



PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data da submissão: 18/11/2024

Data de publicação: 18/12/2024

Júlia Goulart Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: julinhagol@hotmail.com

Williany Gonçalves Pontel de Resende

Graduando em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: willypontel@hotmail.com

Rafaela Queiroz Fernandes

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: rafa.qf0@gmail.com

Ruan Júnior Lopes Bicalho

Dr. e Orientador
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clínico Geral e gastroenterologista.
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

RESUMO

Objetivo: Relatar os principais aspectos que envolvem a Artrite Reumatoide, incluindo métodos diagnósticos e terapêuticos. **Metodologia:** Esta é uma revisão sistemática focada em compreender os aspectos essenciais da Artrite Reumatoide. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são os principais sinais e sintomas da Artrite Reumatoide, bem como quais são os recursos diagnósticos e as abordagens terapêuticas utilizadas na prática clínica?". Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed utilizando quatro descritores combinados com o termo booleano "AND". Isso resultou em 482 artigos, dos quais foram selecionados 20 para análise. **Resultados:** A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune complexa que compromete a qualidade de vida devido à inflamação crônica e complicações sistêmicas. O manejo ideal combina terapias farmacológicas, como DMARDs e biológicos, com disciplinas não farmacológicas, como a Dieta Mediterrânea e exercícios físicos. Apesar dos avanços, os desafios persistem, como o risco elevado de comorbidades cardiovasculares, custos altos e dificuldades na remissão clínica. Estratégias personalizadas baseadas em biomarcadores e monitoramento clínico são essenciais. **Conclusão:** Investir na educação do paciente e adesão ao tratamento pode melhorar os resultados. Estudos futuros devem explorar novas terapias e biomarcadores para melhoria do manejo da AR.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Diagnóstico. Quadro Clínico. Tratamento.



1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica que afeta 0,1–2,0% da maioria das populações. É uma condição de longo prazo caracterizada por inflamação articular, com potencial para danos articulares e manifestações extra-articulares. A AR pode impactar significativamente a saúde física, mental e social e pode aumentar a morbidade e a mortalidade. Os custos econômicos, incluindo custos diretos (por exemplo, custos com medicamentos) e indiretos (por exemplo, absenteísmo e incapacidade para o trabalho) são estimados em US\$ 2.408 a US\$ 83.845 anualmente (CONLEY et al., 2023). A presença de comorbidade é bem documentada na AR, com a pessoa média com AR tendo. As condições comórbidas comuns na AR incluem doença cardiovascular (DCV), hipertensão, osteoporose e depressão, que estão fortemente associadas a maior utilização de cuidados de saúde, mortalidade prematura e piores resultados relacionados à saúde (CANNING et al., 2022).

A AR tende a ocorrer nas articulações proximais das pontas dos dedos, articulações do punho, articulações do cotovelo, articulações dos dedos dos pés. Clinicamente, ela se manifesta como inchaço articular simétrico e persistente e sensibilidade ao redor das articulações doentes. Nos estágios posteriores, a AR causará danos severos à função articular e até mesmo levará à incapacidade física do paciente. Como a AR causa destruição óssea irreversível, o tratamento visa inibir ou reduzir essa destruição óssea irreversível e proteger a mobilidade articular do paciente ao máximo. A AR não pode ser curada radicalmente, então a prevenção de danos ósseos e articulares é crítica para evitar a perda da função articular em pacientes. O MTX é um DMARD amplamente utilizado no tratamento da AR, e sua eficácia clínica foi reconhecida por vários estudos clínicos. Atualmente, é a primeira escolha para o tratamento da AR (JIANG et al., 2021).

