ao meu esposo Joacil, minha fonte de força e inspiração, agradeço por sua paciência infinita, por seu amor inabalável e por ser meu parceiro em todas as jornadas da vida. Sua presença ao meu lado torna cada desafio mais fácil de enfrentar e cada vitória mais doce de celebrar.

Aos meus filhos, a luz da minha vida, agradeço por encherem meus dias de alegria, por serem minha motivação para buscar sempre mais e por me lembrarem constantemente do verdadeiro significado do amor incondicional. Vocês são minha maior bênção e meu maior orgulho. Que nossa família continue sendo a base sólida sobre a qual construímos nossos sonhos e alcançamos nossos objetivos. Sou infinitamente grata por cada um de vocês e pelo amor incondicional que compartilhamos.

Sou imensamente grata à Thais Kelly por ter tido a oportunidade de trabalhar sob sua orientação. Sua paciência e disposição para responder minhas perguntas e orientar-me através dos desafios foram verdadeiramente inspiradoras. Além disso, quero agradecer por seu incentivo constante e por acreditar em meu potencial

EPÍGRAFE

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.” (Max Weber)

SIQUEIRA. Alessandra Maria Belém Bezerra de. **ARTRITE REUMATÓIDE: DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL AO TRATAMENTO**, 2024. 43 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta principalmente as articulações, causando dor, rigidez, inchaço e eventual perda de função. Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo explorar detalhadamente os aspectos diagnósticos e terapêuticos da artrite reumatoide, com base nas diretrizes atuais e na literatura científica mais recente. O diagnóstico precoce e preciso da AR é fundamental para a implementação de um tratamento eficaz, prevenindo danos articulares permanentes e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A abordagem diagnóstica inclui a avaliação clínica dos sintomas, exames laboratoriais como o fator reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), e exames de imagem, como radiografias e ultrassonografias das articulações afetadas. No que diz respeito ao tratamento, a gestão da artrite reumatoide envolve uma combinação de terapias farmacológicas e não farmacológicas. Os medicamentos de primeira linha incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), tanto sintéticos quanto biológicos. Estudos recentes têm destacado a importância dos DMARDs biológicos, como os inibidores de FNT e os inibidores de JAK, no controle da atividade da doença e na prevenção de danos estruturais. Além do tratamento medicamentoso, intervenções não farmacológicas, como fisioterapia, terapias ocupacionais e mudanças no estilo de vida, são essenciais para o manejo global da doença. Programas de exercícios físicos adequados e suporte psicológico também desempenham papéis significativos na melhora dos resultados funcionais e na qualidade de vida dos pacientes. Foi realizada uma revisão bibliográfica, de caráter qualitativo, através da busca de artigos científicos, publicados em português e inglês, entre os anos de 2017 a 2023, nas bases de dados: Biblioteca virtual de saúde, Google acadêmico, Scielo e Pubmed. Este trabalho pretende oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre os métodos diagnósticos e opções de tratamento da artrite reumatoide, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar para a gestão eficaz da doença.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Diagnóstico, Inflamação.

SIQUEIRA. Alessandra Maria Belém Bezerra de. **RHEUMATOID ARTHRITIS: FROM LABORATORY DIAGNOSIS TO TREATMENT**, 2024. 43 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease that primarily affects the joints, causing pain, stiffness, swelling, and eventual loss of function. This thesis aims to thoroughly explore the diagnostic and therapeutic aspects of rheumatoid arthritis based on current guidelines and the latest scientific literature. Early and accurate diagnosis of RA is crucial for implementing effective treatment, preventing permanent joint damage, and improving patients' quality of life. The diagnostic approach includes clinical evaluation of symptoms, laboratory tests such as rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, and imaging tests like X-rays and ultrasounds of the affected joints. Regarding treatment, the management of rheumatoid arthritis involves a combination of pharmacological and non-pharmacological therapies. First-line medications include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), both synthetic and biological. Recent studies have highlighted the importance of biological DMARDs, such as FNT inhibitors and JAK inhibitors, in controlling disease activity and preventing structural damage. In addition to drug therapy, non-pharmacological interventions such as physical therapy, occupational therapy, and lifestyle changes are essential for the comprehensive management of the disease. Appropriate exercise programs and psychological support also significantly improve functional outcomes and patients' quality of life. A qualitative literature review was conducted, searching for scientific articles published in Portuguese and English between 2017 and 2023 in databases such as Virtual Health Library, Google Scholar, Scielo, and Pubmed. This thesis aims to provide a comprehensive and updated overview of the diagnostic methods and treatment options for rheumatoid arthritis, highlighting the importance of a multidisciplinary approach for effective disease management.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Diagnosis, Inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Anticorpos anti-proteína citrulinada;
AINE	Anti inflamatório não esteroideal
AR	Artrite Reumatoide
APC	Células apresentadoras de antígenos
CCP	Peptídeo Citrulinado Cíclico
EULAR	European League Against Rheumatism
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
FR	Fator Reumatoide
FNT	Fator alfa de Necrose Tumoral
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IGG	Imunoglobulina G
JAK	Janus Quinase
IL	Interleucinas
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
PCR	Proteína C-reativa
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nódulos reumatoides ulnares	23
Figura 2 - Nódulos reumatoides na sola do pé em um paciente com artrite reumatoide	24
Figura 3 - Nódulo reumatoide sobre a articulação do metacarpo em um paciente com artrite reumatoide	24
Figura 4 - Deformidades nas mãos e nódulos subcutâneos	25
Figura 5 - Deformidades em pescoço de cisne e em botoeira	25
Figura 6 - Envolvimento da coluna cervical na artrite reumatoide	25
Figura 7 - Características radiográficas da artrite reumatoide em fase inicial, precoce agressiva, com AR	26
Figura 8 - Nódulos reumatoides na AR. Tumefação subcutânea firme, indolor, na superfície extensora do cotovelo de um doente com AR	27
Figura 9 - Critérios 2010 ACR-EULAR	19
Figura 10 - A evolução da Artrite reumatoide	23
Figura 11 - Representação esquemática da base imunopatogênica da artrite reumatoide	27
Figura 12 - Distribuição da localização articular da dor nos pacientes com AR	32
Figura 13 - Frequência do tipo de tratamento realizado autorreferido pelos pacientes com AR	37

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Objetivos	15
1.1.1 Geral	15
1.1.2 Específicos.....	15
1.2 Metodologia	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Aspectos gerais e epidemiológicos da artrite reumatoide	16
2.2 Fisiopatologia da artrite reumatoide	20
2.3 Diagnóstico	28
2.4 Tratamento	34
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

A AR é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, de caráter progressivo, que causa danos e lesões simétricas em estruturas articulares e extra articulares como ossos e cartilagens, envolvendo o comprometimento de grandes e pequenas articulações, segundo LOURENCO; ROMA; ASSIS, (2017). A artrite reumatoide é uma doença que representam as principais causas de adoecimento e morte no mundo, porque apresentam em comum, sua origem multifatorial, que acarretam deformidades e pode evoluir para um quadro mais grave, causando limitações físicas, emocionais e estéticas, pode afetar diversos órgãos além das articulações. Isso inclui a pele, pulmão, coração, olhos e vasos sanguíneos, resultando em casos mais graves. Por exemplo, nos olhos, pode provocar uveíte, uma inflamação que afeta a camada vascular ocular, manifestando-se com sintomas como vermelhidão, coceira e ardência. Em casos mais severos, pode até levar ao desenvolvimento de glaucoma. Nos vasos sanguíneos, o sistema imunológico produz anticorpos e outras substâncias que atacam células saudáveis, especialmente nas articulações.

Esta é uma das doenças autoimunes mais relatadas na população brasileira, onde cerca de 1% da população, equivalente a 1.300.000 pessoas apresenta tal comorbidade. Não existe distinção da prevalência entre as raças, entretanto pode-se observar entre gêneros, que a mesma afeta as mulheres duas a três vezes mais do que aos homens e possui incidência progressiva a partir dos 25 anos de idade, sendo registrada em maior número em indivíduos entre 35 e 55 anos embora possa acometer pessoas de todas as idades, (DAVID, 2013. MOTA, 2013).

