Artrite reumatoide: visão ampla de abordagens atualizadas

Rheumatoid arthritis: updated approaches

DOI:10.34117/bjdv7n6-447
Recebimento dos originais: 18/05/2021
Aceitação para publicação: 18/06/2021

Felício de Freitas Netto
Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: feliciofnetto@gmail.com

Daniela Pantano Alves
Graduada em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: danipantanoa@hotmail.com

Jéssica Mainardes
Graduanda em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: mainardes.je@gmail.com

Rômulo Lopes
Graduado em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: romulo_lopes_costa@hotmail.com

Therency Kamila dos Santos
Graduanda em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: therencyks@gmail.com

Vivian Missima Jecohti
Graduanda em Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: vi.missima@gmail.com

José Carlos Rebuglio Vellosa
Doutor em Análises Clínicas – Bioquímica; Pós-doutorado em Imunologia
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: josevellosa@yahoo.com.br

Elisangela Gueiber Montes
Doutora em Ciências Farmacêuticas
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa – PR, Brasil
E-mail: elisangela.gueiber@uol.com.br

RESUMO
A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune, caracterizada pelo acometimento de pequenas articulações, tais quais: metacarpo falangianas, metatarso falangianas e punhos. Estima-se que 0,6 a 1% da população mundial seja afetada por essa doença. Este estudo tem o objetivo de reunir conceitos atualizados sobre a artrite reumatoide, afim de auxiliar no reconhecimento da disfunção de maneira antecipada, assim como no tratamento e condutas adequados. O diagnóstico da artrite reumatoide é realizado a partir da combinação de fatores clínicos, laboratoriais e temporais da doença, com base nas definições da Liga Europeia Contra o Reumatismo do ano de 2010. O tratamento desta doença autoimune é feito com medidas não farmacológicas associadas às medidas farmacológicas, destacando-se a prática regular de atividade física e o uso de drogas anti-reumáticas modificadoras da doença isoladas ou coadministradas com corticoterapia.

Palavras-chave: Artrite, Fator Reumatoide, Revisão

ABSTRACT
Rheumatoid arthritis is a chronic, sistemic and autoimmune condition, characterized by the involvement of small joints, such as phalangeal metacarpal, phalangeal metatarsus and wrists. It is estimated that 0.6 to 1% of the world population is afected by that disease. This study aims to gather updated concepts on rheumatoid arthritis, in order to assist in the recognition of the dysfunction in advance, as well as in the appropriate treatment. The diagnosis of rheumatoid arthritis is based on the combination of clinical, laboratory and temporal factors of the disease, based on the definitions of the European League Against Rheumatism, 2010. The treatment of this autoimmune disease is done with non-pharmacological measures associated with pharmacological measures, highlighting the regular practice of physical activities and the use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs isolated or co-administered with corticotherapy.

Key-words: Arthritis, Rheumatoid Factor, Review

1 ASPECTOS INTRODUTÓRIOS

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune, caracterizada pelo acometimento de pequenas articulações, tais quais: metacarpo falangianas, metatarso falangianas e punhos. Na maioria dos casos esse processo ocorre de maneira simétrica e inicialmente atinge as membranas sinoviais, evoluindo com comprometimento de cartilagens e ossos. Em situações especiais pode haver associação com grandes articulações, como quadril, cotovelos, ombros, joelhos, entre outras. Em relação ao nível sistêmico, pode cursar com disfunções de outros órgãos, principalmente os pulmões com os nódulos reumatoides (GIBOFSKY, 2012).

Estima-se que 0,6 a 1% da população mundial seja afetada pela AR. A incidência dessa comorbidade oscila ao longo do tempo e varia conforme fatores geográficos, genéticos, populacionais e ambientais. Corroborando com esse tópico, estudos

demonstraram que duas populações indígenas americanas apresentaram incidência de 5,3% e 6,8%, enquanto na China e Japão esse dado foi estimado entre 0,2 e 0,3% (GIBOFSKY, 2012). Aparentemente o principal grupo acometido são mulheres caucasianas a partir da 5ª década de vida (MYASOEDOVA *et al*., 2020).