Os últimos 30 anos testemunharam muitas mudanças substanciais no tratamento da AR, incluindo expansão nas opções de tratamento farmacológico, introdução de instrumentos para monitoramento clínico da atividade e impacto da doença e maior foco no cuidado centrado no paciente e suporte para autogestão. As opções de tratamento farmacológico se expandiram de medicamentos antirreumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença (csDMARDs) para DMARDs biológicos (bDMARDs) e, mais recentemente, DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs). Existem também vários ensaios de estratégia de tratamento a serem considerados juntamente com a disponibilidade local de medicamentos. As evidências que sustentam essas abordagens de tratamento são frequentemente resumidas para os clínicos em diretrizes de prática clínica (CPG) (CONLEY et al., 2023).



Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a Artrite Reumatoide. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desse quadro.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos clínicos acerca da Artrite Reumatoide, bem como demonstrar os principais métodos terapêuticos utilizados no quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais sinais e sintomas da Artrite Reumatoide, bem como quais são os recursos terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 4 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Rheumatoid Arthritis, Diagnosis, Quality of Life e Therapy. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Rheumatoid Arthritis AND Diagnosis AND Quality of Life e Rheumatoid Arthritis AND Diagnosis AND Therapy. Desta busca foram encontrados 482 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 482 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 20 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 14 estudos para compor a coletânea.



3 RESULTADOS

Autor	Principais Contribuições
Conley et al.	Avaliações e triagens pré-tratamento, educação do paciente sobre a AR, importância de vacinas antes do bDMARD, uso do MTX e outros csDMARDs no tratamento da AR, hábitos de vida saudáveis e exercícios.
Jiang et al., 2021	Uso do metotrexato (MTX) no tratamento da AR, combinações de medicamentos, reações adversas, importância da combinação com outros medicamentos para melhorar a eficácia clínica.
Strand et al., 2020	Inibição da IL-6 e seus benefícios no tratamento da AR, impacto dos níveis de IL-6 em sintomas e qualidade de vida, uso de sarilumab e tocilizumabe.
Taylor et al., 2022	Controle da dor na AR, inibidores da Janus quinase (JAK), eficácia do baricitinibe em comparação ao metotrexato e adalimumabe no controle da dor e inflamação na AR.
Boers et al., 2022	Uso de glicocorticoides (GC) na AR, debate sobre o equilíbrio entre benefício e dano, recomendações da EULAR, risco de danos associados ao tratamento em populações envelhecidas.
Sundlisæter et al., 2022	Critérios de remissão ACR/EULAR, importância da PGA na remissão booleana, impacto de fatores não inflamatórios na elevação da PGA, desafio na interpretação das pontuações compostas.
Papandreou et al., 2023	Impacto da AR em diferentes órgãos, prevalência global, diferenças entre sexos, influência da dieta mediterrânea na inflamação e na fisiopatologia da AR, e risco aumentado de doenças cardiovasculares.
Farhat et al., 2022	Complicações cardiovasculares associadas à AR, impacto de tratamentos e medicamentos no risco cardiovascular, recomendação de modificações no estilo de vida para reduzir o risco de DCV.
Zoubi; Gordon, 2023	Impacto do uso de esteroides no aumento do risco cardiovascular na AR, associação entre a inflamação da AR e a doença arterial periférica (DAP), influência de DMARDs e biológicos no desenvolvimento de DAP.



Raad et al., 2021	Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na inflamação, suplementação com PUFA's ômega-3 e seus benefícios na AR, melhorias em diversos sintomas e indicadores inflamatórios.
Zhang et al., 2024	Papel da inflamação em doenças autoimunes como a AR, estratégias anti-inflamatórias para prevenção e tratamento de doenças relacionadas com a AR e com a inflamação, como aterosclerose e diabetes mellitus.