Nos indivíduos portadores, observa-se que as células do sistema imunológico provocam respostas inflamatórias em articulações saudáveis, o que acarreta à migração de leucócitos e conseqüentemente aumento do fluxo sanguíneo para a cavidade intra-articular e à formação de folículos linfoides germinativos, desencadeando alterações nas funções dos linfócitos T e B com produção anormal de citocinas e anticorpos (MACEDO; Kakehasi; Andrade, 2016).

Existem alguns fatores de risco para o aparecimento da artrite reumatoide, que incluem predisposição genética e fatores ambientais, embora a causa exata da doença ainda não seja completamente compreendida. Os indivíduos portadores de AR apresentam dificuldades em realizar simples atividades devido às dores articulares e em casos mais graves devido às deformidades (RIBAS et al., 2016). O Diagnóstico consiste em uma avaliação que correlacione as condições clínicas do paciente e exames complementares como laboratoriais, radiográficos, ultrassonografia e ressonância magnética, para um melhor parecer. (SILVA, João, 2023).

Sendo a AR uma doença crônica, com potencial de dano articular irreversível, acarretando altos custos para o indivíduo acometido e para a sociedade, é inegável a necessidade da compreensão de sua fisiopatologia bem como de seus métodos de diagnósticos e do manejo terapêutico, uma vez que esses sofreram consideráveis avanços nos últimos anos, e apresentam relevância no período inicial de diagnóstico da doença, a chamada Artrite Reumatoide inicial (primeiros 12 meses de sintomas da doença), reconhecida como uma “janela de oportunidade terapêutica”, que pode interferir diretamente no andamento e sucesso do tratamento, (SMOLEN, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B 2016).

As pessoas com maior risco de desenvolver a artrite reumatoide, especialmente em sua forma mais grave, precisam de atenção especial. Apesar do alto potencial incapacitante da doença, o diagnóstico precoce e o manejo adequado podem mudar seu curso. Nenhum exame isolado pode confirmar a doença, por isso é importante uma análise criteriosa. O diagnóstico precoce é fundamental para iniciar um tratamento eficaz que minimize ou evite deformidades futuras, reduzindo a inflamação da doença. Embora as doenças autoimunes não tenham cura, o diagnóstico e tratamento rápidos aumentam as chances de uma vida saudável. Com o passar do tempo, a artrite reumatoide tende a impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando os aspectos físico, funcional, emocional e estético, resultando em várias limitações (Roma, 2014; Ribas et al., 2016). Aproximadamente 50% dos indivíduos com artrite reumatoide (AR), não conseguem mais trabalhar em até 10 anos após o início da doença, o que causa um grande impacto econômico e social (FELSON, 2008).

É importante destacar que essas manifestações articulares podem afetar outros órgãos, comprometendo a expectativa e a qualidade de vida do paciente. Elas são um fator significativo na mortalidade, contribuindo para doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias (Fleischmann et al., 2017).

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Demonstrar a importância do diagnóstico precoce através de exames laboratoriais para o tratamento da artrite reumatoide.

1.1.2 Específicos

- Compreender, através da literatura científica, o diagnóstico da artrite reumatoide.
- Analisar a utilidade clínica e a exatidão diagnóstica de biomarcadores específicos, como o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), no diagnóstico precoce da artrite reumatoide, comparando-os com outros marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), em uma amostra de pacientes com suspeita de AR."
- Conhecer os tratamentos disponíveis para os portadores da doença.

1.2 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica, de caráter qualitativo, através da busca de artigos científicos, publicados em português e inglês, entre os anos de 2017 a 2023, nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS/BIREME), Google acadêmico, Scielo e Pubmed.

Os descritores utilizados para a pesquisa foram “artrite reumatoide”, “doença reumática”, “biomedicina”. Os critérios de inclusão foram artigos desenvolvidos com seres humanos e publicados entre os anos mencionados acima, bem como o idioma. Os critérios de exclusão foram artigos que não se relacionavam com a temática estudada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais e epidemiológicos da artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crônica de etiologia desconhecida. Sabe-se que é uma doença multifatorial, sistêmica, com predisponentes descritos como hereditariedade, fatores ambientais, hábitos e estilo de vida, presença de processos inflamatórias significativos, entre outros (MARTINS; SANTOS, 2018).

Ela causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso. Além das manifestações articulares, a AR pode cursar com alterações de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida, sendo o aumento de mortalidade consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias.

As consequências da AR são: piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos para a sociedade que atinge principalmente as articulações dos indivíduos acometidos, de forma que as articulações mais afetadas são das mãos, punhos, cotovelos, ombros, joelhos, tornozelo, podendo evoluir em dias ou meses. (LARKIN et al., 2017)

As estatísticas afirmam que cerca de 1% da população mundial é diagnosticada por esta patologia (MARTINS et al., 2018), sendo que no Brasil os números são que 0,46 a 2% da população possuem este diagnóstico, (OLIVEIRA, 2017).

No que diz respeito ao gênero, sabe-se que a artrite reumatoide atinge ambos os sexos, porém possui uma prevalência de 2 a 3 vezes maior em mulheres, devido alguns fatores importantes que são eles: Estrogênio: Hormônios femininos, como o estrogênio, podem influenciar a resposta imunológica. Estudos sugerem que o estrogênio pode ter um papel na modulação do sistema imunológico, aumentando a predisposição das mulheres para doenças autoimunes, incluindo a AR.

Gravidez e Menopausa: Alterações hormonais significativas durante a gravidez e menopausa também podem influenciar a atividade da AR. Por exemplo, muitas mulheres experimentam uma melhora nos sintomas durante a gravidez, mas um aumento na atividade da doença após o parto. Fatores Genéticos. Genética Imunológica: Certos genes associados à AR, como os genes do complexo HLA (Antígeno Leucocitário Humano), podem ser expressos de maneira diferente em mulheres e homens, contribuindo para uma maior susceptibilidade em mulheres. Por terem variações genéticas que influenciam a maneira como seu sistema imunológico responde a inflamações e infecções, tornando-as mais propensas a desenvolver AR. Geralmente as mulheres têm um sistema imunológico mais ativo que os homens, o que pode ser uma vantagem na defesa contra infecções, mas também aumenta o risco de desenvolver doenças autoimunes, como a AR. (OLIVER , J. E., & Silman, A. J. 2009)

Outro fator importante é que são mais propensas a desenvolver uma resposta autoimune exagerada, onde o sistema imunológico ataca erroneamente tecidos saudáveis do próprio corpo. Diferenças na exposição a toxinas ambientais e no estilo de vida também podem contribuir para a maior prevalência de AR em mulheres. Ocorrendo em qualquer faixa etária, sendo mais prevalente entre 30 a 50 anos de idade, (MEZZARI et al., 2017).

Há poucos estudos de prevalência de AR na América Latina. No México, um estudo revelou a prevalência geral de 1,6%, com maior frequência entre as mulheres. Nas duas últimas décadas, avanços significativos em estudos moleculares e celulares têm elucidado o processo inflamatório da doença, como a identificação de citocinas que direcionam a inflamação sinovial crônica (por exemplo, TNF- α , Fator de Necrose Tumoral, é uma citocina (substância liberada pelas célula de defesa do organismo) que pode aumentar a produção de outras moléculas envolvidas no processo inflamatório, elevando assim os níveis da inflamação sistêmica. O IL-1 e IL-6, é indicada a predisposição genética do paciente à inflamação sistêmica aumentada.).

Consequentemente, inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm adicionado mais opções terapêuticas para os doentes que se tornam refratários a tratamentos anteriores. Além disso, avanços no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença favoreceram a identificação precoce e o tratamento oportuno nas suas fases iniciais, reduzindo a destruição articular e melhorando os resultados terapêuticos.

O tratamento precoce e progressivo da artrite reumatóide, especialmente em casos de início recente (menos de 6 meses de sintomas), é crucial para alcançar a remissão ou baixa atividade da doença. Estudos, incluindo o de MEZZARI et al, (2017), têm mostrado que

intervenções terapêuticas precoces podem melhorar significativamente os resultados para os pacientes com a doença.