O diagnóstico precoce é um dos mais importantes fatores prognósticos da doença, uma vez que quanto antes determinado, mais cedo o tratamento é instaurado. A AR diagnosticada precocemente, ou seja, em até 3 meses após as primeiras manifestações, evidencia uma resposta terapêutica significativamente mais eficaz. Infelizmente, um recente estudo transversal brasileiro concluiu que a realidade para população estudada é bem diferente, sendo o tempo médio até o diagnóstico de 28 meses (GOMES *et al.*, 2018).

O presente estudo tem o objetivo de reunir conceitos atualizados sobre a artrite reumatoide, afim de auxiliar no reconhecimento da disfunção de maneira antecipada, assim como no tratamento e condutas adequados, para evitar progressão da doença com deterioramentos irreversíveis, resultando assim em menor impacto na qualidade de vida do paciente e socioeconômico populacional.

2 ASPECTOS CLÍNICOS

Classicamente, a AR apresenta-se com acometimento articular, principalmente, das articulações metacarpo-falangianas. Contudo, a AR pode ser considerada uma síndrome, já que também pode fazer manifestações extra articulares, como nódulos reumatoides e comorbidades sistêmicas (SMOLEN *et al*., 2016).

Segundo os estudos publicados por Lora *et al* (2018) e Smolen *et al.* (2018), o paciente com tal patologia apresenta-se com dor e edema articular. Sabe-se que o edema nas articulações é resultado da inflamação da membrana sinovial, a qual é desencadeada por um processo autoimune caracterizado por uma reatividade inata alterada e exacerbada na ativação das células T e B, culminando na produção de anticorpos no compartimento sinovial. Devido às metaloproteinases e outras enzimas produzidas na reação inflamatória desencadeada, a matriz da cartilagem é degradada (SMOLEN *et al.*, 2016).

Associada à dor e ao edema, o portador apresenta rigidez matinal, ou seja, restrição do movimento da articulação acometida, evento com duração mínima de 30 minutos. Tanto pequenas, quanto grandes articulações podem ser afetadas, embora manifestações nas articulações interfalangianas distais sejam mais raras. Estão inclusas nas pequenas articulações, metacarpo-falangianas, metatarso-falangianas,

interfalangianas proximais e punho. Já nas grandes articulações, têm-se acometimento de tornozelo, joelho, cotovelo e ombro (ALETAHA, SMOLEN, 2018).

As manifestações extra-articulares na AR são diversas e podem se desenvolver a qualquer momento do curso da doença, mesmo nos estágios iniciais (LORA *et al.*, 2018). Em um estudo italiano realizado com mais de 580 pacientes com AR, as manifestações extra-articulares foram encontradas em 41% dos pacientes, sendo que o gênero masculino, história de tabagismo, presença de anticorpos antinucleares e positividade de fator reumatoide foram os principais fatores preditores de doença sistêmica (PRETE *et al*., 2011).

3 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da artrite reumatoide é essencialmente clínico, ainda que complementado por exames laboratoriais e exames de imagem. Baseia-se em uma história clínica bem feita e detalhada unida ao exame físico, especialmente com relação às articulações (MARTINS *et al.*, 2016).

Algumas alterações mais comuns e mais características da doença costumam aparecer mais tardiamente no curso da doença, quando as alterações causadas já são irreversíveis. Por isso, a necessidade do desenvolvimento de clínicas de artrite precoce, permitindo que a artrite reumatoide seja identificada e diagnosticada o quanto antes (VILLENEUVE *et al.*, 2010).

Quando a doença já está bem definida, o diagnóstico torna-se mais fácil, considerando que se encontra todos ou, pelo menos, a maioria dos achados típicos da artrite reumatoide. Em fases iniciais, o diagnóstico pode ser mais difícil ou ainda confundir-se com outras doenças que podem cursar com artrite, fazendo diagnóstico diferencial. Entre essas doenças estão algumas infecções, espondiloartrites, doenças reumáticas sistêmicas, doenças endócrinas, neoplasias, entre outras (MOTA *et al.*, 2010).