Fonte: Tabela criado pelo autor

4 DISCUSSÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma das doenças autoimunes mais comuns, induzindo um estado inflamatório sistêmico das articulações, levando gradualmente à reabsorção óssea e erosão da cartilagem e à destruição das articulações afetadas. Clinicamente, manifesta-se como dor articular múltipla crônica, simétrica e progressiva associada a presença de edema das articulações, rigidez e dor, que afetam negativamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes. Em casos graves, pode ocasionar erosão e destruição da cartilagem, osso subcondral e tendões, e eventualmente leva a deformidades articulares ou perda de mobilidade. Outros órgãos que a AR pode afetar incluem os pulmões, coração, vasos sanguíneos, pele e olhos (PAPANDREOU et al., 2023) (FARHAT et al., 2022) (JIANG et al., 2021). Estimativas recentes da prevalência de AR sugerem uma prevalência global de 1–2%, aproximadamente duas a três vezes mais mulheres sendo afetadas em comparação aos homens. Em geral, pacientes do sexo feminino tendem a demonstrar piores resultados do que os do sexo masculino (PAPANDREOU et al., 2023).

Uma infinidade de fatores genéticos e ambientais foram implicados na patogênese da AR, com a qualidade da dieta desempenhando um papel significativo no desenvolvimento da entidade, sua fisiopatologia, a manifestação dos sintomas e o tratamento da AR. Vários padrões alimentares, incluindo a dieta mediterrânea (DM) e nutrientes individuais, incluindo

certos tipos de ácidos graxos e vitamina D, foram investigados por suas potenciais associações com o desenvolvimento e prognóstico da AR. Fatores alimentares podem interferir em várias vias inflamatórias, influenciando as principais características da fisiopatologia na AR. Por exemplo, uma dieta ocidental rica em gordura, baseada em alimentos de origem animal, que induz excesso de peso corporal e gordura corporal, foi positivamente associada ao início precoce da AR e a um estado de



doença oneroso. Um mecanismo putativo é a potencial interação entre obesidade crônica e inflamação da AR, resultando na regulação positiva de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral- γ (TNF- γ), interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR). Além disso, as dietas ocidentais diminuem as chances de atingir e sustentar a remissão da doença, induzindo maiores pontuações de atividade da doença (PAPANDREOU et al., 2023).

A Dieta do Mediterrâneo (DM) é uma dieta predominantemente baseada em vegetais que inclui uma variedade de frutas, vegetais, grãos integrais, sementes, legumes, azeites de oliva e peixes, caracterizada por uma ingestão moderada de laticínios e um baixo consumo de gorduras animais. A adesão à DM e seus componentes individuais acarreta uma variedade de efeitos antiinflamatórios, aliviando a sintomatologia da AR. Paralelamente, a DM demonstrou exercer efeitos protetores e benéficos contra a obesidade e distúrbios cardiovasculares (CV) e metabólicos (PAPANDREOU et al., 2023).

O risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) é significativamente aumentado na AR como resultado da inflamação crônica em vários sistemas do corpo, incluindo o coração e o sistema vascular. Em particular, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca é o dobro na AR em comparação com a população não afetada, com pacientes demonstrando uma fração de ejeção preservada $> 50\%$, sem necessariamente qualquer evidência clínica de doença arterial coronária (DAC). Para isso, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda a multiplicação das pontuações tradicionais de risco CV cumulativo na AR por $\times 1,5$ para refletir o aumento do risco de DCV associado à AR. Na AR, os fatores de risco CV cumulativos estão associados a resultados mais precários e redução da sobrevida. Recentemente, a EULAR recomendou modificações no estilo de vida, incluindo adesão à DM, exercícios regulares e cessação do tabagismo, como medidas de proteção contra o desenvolvimento e progressão de DCV (PAPANDREOU et al., 2023).

Esse risco cardiovascular aumentado é perpetuado pelo uso de medicamentos derivados de esteroides no tratamento de exacerbações agudas da AR, alterações ateroscleróticas inerentes à natureza inflamatória sistêmica da AR e a prevalência de morbidades vasculares, incluindo doença arterial periférica (DAP). Os mecanismos ateroscleróticos subjacentes responsáveis pela DCV na AR também foram sugeridos como importantes na incidência de DAP. Apesar das reduções relatadas no risco de DCV secundárias à implementação de DMARDs e biológicos, seu impacto no desenvolvimento de DAP sintomática ou assintomática na população com AR é desconhecido (ZOUBI; GORDON, 2023). Os eventos CV associados à AR variam em um espectro de gravidade. Algumas complicações têm baixa mortalidade, como hipertensão (HTA) e dislipidemia (DL). No



entanto, complicações mais graves incluem insuficiência cardíaca (IC), infarto do miocárdio (IM), doença arterial coronária (DAC) e doença coronária aguda (FARHAT et al., 2022).

