ARTRITE REUMATOIDE: diagnóstico, tratamento e análise sobre fatores de risco e qualidade do sono

Amanda Rodrigues da Silva[1]

Paolla Algarte Fernandes[2]

RESUMO

O diagnóstico da Artrite Reumatoide (AR), conforme as diretrizes da SBR, é multifatorial, dependendo da integração de dados clínicos e exames complementares, sendo os critérios ACR/EULAR 2010 preferenciais para a classificação precoce da doença. Embora estes critérios sejam classificatórios e não diagnósticos, eles se mostraram superiores ao ACR 1987 na identificação de casos de início recente. Fatores de mau prognóstico, como o tabagismo, estão fortemente associados à pior resposta terapêutica (mesmo a anti-TNF) e maior risco de manifestações extra-articulares e atividade inflamatória mais intensa, embora sem impactar significativamente a progressão radiológica a curto prazo.

Além dos fatores tradicionais, a qualidade do sono emerge como um componente crítico do prognóstico. Distúrbios do sono na AR parecem estar mais correlacionados com a dor articular do que com a inflamação isolada (evidenciado pela associação com o DAS-28). O papel das citocinas (TNF-α, IL-1) e dos glicocorticoides endógenos e exógenos é complexo, podendo ser mediado pela dor. Ademais, a apneia do sono (mista) e a depressão foram identificadas como comorbidades independentes que contribuem para a má qualidade do sono na AR, sugerindo que a abordagem prognóstica e terapêutica da AR deve ser expandida para incluir a gestão da dor crônica e das comorbidades neuropsiquiátricas e respiratórias.

***Palavras-chave**: Artrite Reumatoide; Diagnóstico; Sono; Tabagismo.*

ABSTRACT

The diagnosis of Rheumatoid Arthritis (RA), according to SBR guidelines, is multifactorial, depending on the integration of clinical data and complementary exams, with the ACR/EULAR 2010 criteria being preferred for the early classification of the disease. Although these criteria are for classification rather than diagnosis, they proved superior to the ACR 1987 criteria in identifying recent-onset cases. Poor prognosis factors, such as smoking, are strongly associated with a worse therapeutic response (even to anti-TNF

[1] Amanda Rodrigues da Silva - Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

[2] Paolla Algarte - Professora orientadora do Centro Universitário Atenas.

agents) and a higher risk of extra-articular manifestations and more intense inflammatory activity, albeit without significantly impacting radiological progression in the short term.

In addition to traditional factors, sleep quality emerges as a critical component of the prognosis. Sleep disturbances in RA appear to be more correlated with joint pain than with isolated inflammation (as evidenced by the association with the DAS-28). The role of cytokines (TNF-α, IL-1) and endogenous and exogenous glucocorticoids is complex, potentially being mediated by pain. Furthermore, (mixed) sleep apnea and depression have been identified as independent comorbidities that contribute to poor sleep quality in RA, suggesting that the prognostic and therapeutic approach to RA should be expanded to include the management of chronic pain and neuro-psychiatric and respiratory comorbidities.

***Keywords**: Rheumatoid Arthritis, Diagnosis, Sleep, Smoking.*

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta principalmente as articulações sinoviais, provocando dor, rigidez matinal, edema e, em estágios avançados, deformidades e perda funcional (FIRESTEIN et al., 2020). Sua prevalência mundial é estimada entre 0,5% e 1% da população adulta, sendo mais comum em mulheres, especialmente entre os 30 e 50 anos (SMOLEN et al., 2016).

O diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento são fundamentais para evitar a progressão da doença e minimizar danos articulares irreversíveis (SINGH et al., 2016). Entretanto, muitos pacientes enfrentam atrasos no diagnóstico devido à variabilidade dos sintomas e à dificuldade de acesso ao reumatologista (VAN DER HEIJDE et al., 2010). Dessa maneira, percebe-se a importância em se compreender os métodos de diagnóstico e de tratamento de AR.

Além dos impactos físicos, a artrite reumatoide está associada a importantes consequências psicossociais, como depressão, ansiedade e redução da qualidade de vida (MATCHAM et al., 2014). Entre essas alterações da qualidade de vida está incluída alterações na qualidade do sono do paciente com AR, que devido, principalmente, às dores constantes ocorrem liberação de citocinas e substâncias que interferem na capacidade do paciente a entrar em um sono mais profundo.

Diante da complexidade e de seus efeitos debilitantes, torna-se essencial aprofundar o conhecimento sobre seus mecanismos fisiopatológicos, estratégias terapêuticas e o impacto social da doença. Assim, o presente artigo tem como objetivo analisar os principais métodos diagnósticos e tratamento da artrite reumatoide, com ênfase na importância do acesso aos medicamentos pelo SUS para adesão ao tratamento e para a melhoria na qualidade de vida e do sono do paciente com AR.

METODOLOGIA

A análise apresentada baseia-se em uma revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa. Sintetiza informações oriundas de diretrizes oficiais da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), de base de dados

Google Acadêmico, Pubmed, SciELO e de estudos científicos que abordam o diagnóstico, a classificação e o prognóstico da Artrite Reumatoide. A metodologia empregada consistiu na avaliação crítica de três eixos temáticos principais: 1) a evolução e o desempenho comparativo dos critérios de classificação (ACR 1987 *versus* ACR/EULAR 2010); 2) a identificação e o impacto de fatores de risco associados a um pior prognóstico clínico e terapêutico, com especial enfoque no tabagismo e seus efeitos na resposta a DMCDs, incluindo anti-TNFs; e 3) a exploração das associações entre mediadores inflamatórios (TNF-α, IL-1), dor, uso de glicocorticóides e comorbidades (apneia do sono e depressão) com a má qualidade do sono em pacientes com AR. Este escopo analítico permitiu a extração de inferências sobre a natureza multifatorial da atividade da doença e de seus desfechos.