A eficácia do metotrexato na indução de remissão tem sido amplamente documentado, possibilitando a identificação da doença em seu estágio inicial buscando melhor resultado, atendimento especializado em caráter essencial e um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este estudo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da artrite reumatoide, em sua elaboração e recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Diretrizes Clínicas, do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que, por sua vez, classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias muito baixo, baixo, moderado e alto, em caso de dúvida, a contagem de articulações acometidas pode usar métodos de imagem (ultrassonografia ou ressonância magnética).

Pacientes com doença erosiva típica de artrite reumatóide e história compatível com preenchimento prévio dos critérios de 2010, devem ser classificados como tendo a doença. Pacientes com doença de longa duração, mesmo com doença inativa (com ou sem tratamento), com base em dados retrospectivos e que preencheriam os critérios de 2010, (Figura 9) devem ser diagnosticados com Artrite Reumatoide. Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente com a patologia. Cabe ressaltar que os novos critérios de 2010 não são diagnósticos, mas, sim de caráter classificatório.

Esses critérios foram desenvolvidos com o objetivo de definir populações homogêneas para a finalidade de pesquisa; porém, podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico clínico. Em comparação com os critérios do ACR de 1987, essa classificação aumenta a sensibilidade do diagnóstico e permite identificar os casos mais precocemente. É importante salientar que os critérios de 2010 têm por objetivo classificar pacientes com manifestações recentes da doença.

A artrite reumatoide pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando sua capacidade de realizar atividades diárias, trabalho, relacionamentos sociais e atividades de lazer. Além disso, a doença está associada a um aumento do risco de comorbidades, como doenças cardiovasculares, osteoporose e depressão. Além do impacto individual, a AR também impõe uma carga substancial nos sistemas de saúde e na economia como um todo, devido aos custos associados ao diagnóstico, tratamento, incapacidade laboral e cuidados de longo prazo. (SMOLEN, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. 2016).

Figura 9 - Critérios 2010 ACR-EULAR (Aletaha D, 2010)

Tabela 1A - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de artrite reumatoide²²

Grupo	Pontuação
Acometimento articular*	
1 grande articulação [†]	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) [‡]	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação) [‡]	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)[§]	
Fator Reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)[¶]	
VHS e PCR normais	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas < 6 semanas**	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

Anti-CCP = anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; ACR = American College of Rheumatology; EULAR = European League Against Rheumatism; PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação.

*Acometimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico, podendo ser confirmado por evidências de sinovite detectadas por um exame de imagem[¶]. Interfalangianas distais, 1^{ra} carpo-metacarpiana e 1^{ra} metatarsofalangiana são excluídas da avaliação. As categorias de distribuição articular são classificadas de acordo com a localização e a quantidade de articulações acometidas, com o posicionamento na mais alta categoria baseada no padrão de acometimento articular.

[†]Grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

[‡]Pequenas articulações: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, 2^{da}-5^{as} metatarsofalangianas.

A artrite reumatoide é uma doença progressiva e potencialmente debilitante se não for tratada adequadamente. O curso da doença pode variar consideravelmente entre os pacientes, com alguns experimentando períodos de remissão e outros enfrentando uma progressão contínua da doença. É caracterizada por ser uma inflamação crônica das articulações sinoviais e infiltração de células derivadas do sangue, principalmente células T de memória. (McInnes, I. B., e Schett, G. 2011).

Essa hipótese é reforçada pelos resultados desanimadores de testes clínicos com medicamentos projetados para reduzir a atividade das células T em pacientes com artrite

reumatoide avançada. Depleção de anticorpos contra CD4, CDW52 e CD7, além de imunotoxinas direcionadas ao receptor de IL-2 ou células expressando CD5, mostraram apenas benefício moderado ou nenhum benefício em estudos placebo-controlados. Essa estratégia terapêutica visa reduzir a presença ou a atividade dessas moléculas específicas nas células do sistema imunológico. Essa abordagem é utilizada em doença autoimune, como a artrite reumatoide, com o objetivo de modular a resposta imunológica hiperativa que caracteriza essas condições. (Wolfe, F. et al, 1994)

2.2 Fisiopatologia da artrite reumatoide

A artrite reumatoide pode ser caracterizada pela inflamação articular das sinoviais periféricas, bem como outras manifestações em regiões e demais patologias, como derrame pleural, cardiopatia, inflamações vasculares, síndrome de Sjögren, entre outras (ANDRADE; DIAS, 2019).

Esta patologia é considerada uma doença de característica inflamatória crônica, multifatorial, o qual provoca danos articulares irreversíveis através da proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, decorrente de estímulos autoimunes e infecciosos (MARTINS; Santos, 2018).

Nas articulações cronicamente afetadas, a membrana sinovial, também chamada de sinóvia é um líquido viscoso encontrado nas cavidades articulares que se prolifera e desenvolve várias pregas vilosas, produzindo material como a colagenase e a estromelina, que contribuem para a destruição da cartilagem. A interleucina-1 (IL-1) e o TNF-alfa, causa a destruição da cartilagem, possibilitando o atrito entre as cartilagens articulares, causando erosão e deformidade com a progressão da doença. A absorção óssea mediada pelos osteoclastos, a inflamação sinovial e as prostaglandinas que potencializam a inflamação, segundo (Firestein, 2003).

Depósito de fibrina, fibrose e necrose também estão presentes. Por meio desses mediadores inflamatórios, o tecido sinovial hiperplásico (pannus) provoca erosão de cartilagem, osso subcondral, cápsula articular e ligamentos (Figura 10). Em média, os linfócitos polimorfo nucleares compõem 60% da contagem de leucócitos no líquido sinovial. (Firestein.

2017). Observa que os Macrófagos e células plasmáticas, mostram sinais de ativação. Isto leva, na maioria dos casos, à destruição progressiva da cartilagem e do osso, que ocorre após a invasão destes tecidos pelo tecido sinovial celular e acredita-se que seja mediada principalmente pela indução de enzimas destrutivas por citocinas, principalmente metaloproteinases de matriz.

Há também desenvolvimento proeminente de novos vasos e evidência de inflamação sistêmica, por exemplo, proteínas de fase aguda reguladas positivamente. Nos casos mais graves há envolvimento de vasos e outros órgãos, causando mortalidade em pacientes com artrite reumatoide grave. (Pincus T. Callahan. 1993)

Cerca de 30% das pessoas com AR desenvolvem nódulos reumáticos. Esses nódulos são pequenas massas de tecido inflamado com uma área central morta, rodeadas por células do sistema imunológico. Os nódulos também podem se desenvolver em muitos órgãos viscerais. A literatura aponta que os indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide, o sistema imunológico ataca diretamente as articulações (tecido sinovial), podendo atacar também o tecido conjuntivo, além dos vasos sanguíneos e os pulmões. A cartilagem, o tecido ósseo e os ligamentos evoluem com uma deformidade e instabilidade decorrentes do seu desgaste, segundo (Martinec; Pinjatela; Balen, 2019).

É possível observar a formação de nódulos reumatóides subcutâneos (seta) (figura 1) geralmente em pontos de pressão, como presentes em casos de paciente com bursite do olécrano. Tais nódulos por vezes apresentam-se dentro do tecido subcutâneo que recobre as bursas ou subperiostealmente à superfície do extensor da ulna. É comum em pacientes com artrite reumatóide, podem surgir na sola dos pés. (Figura 2) Esses nódulos são formações duras que resultam de inflamação crônica e podem causar desconforto significativo ao caminhar, destacando a necessidade de um manejo adequado da doença para aliviar os sintomas.

Os nódulos reumatóides podem aparecer sobre a articulação do metacarpo em pacientes com artrite reumatóide. Essas formações duras e inflamadas são um sinal típico de doença e podem causar desconforto e dor, interferindo na funcionalidade das mãos e nas atividades (Figura 3). Nódulos subcutâneos nas mãos são características comuns em pacientes com artrite reumatoide, podem incluir desvio ulnar dos dedos e alterações na forma das articulações, são massas duras que se formam sob a pele, geralmente nas áreas de pressão. Essas manifestações podem afetar significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida (Figura 4).