A aterosclerose é uma comorbidade importante que foi comprovadamente prevalente em pacientes com AR por diferentes meios. Um estudo de caso-controle foi capaz de provar que o grupo de pacientes com AR com atividade leve da doença em andamento tinha sinais de aterosclerose acelerada. A duração da doença, a idade do paciente e as características CV foram fortemente correlacionadas. Tanto os pacientes com AR quanto os controles foram submetidos a uma avaliação cIMT. A ultrassonografia de modo B de alta resolução foi usada para medir o cIMT. Houve valores de cIMT substancialmente mais altos em pacientes com AR em comparação aos controles (0,83 (0,21) vs 0,62 (0,1) mm e uma maior incidência de placas ateroscleróticas (43 (61,4%) vs 10 (30,3%). Isso também foi comprovado por um estudo que fizeram uma coorte prospectiva do período de 11 anos e descobriram que quando os pacientes com AR foram comparados aos controles 11 anos após o diagnóstico, eles descobriram que o desenvolvimento da aterosclerose foi mais pronunciado e que a gravidade inicial da doença estava relacionada com a carga da aterosclerose (FARHAT et al., 2022).

O processo de tomada de decisão e o cuidado devem ser adaptados ao paciente e às suas circunstâncias (por exemplo, considerando a atividade da doença e as comorbidades. Todos os pacientes devem receber educação. A educação do paciente deve incluir informações sobre a doença e suas opções de tratamento, incluindo cuidados específicos para as articulações, quando relevante (por exemplo, aconselhamento sobre cuidados com os pés e higiene). Os clínicos devem explicar os benefícios e riscos das opções de tratamento. Os clínicos devem discutir a importância de hábitos de vida saudáveis (por exemplo, exercícios, redução do estresse e da fadiga), fornecendo conselhos sobre como isso pode ser alcançado e mantido (CONLEY et al., 2023).

A terapia por exercícios deve ser recomendada, com modalidades incluindo terapia por exercícios “geral”, hidrocinesioterapia e programas específicos para articulações, por exemplo, programas para mãos e pulsos ou programas para pés e tornozelos. Órteses para os pés/palmilhas funcionais ou calçados terapêuticos devem ser recomendados para pessoas com AR com função anormal do pé, quando calçados adequados de venda livre são insuficientes para reduzir a dor ou os sintomas do pé. Deve ser recomendada uma abordagem de equipe multidisciplinar para o atendimento e deve incluir um reumatologista, enfermeiro, fisioterapeuta e/ou apoio psicológico quando apropriado (CONLEY et al., 2023).

A inflamação representa uma resposta imune onipresente do corpo lesionado a gatilhos externos, incluindo microrganismos patogênicos, células anormais, irritantes químicos e vários tipos