Em 1987, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) criou critérios para classificar a artrite reumatoide, critérios os quais são muito utilizados hoje em dia para auxiliar no diagnóstico da doença. Em 2010, o ACR juntamente com a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveram uma nova abordagem para classificação da artrite reumatoide em fases iniciais da doença. Assim, esse sistema de classificação permite identificar a doença em pacientes com quadros recentes de artrite, além de permitir identificar fatores que tornam o paciente como de alto risco para doença persistente e/ou erosiva, além de permitir identificação de casos que necessitam de terapia

precoce. Esses critérios são utilizados em pacientes que apresentam evidência clínica de edema no momento do exame, além de que só podem ser aplicados quando outras supostas causas tenham sido excluídas. Consistem, então, em um sistema de pontuação baseado em medidas utilizadas na prática clínica, conforme elucida a Tabela 1 (VILLENEUVE, 2010).

Tabela 1. Critérios de classificação para AR segundo o ACR. Algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D. Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para a classificação definitiva de um paciente com artrite reumatoide.

Envolvimento 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 o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
Provas de fase aguda (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

FONTE: Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010.

Alguns estudos, conforme mostrados no Critério de Classificação da Artrite Reumatoide ACR-EULAR 2010, relatam a aplicação desse sistema de pontuações como tendo bons desempenhos. Dessa forma, esses critérios permitem uma melhor e, muitas vezes, mais precoce identificação da artrite reumatoide. O uso desse sistema permite que médicos iniciem a terapia com drogas modificadoras de doença na artrite reumatoide (DMARDs) otimizando o tratamento e melhorando o prognóstico desses pacientes (VILLENEUVE, 2010).

Além dos critérios ACR-EULAR, algumas manifestações clínicas presentes na doença devem alertar para o diagnóstico, entre elas articulares e extra-articulares. De acordo com Mota *et al* (2010), fases iniciais da artrite reumatoide, por ser uma doença sistêmica, podem apresentar-se com sintomas gerais, como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal, antes mesmo dos sintomas articulares. Para o diagnóstico da doença, os sintomas precisam estar presentes por, pelo menos, 6 semanas (MARTINS *et al.*, 2016).

Nas manifestações articulares, a principal característica é a inflamação da sinóvia acometendo qualquer articulação diartrodial do corpo. Paciente geralmente refere dor,

edema e limitação dos movimentos, por rigidez articular, sendo que essa apresenta-se com duração mais prolongada que outras doenças reumáticas, ou seja, por mais de uma hora e mais frequentemente em período matutino. O acometimento geralmente é poliarticular, simétrico, sendo que as principais e primeiras articulações acometidas são as dos punhos, metacarpofalangeanas (MCF) e interfalangianas proximais (IFP) (MOTA *et al.*, 2010).

Entre as manifestações extra-articulares, as mais frequentes são quadros cutâneos – principalmente os nódulos reumatoides, subcutâneos em superfícies extensoras – oculares, pleuropulmonares, cardíacos – é reconhecido o aumento da incidência de doenças cardiovasculares nesses pacientes (MARTINS *et al.*, 2016) – neurológicos e osteometabólicos (MOTA *et al.*, 2010).

4 ASPECTOS LABORATORIAIS

Os marcadores biológicos, ou biomarcadores, são os exames de maior importância nesse contexto não só em relação ao diagnóstico da doença, mas também ao prognóstico e resposta terapêutica instituida. Os principais marcadores sorológicos da Artrite Reumatoide são o Fator Reumatoide (FR), autoanticorpo Antipeptídeos Citrulinados Cíclicos (Anti-CCP) e marcadores de fase aguda (Proteina C-Reativa e Velocidade de Hemossedimentação).

4.1 MARCADORES SOROLÓGICOS

4.1.1 Fator Reumatoide (FR)

Consiste em autoanticorpos (em sua maioria IgM) direcionada a porção Fc de imunoglobulinas G (IgG), tendo sua produção relacionada a uma resposta imune anormal contra uma estimulação antigênica (de forma crônica em sua maioria), a exemplo da AR e hepatite viral C crônica (YOUNOSSI *et al.*, 2016).