As deformidades em "pescoço de cisne" e em "botoeira" são duas alterações características das mãos em pacientes com artrite reumatoide. Nesta deformidade, há

hiperextensão da articulação interfalângiana proximal (a articulação no meio do dedo) e flexão da articulação interfalângiana distal (a articulação na ponta do dedo). Isso ocorre devido ao enfraquecimento ou alongamento das estruturas de suporte ao redor das articulações, resultando em um desbalanceamento das forças que controlam a extensão e flexão dos dedos. Pode causar dificuldade em dobrar os dedos e agarrar objetos, impactando a funcionalidade manual. (Figura 5).

O envolvimento da coluna cervical é uma complicação significativa na AR. Radiografias em flexão e extensão da parte cervical da coluna podem revelar um alargamento da distância atlantoaxial, que pode chegar a até 5 mm na incidência em flexão e diminuição na extensão. Esse alargamento indica instabilidade na articulação atlantoaxial, localizada entre a primeira e a segunda vértebra cervical. Tal instabilidade pode resultar em deterioração da medula espinhal e causar dor, rigidez e até complicações neurológicas. É crucial monitorar essa condição por meio de exames de imagem regulares para prevenir e tratar possíveis complicações. (Figura 6) Envolvimento da coluna cervical na artrite reumatoide. Essas radiografias em flexão e extensão da parte cervical da coluna mostram alargamento da distância atlantoaxial que chega a até 5 mm na incidência em flexão, diminuindo na extensão.

Características radiográficas da artrite reumatoide em fase inicial, precoce agressiva, como vistas nessa radiografia de uma mulher de 61 anos de idade com RA por um ano, incluem evidências de edema de tecidos moles nas articulações metacarpofalângicas (Figura 7). Essas características radiográficas indicam que a AR está em um estágio precoce e progressivo, com evidências claras de agravamento. Identificar esses sinais cedo é importante para iniciar um tratamento eficaz.

Figura 10 - A evolução da Artrite reumatóide (CHAUHAN, K; et. al.)



Figura 1 - Nódulos reumatóides ulnares, Fonte: (De Matteson E, Mason T: 2005.)



Figura 2 - Nódulos reumatoides na sola do pé em um paciente com artrite reumatoide. Fonte: DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY



Figura 3 - nódulo reumatoide sobre a articulação do metacarpo em um paciente com artrite reumatoide. Fonte: DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY



Figura 4 - Deformidades nas mãos e nódulos subcutâneos Fonte: (MD SAUDE).



Figura 5 - Deformidades em pescoço de cisne e em boteeira Fonte: (Kinanah Yaseen, MD.)

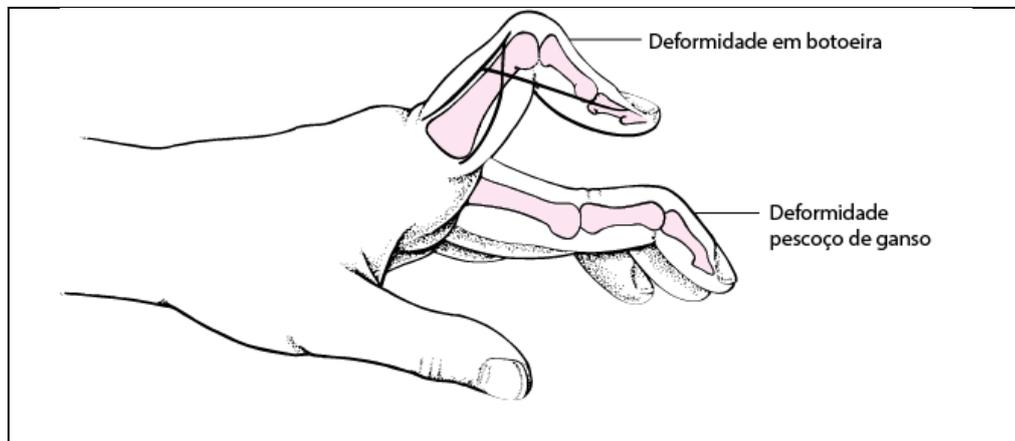


Figura 6 - Envolvimento da coluna cervical na artrite reumatoide. Fonte: Kinanah Yaseen, MD.

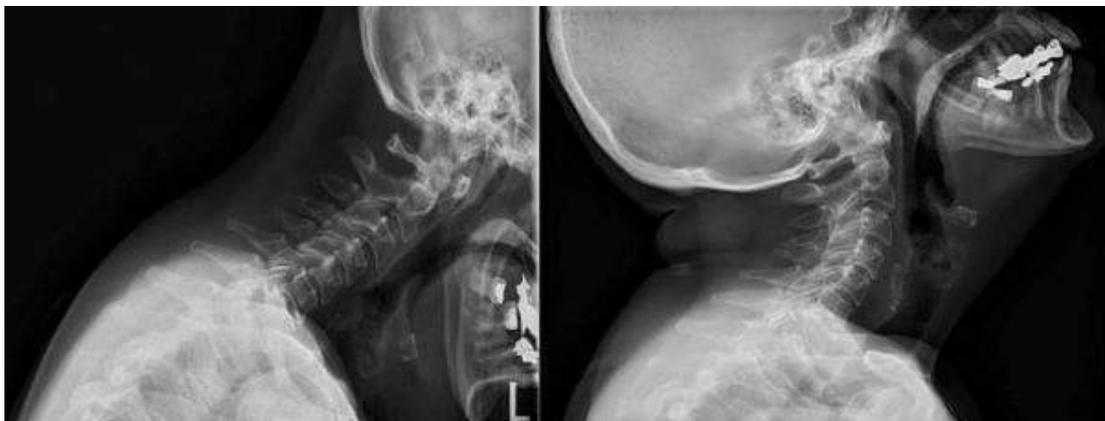


Figura 7 - Características radiográficas da artrite reumatoide em fase inicial, precoce agressiva, com AR.
Fonte: (De Matteson E, Mason T: 2005).



Desta forma, o processo inflamatório da AR ocorre em 4 estágios: 1) desenvolve-se a sinovite, decorrente da congestão e edema da cápsula articular. A infiltração por linfócitos, macrófagos e neutrófilos faz com que a resposta inflamatória no local continue, degradando o osso e a cartilagem; 2) as camadas espessas do tecido de granulação invadem a cartilagem, destruindo a cápsula articular e óssea; 3) a anquilose fibrosa e a formação da cicatriz oclui o espaço articular, causando uma atrofia e desalinhamento dos ossos, e conseqüentemente deformidades; 4) ocorre uma calcificação do tecido fibroso, resultando em uma anquilose óssea e imobilidade total (Oliveira, et al. 2019).

Os fatores de risco para artrite reumatoide incluem obesidade, tabagismo, alteração no microbioma e periodontite (Martinec; Pinjatela; Balen, 2019). O sedentarismo, o aumento de peso e a probabilidade do uso do tabaco, possuem relação com a impossibilidade do desenvolvimento de atividades físicas, decorrentes das sequelas anatômicas da própria doença. Enquanto que as demais inflamações estão relacionados ao processo inflamatória persistente iniciada pela infiltração dos linfócitos (OLIVEIRA et al. 2019).

Conforme pode ser observado na (Figura 11) indivíduos predispostos geneticamente e expostos à fatores ambientais desenvolvem a doença, a partir de alterações imunológicas que

levam à ativação de subpopulações de células T, B e macrófagos resultando na produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórias.

Tais componentes promovem uma resposta inflamatória que será amplificada no tecido articular e culminará com o dano ósseo e articular (Yoshida; Tanaka, 2014; Goronzy; Weyand, 2009).

A partir da ativação da resposta imunológica são produzidos diversos mediadores e citocinas os quais ativam as células do tecido sinovial que uma vez ativadas, produzem mediadores que sustentam o processo inflamatório articular induzindo a degradação tecidual. Embora os mecanismos fisiopatológicos da AR não estejam totalmente elucidados, diversas hipóteses têm sido postuladas. Foi relatado que processos imunológicos podem ocorrer muitos anos antes que os sintomas de inflamação articular sejam notados, a chamada fase pré-Artrite Reumatóide. (Silva, J. P., Almeida, R. S., & Pereira, M. L. 2022).

Figura 11 - Representação esquemática da base imunopatogênica da artrite reumatóide.