de trauma (por exemplo, queimaduras, radiação e congelamento). Tais processos inflamatórios desempenham um papel fundamental na reparação, remodelação e renovação de diferentes órgãos, ao mesmo tempo em que ajudam a manter a homeostase interna do tecido ou sistema. Doenças como a artrite reumatoide (AR) estão intimamente ligadas ao início e à progressão da inflamação descontrolada. Portanto, uma abordagem anti-inflamatória representa uma estratégia altamente promissora para prevenção e tratamento de doenças relacionadas com a AR e com a inflamação, como a aterosclerose e a diabetes mellitus (ZHANG et al., 2024).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs) incluem o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), que são derivados principalmente de peixes oleosos e suplementos de óleo de peixe, e o ácido alfa-linoleico (ALA) derivado de fontes vegetais. O efeito dos PUFAs ômega-3 marinhos nas respostas funcionais dos tipos de células envolvidas na inflamação tem sido pesquisado por muitos anos. Os PUFAs ômega-3 regulam as vias de sinalização de antioxidantes e alteram as vias inflamatórias competindo com os PUFAs ômega-6, que são transformados em eicosanoides pró-inflamatórios. Os PUFAs ômega-3 são os suplementos mais estudados na AR, com vários ensaios clínicos conduzidos entre adultos ao longo dos anos. Uma revisão sistemática publicada recentemente concluiu que a suplementação com PUFAs ômega-3 levou a melhorias substanciais na duração da rigidez matinal (EMS), níveis de dor, taxa de hemossedimentação (ESR), função física, força de prensão, sensibilidade articular e níveis de leucotrieno B4 (LTB4). Dadas as evidências que relacionam a inflamação à progressão da doença, os PUFAs ômega-3 desempenham um papel significativo por meio da modulação dos processos e vias inflamatórias (RAAD et al., 2021).

O tratamento envolve principalmente tratamento alternativo e sintomático, que visa aliviar os sintomas clínicos dos pacientes e reduzir a lesão articular, e inclui psicoterapia, terapia medicamentosa e tratamento cirúrgico. A terapia medicamentosa pode reduzir dor e inflamação nas articulações; os medicamentos comumente usados incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), glicocorticoides (GCs) e agentes biológicos. Dos quatro tipos de medicamentos, os AINEs inibem principalmente a produção de prostaglandinas para obter efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, reduzindo assim a dor nas articulações. Embora os DMARDs não tenham efeitos anti-inflamatórios, eles podem reduzir a inflamação sinovial, bem como a destruição óssea e articular em pacientes para retardar a doença. Os GCs têm fortes efeitos anti-inflamatórios e analgésicos e podem melhorar rapidamente a dor nas articulações em pacientes com AR, mas reações adversas, como osteoporose e osteonecrose asséptica, aumentaram após o uso a longo prazo. Os agentes biológicos podem intervir em ligações imunológicas, como ativação de células T e



B, para exercer efeitos anti-inflamatórios; eles são eficazes, mas caros, e sua eficácia a longo prazo não é clara. Ainda não foi determinado qual medicamento é a primeira escolha para o tratamento da AR. O melhor plano de tratamento é formulado de acordo com as condições individuais do paciente, evitando reações adversas (JIANG et al., 2021).

Os pacientes devem ser submetidos a investigações antes de iniciar o tratamento. Estas podem incluir triagem para comorbidades, gravidez, radiografia de tórax, exames de sangue, testes de função renal e hepática. Todos os pacientes devem ser avaliados para infecções e as vacinações (particularmente vacinas vivas) devem ser fornecidas idealmente 4 semanas antes do bDMARD (CONLEY et al., 2023).

O metotrexato (MTX) é um DMARD típico, considerado a primeira escolha para o tratamento da AR. É um medicamento eficaz com um preço razoável e efeitos colaterais aceitáveis e, portanto, é amplamente utilizado no tratamento da AR. Tomado por via oral, o MTX pode ser basicamente eliminado em 24 horas. Após entrar na célula, parte do MTX produz o metabólito poliglutamato MTX (MTXPG) sob a ação da poliglutamato sintetase, e o MTXPG desempenha um papel decisivo no tratamento da AR. No entanto, ainda há 30–40% dos pacientes que recebem tratamento com MTX que não estão atingindo os efeitos terapêuticos ideais e são propensos à tolerância. Assim, infere-se que o MTX combinado com outros medicamentos pode ser uma forma eficaz de melhorar sua eficácia clínica na AR. Geralmente, um único medicamento antirreumático não é eficaz, ou pacientes com artrite reumatoide progressiva, de mau prognóstico e refratária podem ser tratados com uma combinação de medicamentos antirreumáticos com mecanismos diferentes. Quando se utiliza uma medicação combinada, as reações adversas não são necessariamente maiores do que quando se toma uma medicação isoladamente (JIANG et al., 2021). Se o MTX for contraindicado, o paciente tem intolerância ao MTX ou não atingir a meta de tratamento usando MTX, os csDMARDs, lefunomida (LEF), sulfassalazina (SSZ) ou hidroxicloroquina (HCQ) devem ser recomendados (CONLEY et al., 2023).