Esses autoanticorpos estão presentes em 75-90% de portadores de AR em algum momento no curso da doença (CARLSON, 1989) (artrite soropositiva); sendo que na metanálise conduzida por Nishimura *et al* (2007), obteve-se uma sensibilidade de 69% e uma especificidade variável em diversos estudos, principalmente conforme a elaboração de grupos controles, com resultado final de 85%. Tendo isso em vista, sua mensuração isolada não tem valor diagnóstico, não sendo indicado como *screening* (NIELSEN, 2012).

Um consenso na literatura é de que a severidade da doença está relacionada a títulos mais altos desse anticorpo (SHMERLING, DELBANCO, 1991).

4.1.2 Autoanticorpo Antipeptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP)

Na AR, a citrulinização ocorre quando anticorpos antipeptideos citrulinados reagem contra proteínas encontradas no tecido conjuntivo de diversos órgão (vimentina, fibrina, colágeno tipo I e tipo II). Por meio da ação da enzima Peptidil-Arginina-Deiminase, os resíduos de arginina dessas proteínas são transformados em citrulina (SCHELLEKENS *et al.*, 1998).

Dados a respeito da sensibilidade e especificidade desses exames são heterogêneos. Após a inclusão dos anticorpos anti-CCP de segunda geração a partir de 2010 (anti-CCP2), a sensibilidade que variava entre 50-75% e especificidade em torno de 90% (NISHMURA *et al.*, 2007) mantiveram-se em 68% e 96% respectivamente (WHITING *et al.*, 2010).

Em comparação ao FR, além da positividade dos anti-CCP ser mais especifica (principalmente se comparada a frações FR-IgM e FR-IgG) (NISHMURA et al., 2007), sua presença em pacientes com a doença precoce, aumenta o risco de lesão articular progressiva (principalmente erosão) (MEYER *et al.*, 2003).

Apesar de sua maior especificidade, em comparação ao FR, resultados positivos podem ser encontrados em outras doenças, incluindo diversas doenças autoimunes e doenças pulmonares como tuberculose (ELKAYAM, *et al* 2005).

4.2 MARCADORES DE FASE AGUDA

4.2.1 Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

É definido como a taxa (em mm/h) em que os eritrócitos suspensos no plasma precipitam quando colocados em um tubo vertical, sendo uma forma indireta de mensuração de reagentes de fase aguda, em particular, o fibrinogênio (BEDELL, BUSH, 1985).

Seus níveis tendem a se correlacionar com o grau de atividade da doença, bem como sua severidade, além de poder ser usado para monitorização da resposta terapêutica (DONALD, WARD, 1998).

Assim como FR e anti-CCP, apesar de algumas falhas, esse exame pode predizer lesão articular (radiográfica) em pacientes com tratamento modificador de doença (COMBE et al., 2001). Contudo, seu resultado pode receber influência do tamanho, forma e número de hemácias, além de outros componentes plasmáticos como imunoglobulinas, além de presença de doença renal crônica (HAM, CURTIS, 1938; BATHON *et al.*, 1987).

4.2.2 Proteina C-Reativa (PCR)

Na maioria dos estados inflamatórios, bem como VHS, seu resultado torna-se elevado como parte da resposta de fase aguda. Seu valor considerado de fato normal, ou inócuo, é desconhecido. Diversos fatores podem interferir no seu resultado, incluindo idade, sexo e etnia; tendendo a ser mais elevada com o aumento da idade, sexo feminino e negros (WOLOSHIN, SCHWARTZ, 2005).

Em pacientes com AR, VHS e PCR tendem a se elevar em conjunto, sendo seguro afirmar que nessas situações há maior correlação prognóstica quanto à lesão articular (radiológica) se comparados isoladamente (DAVIS *et al.*, 1990).