As interações entre modificações epigenéticas na estrutura genômica e fatores ambientais podem levar a autoantígenos modificados, como no caso da imunoglobulina G (IgG), colágeno tipo 2 e vimentina. Essas proteínas com resíduos de arginina podem ser convertidas em citrulina pelas peptidil arginina deiminases em uma modificação pós-tradução chamada citrulinação.

Além disso, distúrbios articulares como hiperplasia sinovial ou infecções sinoviais podem desencadear a liberação de citocinas que podem causar inflamação articular e também autoantígenos modificados. Devido aos genes de suscetibilidade HLA-DR1 e HLA-DR4, o sistema imunológico não é mais capaz de reconhecer proteínas citrulinadas (vimentina, colágeno tipo II, histonas, fibrina, fibronectina, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr, α -enolase) como próprias estruturas. Os antígenos são captados pelas células apresentadoras de antígenos (APC), que são células dendríticas ativadas para iniciar uma resposta imune. Todo o complexo migra para o linfonodo, onde ocorre a ativação das células T auxiliares CD4 +. Processos imunológicos na fase pré-AR. ACPA, anticorpos anti-proteína citrulinada; APC, células apresentadoras de antígenos; FR, fator reumatóide. Além disso, o centro germinativo do linfonodo contém células B que são ativadas por sinais recíprocos e sequenciais com células T, um processo imunológico denominado coestimulação. (Firestein, G. S., & McInnes, I. B. 2017).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em pelo menos 4 dos seguintes critérios em um período de 1 a 6 meses: rigidez nas articulações no período da manhã, com duração de pelo menos 1 hora; artrite em pelo menos três das áreas articulares; artrite de articulares das mãos, punhos, articulação do meio dos dedos e entre os dedos das mãos; artrite simétrica; presença de nódulos reumatoides; (Figura 8) presença de fator reumatoide no sangue; e/ou alterações radiográficas

em mãos e punhos (MEZZARI et al. 2017). Pode evoluir com deformidades nas mãos, especificamente nos dedos, conhecido como dedo em boteira. Durante o exame físico, é notório também a presença, alterações oculares, como é o caso de uveíte. (TAYLOR, 2020).

Figura 8 - Nódulos reumatoides na AR. Tumefação subcutânea firme, indolor, na superfície extensora do cotovelo de um doente com AR. (MEZZARI et al. 2017).



Em casos de inflamações persistentes, ocorre uma danificação nas cartilagens, podendo atingir os ossos, as quais são detectadas em exames de radiografia, conhecidas como erosões ósseas (LIU et al, 2020).

A artrite reumatoide deve ser considerada em pacientes com artrite que afeta várias articulações de forma simétrica, especialmente se os punhos e as articulações dos dedos estiverem envolvidos. Os critérios de classificação ajudam a confirmar o diagnóstico e são úteis para definir grupos de tratamento para estudos.

Segundo Oliveira, (2017), os critérios abrangem resultados de exames laboratoriais de fator reumatoide, anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína c reativa (PCR), esse diagnóstico requer inflamação articular documentada e não deve basear-se apenas em testes laboratoriais. Algumas características devem ser avaliadas para diferenciar a artrite reumatoide de outras doenças similares, sendo necessária uma biópsia para diferenciar doenças com condições semelhantes. A distribuição da sinovite é diferente na AR (articulações simétricas, grandes e pequenas, incluindo punho e cotovelo) do que na espondilite anquilosante (limitada a pequenas articulações) e na artropatia psoriásica (assimétrica, incluindo dedos dos pés).

Pode-se afirmar que o fator reumatoide é um critério de classificação para o diagnóstico da artrite reumatoide, ele tem relevância clínica, pois a informação sobre o estado sorológico do paciente pode influenciar seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. O fator reumatoide está presente em 70%–80% dos pacientes com artrite reumatoide e em 15% dos pacientes sem a doença, podendo também estar associado a outras patologias, como a hepatite C (Motta et al., 2023; Wasserman, 2011).

As manifestações são divididas em quatro domínios: acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. A contagem de articulações acometidas pode utilizar métodos de imagem ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM), em caso de dúvida. Os exames laboratoriais colaboram com a determinação do fator reumatoide e dos anticorpos anti-CCP, os quais possuem especificidade e sensibilidade, sendo de extrema importância para o diagnóstico da doença, na pesquisa de PEDRAZ-MARCOS et al. (2018).

O exame de dosagem do fator reumatóide é um exame laboratorial, com uma pequena amostra de sangue, que visa identificar a presença do anticorpo. O tubo de sangue é centrifugado para separar o soro do restante dos componentes sanguíneos, então analisado utilizando métodos como nefelometria ou turbidimetria para detectar a presença de FR. Os resultados são medidos em unidades internacionais por mililitro (UI/mL). Os níveis elevados de FR podem indicar a presença de artrite reumatoide, embora não sejam específicos apenas para esta condição. Um resultado positivo indica a presença de FR, o que pode sugerir AR, mas também pode ser encontrado em outras condições, porém o resultado negativo não exclui AR, pois alguns pacientes com AR podem ter FR negativo (soronegativo). De forma que a presença deste fator é um dos pré-requisitos para o diagnóstico da doença, todavia nem todos os pacientes apresentam este exame de forma positiva, conforme MEZZARI et al. (2017).

Os anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são biomarcadores importantes no diagnóstico e prognóstico da AR. O soro é então testado usando um ensaio imunoenzimático (ELISA) específico para detectar a presença de anticorpos anti-CCP. O ELISA envolve a adição do soro a um prato revestido com peptídeos citrulinados. Se os anticorpos anti-CCP estiverem presentes no soro, eles se ligarão aos peptídeos. Um reagente enzimático é adicionado para causar uma reação colorimétrica, cuja intensidade é medida para determinar a concentração dos anticorpos anti-CCP.

Os resultados são interpretados pelo médico. Um valor alto de anti-CCP é altamente sugestivo de AR e pode ser usado junto com outros critérios clínicos e laboratoriais para confirmar o diagnóstico. Resultados positivos para anti-CCP são indicativos de uma forma mais agressiva da doença e podem influenciar o tratamento e o prognóstico.

Esses anticorpos têm alta especificidade para doença, estando presentes em cerca de 60% a 80% dos pacientes com a doença, mesmo nos estágios iniciais. A presença de anti-CCP está associada a uma forma mais agressiva da AR, com maior risco de erosão óssea e pior prognóstico. São detectados através de um exame de sangue e são considerados mais específicos que o fator reumatoide (FR) para AR. A alta especificidade dos anti-CCP, que pode chegar a 95%, auxilia na diferenciação de AR de outras doenças reumatológicas e infecciosas que podem apresentar sintomas semelhantes. Além disso, a detecção precoce desses anticorpos pode permitir uma intervenção terapêutica antecipada, potencialmente melhorando os resultados a longo prazo para os pacientes. (Nishimura, 2007).