A contribuição da IL-6 para a inflamação articular e erosão óssea na AR está bem estabelecida; no entanto, também foi associada a manifestações não articulares da AR, incluindo anemia, diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco cardiovascular. Os níveis de IL-6 também estão associados a uma série de resultados relatados pelo paciente (PRO) relacionados à AR, incluindo fadiga e dor. Estudos de agentes anti-IL-6R, como tocilizumabe e sarilumabe, no tratamento da AR moderada a grave revelaram os benefícios da inibição da IL-6, não apenas na redução da atividade da doença, mas também na melhora da dor e dos transtornos de humor associados à AR. Apesar do valor desses dados



clínicos e de PRO, uma associação formal entre os níveis de IL-6 e a qualidade de vida geral relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com AR não foi investigada até o momento. Dado que existem dois tratamentos aprovados para AR que bloqueiam especificamente a sinalização de IL-6, uma melhor compreensão da associação entre os níveis de IL-6 e a fadiga da qualidade de vida relacionada à saúde e a rigidez matinal é necessária como um biomarcador potencial para orientar a tomada de decisões clínicas na AR (STRAND et al., 2020).

O Sarilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano direcionado contra o receptor γ IL-6 solúvel e ligado à membrana (anti-IL-6R γ); este medicamento antirreumático modificador da doença biológica (bDMARD) é aprovado para tratamento de pacientes adultos com AR moderada a gravemente ativa com respostas inadequadas ou intolerância a um ou mais DMARDs. Sarilumab pode ser usado em combinação com metotrexato ou como monoterapia quando o tratamento com metotrexato não for apropriado. O ensaio clínico randomizado controlado (RCT) de fase III MONARCH de sarilumabe (NCT02332590) comparou a eficácia e a segurança da monoterapia subcutânea (SC) de sarilumabe 200 mg a cada 2 semanas (q2w) versus adalimumabe 40 mg SC monoterapia q2w em pacientes com AR que não receberam metotrexato devido à intolerância ou respostas inadequadas. O adalimumabe, um inibidor do fator de necrose tumoral γ (TNFi) bDMARD, é aprovado para o tratamento de AR ativa e também pode ser usado em combinação ou como monoterapia. O MONARCH RCT demonstrou maiores reduções na atividade da doença e nos sintomas da AR, com maiores melhorias nos PROs, incluindo HRQoL com sarilumab versus adalimumab. Os perfis de segurança de ambas as terapias foram consistentes com dados relatados anteriormente em ambas as classes terapêuticas (STRAND et al., 2020).

Muitos médicos se concentram no tratamento da inflamação subjacente na AR, mas o controle da dor é frequentemente relatado como a principal preocupação dos pacientes, particularmente no estágio inicial da doença. Agora entende-se que, mesmo com o controle eficaz da inflamação, a dor na AR é devida a mecanismos não inflamatórios ou à desregulação das vias reguladoras da dor (ou seja, sensibilização periférica e central). Os inibidores da Janus quinase (JAK) são medicamentos antirreumáticos sintéticos modificadores da doença (tsDMARDs) direcionados, que são eficazes na limitação da inflamação da AR e podem, adicionalmente, ter ação direta em mecanismos de dor não inflamatórios. O Baricitinibe é um inibidor seletivo oral de JAK1 e JAK2 indicado para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que não respondem adequadamente ou são intolerantes a um ou mais DMARDs. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), incluindo metotrexato (MTX). Baricitinibe,



sozinho ou em combinação com MTX, demonstrou eficácia superior à monoterapia com MTX em pacientes com AR que não tiveram ou tiveram terapia prévia limitada com DMARD. Assim como o efeito no controle da inflamação, baricitinibe demonstrou proporcionar maiores melhorias na dor do que MTX ou adalimumabe (TAYLOR et al., 2022).