5 ASPECTOS IMAGIOLÓGICOS

Os exames de imagem, na avaliação da AR, devem solicitados a depender de cada quadro clínico. Vários métodos podem ser utilizados para julgamento, tanto de dano estrutural da parte óssea, como de partes moles. (LAURINDO *et al.*, 2002)

A radiografia convencional ainda é o exame mais utilizado na pratica clínica para essa finalidade por ser relativamente barata e disponível. Neste exame, são evidenciados achados como osteopenia periarticular, redução do espaço articular, erosão e deformidades articulares, como a deformidade em pescoço de cisne, que é caracterizada pela hiperextensão da articulação interfalagiana proxinal (IFP) e flexão da interfalangeana distal (IFD). A deformidade em botoeira, por sua vez, representa o oposto da deformidade em pescoço de cisne: flexão da IFP e extensão da IFD. Ambos costumam ser encontrados em fases mais tardias da doença (COMBE *et al.*, 2001)

Os locais acometidos, geralmente, são articulações metacarpofalangeanas (principalmente a segunda e a terceira), metatarsofalangeanas (frequentemente a quinta), interfalangeanas proximais e processos estiloides da ulna e do rádio (LAURINDO *et al.*, 2002).

É de suma importância que os pacientes possuam um exame de imagem inicial para comparação posterior, com intuito de avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento. Entretanto, o mesmo não possui boa sensibilidade para demonstrar achados iniciais da doença, com isso, pode-se perder a fase da doença em que a intervenção apropriada pode ser crucial (GOELDNER *et al.*, 2011).

Quando necessário e disponível, Ultrassom com estudo de Doppler (USD) e a Ressonância Magnética (RM) podem ser utilizadas para complementar a avaliação. Eles podem ser usufruídos para revelar modificações iniciais em partes moles, ossos e

cartilagens, predizendo um possível dano irreversível no futuro. Dessa forma, contribui sobremaneira para o diagnóstico precoce da doença, o que é necessário para um tratamento de início rápido com possibilidade de reduzir os danos estruturais e permanente, característica marcante da doença em questão (GOELDNER *et al.*, 2011).

6 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A AR é uma doença sistêmica, na qual, além da terapia medicamentosa que será abordada *a posteriori*, é válido citar as recomendações do *American College of Medicine Sports* (ACMS) para portadores de AR, o qual ressalta a importância da prática de atividade física, como caminhada, corrida, natação e hidroginástica, objetivando-se uma frequência cardíaca equivalente a 60% da frequência cardíaca máxima para a idade, a fim de que se previna a limitação causada pelas deformidades articulares e aprimore-se o desempenho cardiovascular (SILVA *et al.*, 2013).

Os objetivos do tratamento da AR envolvem a supressão da inflamação articular, prevenção e controle lesional das articulações, além do controle da dor e rigidez matinal, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mesmo porque, por se tratar de uma doença crônica, a AR não tem cura completa, buscando-se – pois – sua remissão (SMOLEN *et al.*, 2016).

Os principais medicamentos utilizados são os DMARDs, os quais podem ser administrados em monoterapia ou em coadministração. O Consenso da EULAR recomenda, como princípio básico do tratamento, que a terapia com DMARDs deva ser iniciada, imediatamente, após o diagnóstico de AR. Essa premissa ampara-se no fato de que a AR não remite de maneira espontânea (ALETAHA, SMOLEN, 2018).

O metotrexato é o DMARD mais utilizado para o tratamento da AR, de tal forma que o mesmo deve ser o primeiro medicamento a ser prescrito, exceto nos casos que existam contraindicações, tais quais hipersensibilidade ao metotrexato, amamentação, gravidez ou insuficiência renal grave. Além do metotrexato, um DMARD convencional, o tratamento inicial necessita de sua combinação com baixas doses de corticoterapia sistêmica, como prednisona, ou ainda com outras modalidades de DMARD (sintéticos, biológicos, alvo-específicos). Desse modo, a terapia inicial ideal baseia-se no tripé metotrexato em coadministração com corticoterapia sistêmica em baixa dose e, se necessário, outra classe de DMARD (SMOLEN *et al.*, 2016).