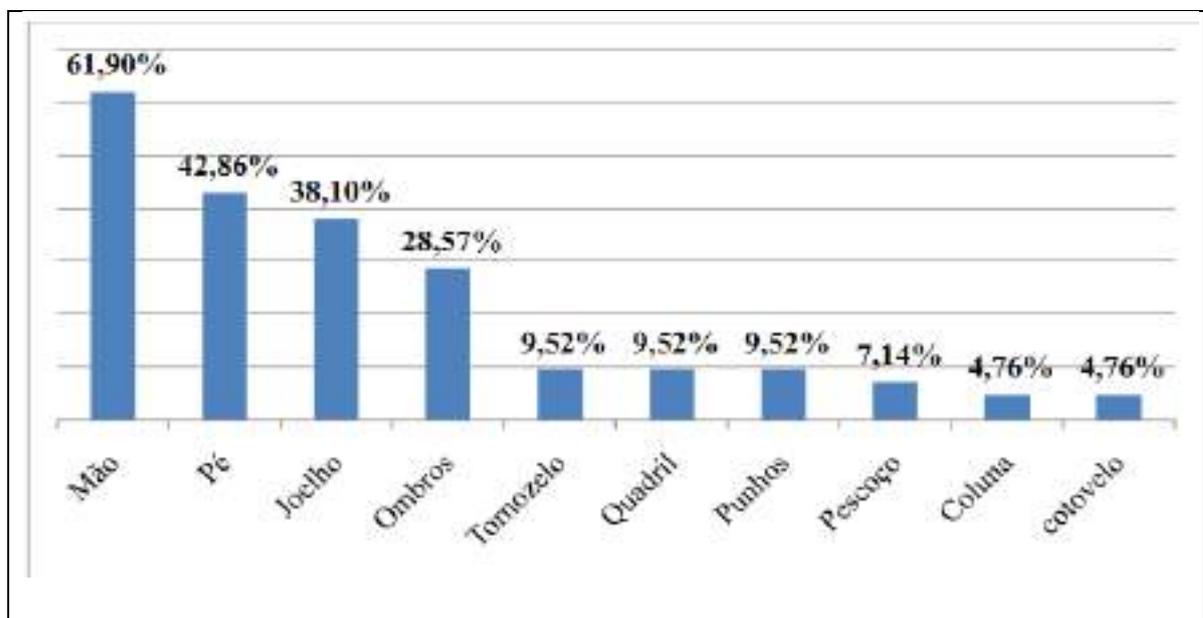
A VHS é um exame que mede a taxa de sedimentação das hemácias (glóbulos vermelhos) em uma amostra de sangue anticoagulado durante um período de uma hora. Valores elevados de VHS indicam a presença de um processo inflamatório, embora não seja específico para uma doença específica. O aumento da VHS pode ocorrer em diversas condições inflamatórias, infecciosas, autoimunes e malignas. A taxa de sedimentação aumentada é muito frequente em casos de artrite reumatoide (AR) positivo, de forma que estes reagentes na fase aguda são considerados como critérios de diagnóstico para artrite reumatóide. (ALETAHA et al. 2010).

A PCR é uma proteína produzida pelo fígado em resposta à inflamação, é um marcador mais específico e sensível para a inflamação aguda. Seus níveis no sangue aumentam rapidamente em resposta a processos inflamatórios, infecciosos e traumáticos, e diminuem rapidamente com a resolução da inflamação. Na AR, níveis elevados de PCR podem indicar a atividade da doença e são utilizados para monitorar a resposta ao tratamento. O exame de perfil reumatológico agrupa inúmeros testes que corroboram para o diagnóstico de doenças reumáticas, o mesmo é combinado pelos exames de ácido úrico, eletroforese de proteínas, FAN, fator reumatóide, gama globulina, gama globulina percentual, proteínas totais e Waaler Rose, proteína C reativa e também podem ser elementos para serem acompanhados no percurso da doença, no estudo de (WASSERMAN, 2011). Os exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico, monitoramento e manejo da artrite reumatoide (AR) e são relevantes por várias razões: eles podem aumentar a probabilidade de diagnóstico quando

positivos, especialmente quando combinados com achados clínicos e de imagem. (Heidari, B. 2011).

A Figura 12 mostra o envolvimento de grandes articulações (joelho, tornozelo, ombros e quadril) e pequenas articulações (mãos, pés e punhos). As articulações das mãos foram as mais frequentemente afetadas (61,90%), seguidas pelos pés (42,86%). Entre as grandes articulações, o joelho foi o mais citado (38,10%).

Figura 12 - Distribuição da localização articular da dor nos pacientes com AR. Fonte: (Silva; 2019).



Alguns estudos sugerem que níveis elevados de certos biomarcadores no sangue, como o FR e o anti-CCP, podem estar associados a um pior prognóstico na AR, incluindo maior risco de progressão da doença e desenvolvimento de erosões articulares. (Lippi, et.al. 2011).

Além de avaliar a atividade da artrite reumatóide, os exames laboratoriais também podem ajudar a identificar comorbidades associadas, como anemia da doença crônica, síndrome de Sjögren e outras doenças autoimunes.

Alguns medicamentos usados no tratamento da AR, como os agentes biológicos e os inibidores de Janus quinase (JAK), podem estar associados a efeitos colaterais adversos, como supressão da medula óssea, hepatotoxicidade e aumento do risco de infecções. Os exames laboratoriais são usados para monitorar a segurança desses medicamentos.

Com base nos resultados dos exames laboratoriais, os médicos podem personalizar o tratamento da AR para cada paciente. Por exemplo, pacientes com altos níveis de inflamação podem se beneficiar de terapias mais agressivas, enquanto aqueles com doença leve podem ser tratados com abordagens menos intensivas. Em resumo, os exames laboratoriais são uma ferramenta valiosa no manejo da patologia, fornecendo informações importantes para o diagnóstico, monitoramento da doença, prognóstico e tomada de decisão terapêutica. (Plebani, 2006).

Tais resultados desempenham um papel crucial na abordagem holística do paciente com artrite reumatóide, ajudando a melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida. Embora os exames laboratoriais sejam uma ferramenta valiosa no diagnóstico e manejo da doença, também apresentam algumas limitações e possíveis fontes de erro que devem ser consideradas.

Os exames descritos, como a dosagem do fator reumatóide (FR) e dos anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), podem produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos, isso pode ocorrer devido a várias razões, incluindo variações nos métodos de teste, presença de outras condições médicas que podem afetar os resultados e até mesmo variações naturais na produção desses marcadores no organismo.

Mesmo com resultados positivos para FR e anti-CCP, o diagnóstico de artrite reumatóide não pode ser feito apenas com base nos exames laboratoriais, os médicos devem considerar os achados clínicos, exames de imagem e história médica do paciente para confirmar o diagnóstico, consoante Howanitz, P.J., Howanitz, J.H., & Howland, K.J. (2019).

Alguns medicamentos, como corticosteroides e agentes biológicos, podem interferir nos resultados dos exames laboratoriais, tornando-os menos confiáveis para avaliar a atividade da doença. Embora a PCR e a VHS sejam marcadores úteis de inflamação na AR, elas não são específicas para a doença e podem ser influenciadas por outras condições médicas, como infecções e doenças autoimunes.

É importante que os médicos estejam cientes dessas limitações e considerem os resultados dos exames laboratoriais em conjunto com outros dados clínicos ao fazer o diagnóstico e planejar o tratamento da doença. Uma abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para garantir o melhor cuidado possível ao paciente. As condições pré-analíticas e analíticas são etapas importantes no processo de realização de exames laboratoriais e podem afetar significativamente a precisão e confiabilidade dos resultados. Aqui estão algumas considerações sobre essas condições. (Metsios, Stavropoulos-Kalinoglou, e Kitas, 2015).

Ao prestar atenção adequada às condições pré-analíticas e analíticas, os laboratórios podem garantir a qualidade e a integridade dos resultados dos exames laboratoriais, fornecendo informações precisas e úteis para o diagnóstico e manejo de doenças como a artrite reumatoide. Além dos exames laboratoriais é necessário o diagnóstico por imagem esse diagnóstico envolve a associação entre a detecção e quantificação de biomarcadores com ferramentas de imagem. A classificação ACR-EULAR 2010 inclui ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) como ferramentas de imagem para estabelecer um diagnóstico precoce, devido à sua precisão muito maior do que no caso das radiografias convencionais. (ALETAHA. et al. 2010)

Os exames radiográficos das articulações não podem revelar a presença precoce de degenerações e erosões (KGOEBANE.et.al. 2018).

Embora o raio X ainda seja utilizado como técnica de diagnóstico de alterações tardias nas articulações devido à sua disponibilidade, baixo custo e maior número de registros médicos, ele apresenta limitações devido às radiações utilizadas, baixa sensibilidade na detecção de processos erosivos precoces e porque as estruturas anatômicas 3D são mostradas apenas em 2D (Thomsen e Østergaard. 2008)

Além disso, foram identificadas algumas características radiográficas da AR, incluindo anormalidades simétricas, osteopenia periarticular, estreitamento dos espaços articulares e degeneração marginal, inchaço dos tecidos moles e cistos e nódulos sinoviais (SALAFFI F., et al. 2014).