Os glicocorticoides (GC) foram introduzidos na década de 1950, e o tratamento crônico de baixa dosagem é comum na AR, mas o equilíbrio entre benefício e dano ainda não está claro, especialmente para a terapia crônica de baixa dosagem. As meta-análises mostram que a terapia com GC reduz a atividade da doença e retarda a progressão dos danos articulares, então o debate se concentra principalmente nos danos. A maioria dos especialistas concorda que a terapia com GC de longo prazo é prejudicial, e as diretrizes existentes sugerem evitar ou usar GC apenas como terapia de "ponte". Atualmente, as diretrizes da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomendam considerar GCs de curto prazo ao iniciar ou alterar DMARDs sintéticos convencionais para pacientes com AR; além disso, essas diretrizes recomendam reduzir os GCs o mais rápido possível clinicamente. A prevalência de AR aumenta com a idade, atingindo o pico aos 70 anos, então podemos esperar mais AR em populações envelhecidas. Idosos têm o maior risco de danos associados ao tratamento, dada a comorbidade e seu tratamento (BOERS et al., 2022) (SANMARTÍ et al., 2020) (HUA et al., 2020).

O monitoramento frequente da atividade da doença e o tratamento adaptado a um alvo definido são essenciais no tratamento de pacientes com artrite reumatoide (AR). Nenhum marcador de atividade da doença reflete todos os aspectos do processo inflamatório, e as pontuações compostas foram desenvolvidos para melhorar a capacidade de avaliar o curso da doença. Em 2011, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e o EULAR desenvolveram critérios de remissão com o propósito de definir um estado de doença associado a resultados radiográficos e funcionais otimizados. Os critérios booleanos requerem edema e sensibilidade, contagens de articulações, proteína C reativa (PCR, mg/dL) e avaliação global do paciente (PGA, escala visual analógica (VAS) de 0 a 10) devem ser maior que 1,3, tornando esta definição sensível para elevações isoladas em um dos quatro componentes. Foi demonstrado que a PGA é o fator limitante mais frequente para atingir a remissão booleana ACR/EULAR na AR estabelecida. No entanto, descobriu-se que a PGA melhora a capacidade discriminatória dos critérios de remissão, apoiando que o construto pode refletir atividade inflamatória não detectada pelas outras medidas (SUNDLISÆTER et al., 2022).

Não atingir a remissão somente devido à PGA frequentemente apresenta um desafio na interpretação das pontuações compostas, pois fatores não inflamatórios (por exemplo, danos articulares, fibromialgia, fadiga e depressão) podem impactar fortemente sua elevação. Também foi



discutido se a contagem de articulações sensíveis potencialmente superestima a atividade da doença, pois pode representar danos erosivos e sensibilização à dor, embora nas fases iniciais da doença as articulações sensíveis possam estar mais relacionadas com a inflamação (SUNDLISÆTER et al., 2022).

Ao mesmo tempo, o custo dos medicamentos para tratamento da artrite reumatoide é relativamente alto, o que traz um enorme fardo econômico para a família e a sociedade do paciente. Portanto, é recomendado melhorar a taxa de diagnóstico clínico da doença, otimizar a conscientização do paciente sobre a doença, padronizar estritamente o processo de diagnóstico e tratamento da doença, selecionar medicamentos de tratamento eficazes e fortalecer o atendimento ao paciente, melhorando assim o diagnóstico e o tratamento da artrite reumatoide (JIANG et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune complexa que impacta qualidade de vida dos pacientes devido à inflamação crônica e danos progressivos nas articulações, além de complicações sistêmicas potenciais. O manejo ideal da AR requer uma abordagem multidisciplinar que combine estratégias farmacológicas, como o uso de DMARDs e terapias biológicas, e intervenções não farmacológicas. As evidências disponíveis sugerem que a inflamação sistêmica da AR desempenha um papel central no desenvolvimento de comorbidades cardiovasculares e metabólicas, exigindo uma abordagem individualizada que considere tanto o controle da doença quanto a prevenção e manejo dessas complicações. Dietas anti-inflamatórias, como a Dieta Mediterrânea, e o uso de suplementos como os ácidos graxos ômega-3 podem auxiliar no controle inflamatório e na redução dos riscos associados.