Recomenda-se que a dose inicial do metotrexato seja, aproximadamente, de 20 a 25 mg por semana, dose equivalente a 8 até 10 comprimidos de 2,5 mg, de tal maneira

que o escalonamento terapêutico seja feito a cada 4 a 6 semanas, lembrando-se de suplementar com ácido fólico, diariamente, e realizar o monitoramento clínico-laboratorial, para que se verifique a atividade da doença, objetivando-se sua remissão sustentada (ALETAHA, SMOLEN, 2018).

Por outro lado, pacientes com contraindicações ao uso do metotrexato, deverão ter sua terapia iniciada com outras classes de DMARDs, tais quais leflunomide ou sulfassalazina em coadministração com corticoterapia sistêmica, a fim de potencializar e otimizar o tempo para o alvo da remissão da doença, mesmo porque DMARDs, de uma forma geral, demandam – pelo menos – 3 meses para terem sua farmacodinâmica alcançada (FRISELL *et al.*, 2019).

O acompanhamento clínico deve ser feito de maneira disciplinada. Após o intervalo de 3 meses, deve-se verificar a atividade da AR, com base em aspectos clínicos e laboratoriais, podendo-se ser auxiliado com a aplicação de questionários, como o *Disease Activity Score*. Baseado nesses fatores, a terapia medicamentosa pode ser mantida, descalonada ou escalonada, atentando-se ao fato de que o tratamento glicocorticoide-*free* reflete controle adequado da AR (ALETAHA, SMOLEN, 2018).

Nas situações em que a progressão da AR for intensificada, com rigidez matinal importante, dor incapacitante, início de deformidades articulares, ou seja, AR em atividade, recomenda-se conduzir o caso com a adição de um DMARD biológico, como adalimumabe ou tocilizumabe, ou ainda um inibidor da JAK *(Janus Associated Kinases)*, sendo representado, principalmente, pelo tofacitinibe (FRISELL *et al.*, 2019).

Por conseguinte, ratifica-se que a AR é uma doença autoimune, com acometimento, preferencialmente, articular, mas que também pode assumir um caráter sistêmico, ao comprometer pele, pulmões, sistema cardiovascular. Seu diagnóstico é clínico-laboratorial, amparando-se em um detalhado exame físico das articulações, bem como em achados sorológicos, com destaque ao FR e anti-CCP. Exames de imagem podem compor o arsenal semiológico, contudo, seu valor preditivo inclina-se mais para a vertente prognóstica. O tratamento ideal caracteriza-se pelas terapias não farmacológica e farmacológica, neste caso, destacam-se os DMARDs e a corticoterapia, com indicações específicas para sua associação, como já fora explorado ao longo deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Aletaha, D, Smolen, J. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. JAMA. 2018; 320 (2):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.

2. Bathon J, Graves J, Jens P, Hamrick R, Mayes M. The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. Am J Kidney Dis. 1987 Jul;10(1):34-40. doi: 10.1016/s0272-6386(87)80008-2. PMID: 3605082.

3. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med. 1985 Jun;78(6 Pt 1):1001-9. doi: 10.1016/0002-9343(85)90224-4. PMID: 4014259.

4. Carson DA. Rheumatoid factor. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge C8, editors. Textbook of rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 198-207.

5. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daurès JP, Dubois A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1736-43. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I. PMID: 11508423

6. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Sheeran TP, Shadforth MF, Ziade F, Collins M, Jones P. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1990 Apr;29(2):111-5. doi: 10.1093/rheumatology/29.2.111. PMID: 2182168.

7. Donald F, Ward MM. Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists. Arthritis Rheum. 1998 Apr;41(4):725-9. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<725::AID-ART21>3.0.CO;2-Z. PMID: 9550483.

8. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis. 2006 Aug;65(8):1110-2. doi: 10.1136/ard.2005.045229. Epub 2005 Dec 16. PMID: 16361276; PMCID: PMC1798246.