2.4 Tratamento

No tratamento da AR é fundamental o processo de orientações sobre formas de melhorar os hábitos de vida, como por exemplo, a redução do consumo de cigarros, bebidas alcólicas, obesidade e sedentarismo, bem como identificar a presença de comorbidades como hipertensão, diabetes, dislipidemia e osteoporose, Esse tratamento visa controlar a inflamação, aliviar os sintomas, prevenir danos articulares e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As opções terapêuticas incluem medicamentos anti-inflamatórios, modificadores da doença, biológicos, terapias de imunossupressão e fisioterapia. (Vittecoq.et al. 2018).

O tratamento desta comorbidade pode proceder por duas vertentes, sendo elas medicamentoso ou não medicamentoso. O tratamento não medicamentoso se baseia na educação em saúde do paciente e cuidados, terapia ocupacional, atividade física e atendimento psicossocial. (SANTOS et al. 2018). Enquanto o tratamento medicamentoso baseia-se em medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores e medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), sintéticos e biológicos (REIS, 2019). Esses medicamentos, são a base do tratamento farmacológico da AR, sendo essenciais para modificar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os DMARDs tradicionais, também conhecidos como DMARDs sintéticos convencionais, incluem metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina e leflunomida. Dentre esses, o metotrexato é frequentemente o primeiro medicamento escolhido devido à sua eficácia comprovada e perfil de segurança relativamente favorável (Smolen et al., 2017). O metotrexato atua inibindo a enzima diidrofolato redutase, interferindo na síntese de DNA e na proliferação celular, resultando em redução da atividade inflamatória. Os DMARDs biológicos são desenvolvidos para atuar especificamente em componentes do sistema imunológico que estão envolvidos na patogênese da AR. Esses medicamentos incluem inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como infliximabe, adalimumabe e etanercepte, além de inibidores de interleucinas (IL-6) como tocilizumabe e depletadores de células B como rituximabe. E o mais recente avanço, foi o surgimento dos DMARDs alvo específico, que incluem os inibidores de Janus quinase (JAK), como tofacitinibe e baricitinibe. Esses medicamentos inibem as vias de sinalização intracelular que são essenciais para a produção de citocinas inflamatórias, proporcionando um novo mecanismo de ação no controle da AR (Taylor et al., 2019).

Um avanço importante no tratamento da artrite reumatoide é o conceito de "controle rígido" da doença. Essa abordagem visa reduzir rapidamente a atividade inflamatória, usando uma estratégia terapêutica dinâmica com objetivos claros, como alcançar a remissão ou baixa atividade da doença. Isso tem se mostrado eficaz em prevenir a progressão e a incapacidade funcional, melhorando o prognóstico dos pacientes. (FARIAS et al.2022).

Novas tecnologias e ferramentas de monitoramento remoto têm melhorado a comunicação entre pacientes e profissionais de saúde, facilitando a detecção precoce de alterações na atividade da doença. Outro avanço promissor é o uso de terapias celulares, como a terapia utilizando células-tronco, que auxiliam na proteção de tecidos danificados e na modulação do sistema imunológico. Essas terapias estão em fase de pesquisa e podem oferecer novas perspectivas no tratamento da artrite reumatoide. (LIU et al., 2018).

Conforme GARCIA; kamano, 2022) sistemas de monitoramento remoto e aplicativos de saúde ajudam os pacientes a acompanhar sua condição de forma mais eficiente e a se comunicar melhor com os profissionais de saúde, garantindo um cuidado mais integrado. Apesar desses avanços, ainda há desafios no tratamento da artrite reumatoide. Alguns pacientes podem se tornar resistentes às terapias atuais, e a busca por novas opções de tratamento continua sendo uma prioridade na pesquisa médica.

É recomendado para o tratamento da AR uma estratégia “treat-to-target” (tratar até atingir o objetivo) que almeja a remissão ou atividade mínima da doença conforme as recomendações do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR). Os fármacos modificadores da doença são usados inicialmente, frequentemente em combinação com outros fármacos. (LIU et al. 2020).

Agentes biológicos como antagonistas do fator alfa de necrose tumoral, um inibidor do receptor de interleucina (IL)-1, bloqueadores da IL-6, depletadores de células B, moduladores da molécula coestimulatória de células T e inibidores da Janus quinase (JAK) para desacelerar a progressão da artrite reumatoide. (SMOLEN et al., 2020).

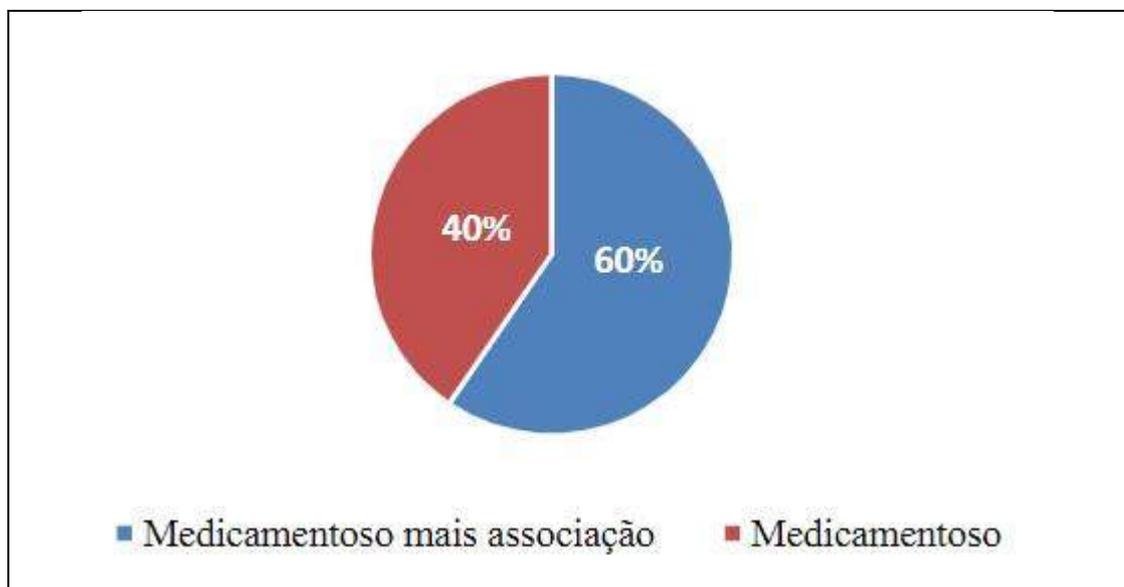
Uma vez que existem dois subconjuntos principais de função das células T auxiliares (CD4+) (células Th1 que produzem os mediadores pró-inflamatórios IL-2 e IFN γ e células Th2 que produzem IL-4, que tem propriedades anti-inflamatórias), é possível que a imunoterapia aplicada a células T inespecíficas, possa ser ineficaz porque as funções das células T patogênicas e protetoras seriam reguladas negativamente. As terapias alvo representam uma mudança paradigmática no tratamento da artrite reumatóide, seguindo diretamente como linha central e vias específicas do sistema imunológico responsável pela inflamação crônica. Outros estudos, contradizem essa idéia, visto que o papel claro das células T na condução de respostas imunitárias e em modelos animais de autoimunidade, incluindo o colágeno tipo II e outros modelos de artrite, é provável que as células T estejam envolvidas tanto na indução da doença como na manutenção da doença. (SILVA. 2019)

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides ajudam um pouco a aliviar a dor da artrite reumatoide, mas não evitam a erosão ou a progressão da doença, podem aumentar o risco cardiovascular e, portanto, só devem ser utilizados como uma terapia adjuvante. Baixa dose de corticoides sistêmicos (prednisona < 7,5 mg uma vez ao dia) pode ser acrescentada para controlar sintomas poliarticulares graves e controlar os sintomas monarticulares graves ou até mesmo os sintomas oligoarticulares, podem ser realizados com a administração de corticoides

intra-articulares de depósito, entretanto com o uso regular, podem ter efeitos adversos metabólicos, mesmo em baixas doses. (SHIN, 2020).

É possível verificar que a maioria dos pacientes realiza o tratamento medicamentoso associado ao não medicamentoso (Figura 13). Tal conduta terapêutica pode ser considerada favorável à saúde dos pacientes em razão dos benefícios que podem ser proporcionados pela prática de exercícios físicos, fisioterapia, acompanhamento psicológico, terapia ocupacional e até mesmo cirurgia. Além disso, práticas integrativas complementares como a meditação, acupuntura, relaxamento muscular progressivo, massagens, quiropraxia, podem ser buscadas pelos pacientes, no entanto, devido às poucas evidências científicas sobre os benefícios desse uso, as mesmas devem ser bem recomendadas e acompanhadas pelo profissional responsável (MACFARLANE et al., 2012).