Apesar dos avanços no tratamento, os desafios permanecem, incluindo a alta prevalência de eventos cardiovasculares em pacientes com AR, os custos elevados dos tratamentos e as dificuldades em atingir a remissão clínica sustentada em todos os pacientes. Assim, estratégias terapêuticas devem ser constantemente revisadas e atualizadas, baseadas em marcadores clínicos e biológicos confiáveis, como os níveis de IL-6 e o escore de atividade da doença, para orientar a tomada de decisões. Por fim, a educação do paciente e o fortalecimento da adesão às estratégias terapêuticas são cruciais para melhorar os resultados clínicos e reduzir o ônus econômico e social da doença. Estudos futuros devem focar na avaliação de novas terapias, bem como na identificação de biomarcadores que possam refinar o manejo clínico e garantir melhores resultados a longo prazo.



REFERÊNCIAS

- BOERS, Maarten et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 81, n. 7, p. 925-936, 2022.
- CANNING, Jordan et al. Examining the Relationship Between Rheumatoid Arthritis, Multimorbidity, and Adverse Health-Related Outcomes: A Systematic Review. *Arthritis Care & Research*, v. 74, n. 9, p. 1500-1512, 2022.
- CONLEY, Brooke et al. What are the core recommendations for rheumatoid arthritis care? Systematic review of clinical practice guidelines. *Clinical Rheumatology*, v. 42, n. 9, p. 2267-2278, 2023.
- FARHAT, Hadi et al. Increased risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Cureus*, v. 14, n. 12, 2022.
- HUA, Li et al. Efficacy and safety of low-dose glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis: a single-center, randomized, double-blind clinical trial. *Medicine*, v. 99, n. 27, p. e20824, 2020.
- JIANG, Xiaofan et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of palliative medicine*, v. 10, n. 10, p. 106520660-106510660, 2021.
- PAPANDREOU, Panos et al. Mediterranean diet and physical activity nudges versus usual Care in Women with rheumatoid arthritis: results from the MADEIRA randomized controlled trial. *Nutrients*, v. 15, n. 3, p. 676, 2023.
- RAAD, Tala et al. Dietary interventions with or without omega-3 supplementation for the management of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3506, 2021.
- SANMARTÍ, Raimon et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica*, v. 16, n. 3, p. 222-228, 2020.
- STRAND, Vibeke et al. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. *Arthritis research & therapy*, v. 22, p. 1-9, 2020.
- SUNDLISÆTER, Nina Paulshus et al. Inflammation and biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis achieving versus not achieving ACR/EULAR Boolean remission in a treat-to-target study. *RMD open*, v. 8, n. 1, p. e002013, 2022.
- TAYLOR, Peter C. et al. Achieving pain control in early rheumatoid arthritis with baricitinib monotherapy or in combination with methotrexate versus methotrexate monotherapy. *RMD open*, v. 8, n. 1, p. e001994, 2022.
- ZHANG, Mei et al. Assessment of Clinical Analgesic Levels and Serum Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Diclofenac and



Methotrexate Combined Therapy with Extracorporeal Shockwave Therapy. *Pain Research and Management*, v. 2024, n. 1, p. 6687987, 2024.

ZOUBI, Tayser; GORDON, Hendry. Systematic review of associations between concomitant rheumatoid arthritis and peripheral arterial disease, health-related quality of life and functional capacity. *Rheumatology international*, v. 43, n. 2, p. 221-232, 2023.