9. Frisell, T, Dehlin, M, Giuseppe, DD, Feltelius, N, Turesson, C, Askling, J. Comparative of effectiveness of abatacept, rituximabe, tocilizumabe and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. Rheumatology (Oxford). 2019 Jan 21. doi: 10.1093/rheumatology/key433. Epub ahead of print. PMID: 30668875.

10. Gibofsky, A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Am J Manag Care. 2012; 18(13):S295-S302. PMID**:** 23327517

11. Goeldner, I, Skare, TL, Reason, ITM, Utiyama, SRR. Artrite reumatoide: uma visão atual. J Bras Patol Med Lab. 2011; 47(5):495-503. doi: 10.1590/S1676-24442011000500002.

12. Gomes, RKS, Linhares AN, Lersch, LS. Prevalence and factors associated with diagnosis of early rheumatoid arthritis in the south of Brazil. Adv Rheumatol, 2018 Oct 22; 58(1):35. doi: 10.1186/s42358-018-0034-8.

13. Ham TC, Curtis FC. Sedimentation rate of erythrocytes. Medicine (Baltimore) 1938; 17:447.

14. Laurindo, IMM, Pinheiro, GRC, Ximenes, AC, Xavier, RM, Giorgi, RDN, Ciconelli, RM, *et al*. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2002; 42(6):355-361.

15. Lora, V, Cerroni, L, Cota, C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. G Ital Dermatol Venereol. 2018; 153(2):243-255.

16. Martins, MA, Carrilho, FJ, Alves, VAF, Castilho, EA, Cerri, GG. Manual de Clínica Médica – USP: Doenças Endócrinas e Metabólicas, Doenças Ósseas, Doenças Reumatológicas. 2 Ed. Barueri, SP. Manole: 2016.

17. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis. 2003 Feb;62(2):120-6. doi: 10.1136/ard.62.2.120. PMID: 12525380; PMCID: PMC1754441.

18. Mota, LMH, Cruz, BA, Brenol, CV, Pereira, IA, Fronza, LSR, Bertolo, MB, *et al*. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. Ver. Bras. Reumatol. 2011; 51(3):207-219. doi: 10.1590/S0483-50042011000300002.

19. Myasoedova, E, Davis, J, Matteson EL, Crowson, CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. Ann Rheum Dis. 2020, Apr; 79(4):440-444. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694.

20. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. BMJ. 2012 Sep 6;345:e5244. doi: 10.1136/bmj.e5244. PMID: 22956589; PMCID: PMC3435445.

21. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007 Jun 5; 146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008. PMID: 17548411.

22. Prete, M, Racanelli, V, Digiglio, L, Vacca, A, Dammacco, F, Perosa, F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev. 2011; 11:123-31.

23. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest. 1998 Jan 1;101(1):273-81. doi: 10.1172/JCI1316. PMID: 9421490; PMCID: PMC508564.

24. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Am J Med. 1991 Nov; 91(5): 528-34. doi: 10.1016/0002-9343(91)90190-9. PMID: 1951415.

25. Silva, CR, Costa, TF, Oliveira, TTV, Muniz, LF, Mota, LMH. Prática de atividade física entre pacientes da Coorte Brasília de artrite reumatoide inicial. Rev Bras Reumatol. 2013; 53(5):394-399. doi: 10.1590/S0482-50042013000500005

26. Smolen, JS, Aletaha, D, McInnes, IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016 Oct 22; 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

27. Smolen, JS, Breedveld, F, Burmester, G, Bykerk, V, Dougados, M, Emery, P. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016 Jan; 75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

28. Sparks, JA. Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 2019 Jan; 170(1):ITC16. doi:10.7326/AITC201901010. PMID: 30596879.
29. Villeneuve, E, Nam, J, Emery, P. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(5):481-86.

30. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. N Engl J Med. 2005 Apr 14;352(15):1611-3. doi: 10.1056/NEJM200504143521525. PMID: 15829550.

31. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, Beynon R, Ben-Shlomo Y, Axford J, Dieppe P. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):456-64; W155-66. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010. PMID: 20368651.

32. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016 Jun; 150(7):1599-1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26924097.