Figura 13 - Frequência do tipo de tratamento realizado autorreferido pelos pacientes com AR. Fonte: SILVA, (2019).



3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a AR uma doença autoimune complexa e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, este trabalho buscou explorar os aspectos críticos do diagnóstico e tratamento da doença, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar e integrada para o manejo eficaz da doença.

O diagnóstico precoce e preciso é essencial para prevenir danos articulares permanentes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os avanços nas técnicas de imagem e na identificação de marcadores imunológicos, como o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-CCP, têm sido fundamentais para a detecção precoce da artrite reumatóide. A avaliação clínica detalhada, combinada com esses exames laboratoriais, permite um diagnóstico mais rápido e confiável.

A abordagem terapêutica da AR é multifacetada, englobando tanto medidas farmacológicas quanto não farmacológicas. Medicamentos modificadores da doença (DMARDs), incluindo agentes biológicos, são essenciais para retardar a progressão da doença e prevenir deformidades articulares. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides são frequentemente utilizados para controle dos sintomas e alívio da dor. Além dos tratamentos farmacológicos, intervenções não farmacológicas, como fisioterapia, terapia ocupacional e programas de exercícios físicos, são essenciais para melhorar os resultados funcionais e a qualidade de vida dos pacientes.

A gestão da AR requer uma abordagem holística que inclua a educação do paciente, suporte psicológico e uma estreita colaboração entre reumatologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e outros profissionais de saúde. O desenvolvimento contínuo de novas

terapias e a investigação sobre a patogênese da doença são fundamentais para melhorar ainda mais os resultados para os pacientes com artrite.

Em resumo, o diagnóstico precoce e uma abordagem de tratamento integrada e personalizada são fundamentais para o manejo eficaz da artrite reumatoide. Com os avanços contínuos na medicina e na tecnologia, há esperança de que os pacientes com AR possam desfrutar de uma melhor qualidade de vida e funcionalidade no futuro.

REFERÊNCIAS

- ALETAHA, D., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. v. 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010.
- ANDRADE, T.F.; DIAS, S.R.C. Etiologia da artrite reumatoide: revisão bibliográfica/Etiology of rheumatoid arthritis: bibliographic review, v. 2, n. 4, p. 3698-3718, 2019.
- Brazilian Journal of Health Review. Curitiba, v. 6, n. 5, p. 20729-20742, set./out. 2023.
- Curran AM, et. Al. Enzimas PAD na artrite reumatóide: efetores patogênicos e alvos autoimunes. 2020.
- CRISCIONE, L. G.; St. CLAIR, E. W. Tumor necrosis factoralfa antagonists for treating rheumatic diseases. **Curr Opin Rheumatol**, v.14, p. 204-11, 2002.
- DARZI, A., et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolopment. 15:183; 2017.
- DA MOTA, L. M. H. et al. Imaging diagnosis of early rheumatoid arthritis. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 52, n. 5, p. 757-766, 2012.
- FIRESTEIN, G. S.; McINNES, I. B. Imunopatogênese da artrite reumatóide. Imunidade, v. 46, p. 183-196, 2017. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
- FELSON, D. T. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. v. 10, n. 1, p. 106, 2008).
- FLEISCHMANN, R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. The Lancet, v. 390, n. 10093, p. 457-468, 2017.
- FIKE, D. J. Non-organ-specific autoimmune disease. In: SHEEHAN, C. Clin Immunol 2. ed. Philadelphia: Lippincott, 1997. p. 283-96.
- FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature, v. 423, n. 6937, p. 356-361, 2003.
- FORNASA, B., et al. Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes epidemiológico de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia das clínicas integradas de uma universidade. v.46, 2020.
- GUO.e.al Q., WANG Y., Xu D., Nossent J., Pavlos NJ, Xu J. Artrite reumatóide: mecanismos patológicos e terapias farmacológicas modernas. Osso Res. 2018; 6 :1–15.

HEIDARI, B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes, v. 2, n. 1, p. 161-170, 2011.

LARKIN, L., et al. 'It might hurt, but still it's good': People with rheumatoid arthritis beliefs and expectations about physical activity interventions. 22(13), p. 1678-1690, 2017.

LIN, Y. J.; ANZAGHE, M.; SCHÜLKE, S. Atualização sobre o patomecanismo, diagnóstico e opções de tratamento para artrite reumatóide. *Células*, v. 9, p. 880, 2020.

LIU, L. H., et al. Patient and clinician perspectives on a patient-facing dashboard that visualizes patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. 2020, v. 23, n. 4, p. 846-859.

LIU, W et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2228, 2018.

MARTINEC, R.; PINJATELA, R.; BALEN, D. Quality of life in people with rheumatoid arthritis - a preliminary study. 2019, v. 58, n. 1, p. 157-166.

MARTINS, A. E. S.; SANTOS, W. M. A. Aspectos imunogenéticos da Artrite Reumatoide: Uma revisão da literatura. **Faculdades Integradas de Patos –Paraíba**, v.3, n.2, f. 1000-1004, 2018

Köhler BM, et.al. Opções terapêuticas atuais no tratamento da artrite reumatóide. *J. Clin. Med.* 2019;

MEZZARI, M., et al. Avaliação da amplitude de movimento na Artrite Reumatoide: uma revisão de literatura. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, Florianópolis-SC, v.25, n.2, p. 387-400, 2017.

MOTTA, F., et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. **RMD Open** 9:e002817. 2023.

OLIVEIRA, S.C. **Itinerário terapêutico de pacientes com artrite reumatoide em uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos**. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) -Universidade de São Paulo –São Paulo, 2017.

PEDRAZ-MARCOS, A., et al. Living With Rheumatoid Arthritis in Spain: A Qualitative Study of Patient Experienceand the Role of Health Professionals. **Clinical nursing research**, 2018.

REIS, A.P.M.G. **Perfil terapêutico de pacientes com artrite reumatoide no Brasil: estudo de vida real [tese]**. Brasília: Universidade de Brasília; 2019

RIBEIRO, A., et al. Fatores que influenciam o autocuidado nas pessoas com artrite reumatóide: Revisão integrativa da literatura. **Millenium**, v.2, p. 293-303. 2020.

SANTOS, A.B., et al. Perfil fármaco epidemiológico de portadores de artrite reumatoide. **Rev Eletr Acervo Saude**. 16:e213. 2018.

SHINOMIYA, F. et al. Life expectancies of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a review of deaths over a 20-year period **Mod Rheumatol**, v. 18, n. 2, p. 165-9, 2008.

SHIN, S.Y. Factors influencing cognitive dysfunction in Korean patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Korean Gerontological Nursing**, v.3, p. 197–204. 2020.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 6, p. 685-699, 2020.

Smolen, JS, Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., ... & van der Heijde, D. (2017). Recomendações EULAR para o tratamento da artrite reumatóide com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença sintéticos e biológicos: atualização de 2016. *Anais das Doenças Reumáticas*.

SOUSA, F. et al. Effectiveness of nursing consultations in people with rheumatoid arthritis: systematic review. **Revista de Enfermagem Referência**, IV Série, p. 147-156, 2017.

TOPA, S. R. et al. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: histórico, métodos e perspectivas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 5, e2020315, 2020.

TAYLOR, P. C. Update on diagnosing and managing early rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine (London)*, v. 20, n. 6, p. 561-564, 2020.

WASSERMAN, A. M. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*, v. 84, n. 11, p. 1245-1252, dezembro de 2011.

Wolfe, F. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, v. 37, n. 4, p. 481-494, 1994

VAN DRONGELEN, V.; HOLOSHITZ, J. Associações de doença HLA na artrite reumatóide. *Reum. Dis. Clin. Norte Am.* 2017; v. 43, p. 363-376

VITTECOQ, O. et al. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. **Joint Bone Spine**, v. 85, n. 2, p. 135-138, 2018.

.