DESENVOLVIMENTO

1. Quadro Clínico Clássico

Para diagnosticar e iniciar o tratamento adequado para um paciente com um acometimento articular, primeiro é necessário definir qual o tipo de artrite que esse paciente apresenta. A Artrite Reumatóide é considerada uma doença autoimune (DAI) influenciada por fatores hormonais, ambientais e imunológicos que atuam em conjunto sobre indivíduos geneticamente suscetíveis. Atualmente, a AR é tratada como uma artropatia de caráter sistêmico e crônico, que se caracteriza pela inflamação da membrana sinovial, causando danos e destruição das cartilagens e tecido ósseo que formam as articulações (MONTEIRO, 2013).

Na fase inicial da AR as manifestações articulares podem ser reversíveis (MENDES et al., 2016) contudo, nos casos crônicos, a agressão do sistema imunológico à membrana sinovial das articulações (sinovite), leva a destruição óssea, cartilaginosa (MARTINS & SANTOS, 2018) lesões tendinosas e ligamentares (MENDES et al., 2016). Nessa perspetiva percebe-se a importância de um diagnóstico precoce a fim de retardar a progressão da doença, e preservar ou até mesmo restaurar o grau de mobilidade articular do paciente.

Os sinais e sintomas mais característicos da AR são dor, rigidez e inchaço nas articulações durante algumas semanas. Isso tudo ocorre devido aos sinais de inflamação os quais são dor, edema, calor e rubor nas articulações. Inicialmente a AR pode ter um acometimento apenas monoarticular, porém geralmente ela é poliarticular e simétrica. Um outro sintoma bem importante é a rigidez matinal que ocorre em torno de uma hora e vai melhorando ao longo do dia. Nódulos reumatóides nos cotovelos são comuns em até ⅓ dos pacientes com AR (LOPES ABLG,2019).

Marcados por intervalos de remissão e exacerbação, as articulações mais acometidas são : punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas, ombros, joelhos (TORQUETTI et al., 2008 apud MEZZARI et al., 2017), cotovelo, tornozelo e coluna cervical (MONTEIRO, 2013).

Nas lesões, observa-se um inchaço, rigidez, dor, perda da força muscular e da amplitude do movimento (MEZZARI et al., 2017), derrame intra-muscular (MENDES et al., 2016), gerando uma perda da capacidade

funcional do paciente, prejudicando assim o seu desempenho das atividades cotidianas, o que representa um intenso impacto na qualidade de vida (ALETAHA et al., 2010 apud MEZZARI et al., 2017).

2. Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), o estabelecimento do diagnóstico da Artrite Reumatoide requer a integração de evidências clínicas e resultados de exames complementares. É crucial ressaltar que nenhum teste isolado – seja laboratorial, de imagem ou histopatológico – possui capacidade confirmatória. O reconhecimento da AR é facilitado em sua apresentação fenotípica clássica, caracterizada por achados típicos. Contudo, o diagnóstico na fase inicial da doença pode ser desafiador, dada a frequente ausência de alterações sorológicas e radiográficas definitivas.

A identificação precoce de determinados indicadores permite a projeção da evolução radiológica das lesões da AR em um horizonte de 12 meses. Tais fatores incluem o escore Sharp modificado (mTSS), a detecção de autoanticorpos (Fator Reumatoide – FR e anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos – anti-CCP) e a elevação de marcadores de atividade inflamatória, como a Proteína C Reativa (PCR) com média de 10 mg/L e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) superior a 28 mm.

A avaliação precoce (no primeiro ano) dos escores Sharp, que quantificam as erosões e a redução do espaço articular, demonstra valor preditivo em relação ao prognóstico da progressão radiológica em pacientes com AR acompanhados por um período de três anos.

Apesar da instauração de terapêutica com Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD) em um estágio inicial (três a seis meses após o início dos sintomas), uma proporção de 63,3% dos casos desenvolve erosão ao final de três anos. Este desfecho é atribuído a características constitutivas dos pacientes, notadamente a presença de autoanticorpos (FR e anti-CCP), e a parâmetros de atividade da doença (PCR, edema articular e resposta terapêutica).

3. Critérios Classificatórios

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) indicam que os critérios de classificação para AR propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1987 foram originalmente concebidos a partir de coortes de indivíduos com doença de longa duração, servindo como referencial primário para a seleção de participantes em ensaios clínicos. Estes critérios demonstram uma sensibilidade de 91-94% e uma especificidade de 89% em contextos de AR estabelecida. Contudo, sua composição inclui manifestações menos prevalentes na fase inicial da doença, tais como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, o que compromete sua eficácia na identificação de pacientes com AR de início recente (sensibilidade variando de 40% a 90% e especificidade entre 50% e 90%).

Tabela 1 - Critérios ACR (American College of Rheumatology) 1987 para classificação da artrite reumatoide

Critérios do American College of Rheumatology 1987 para classificação da artrite reumatoide.	
Critério	Definição
1.Rigidez matinal	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
2.Artrite de três ou mais áreas articulares	Ao menos 3 áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)
3.Artrite das articulações das mãos	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais
4.Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
5.Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfífies extensoras ou em regiões justa-articulares
6.Fator reumatoide sérico positivo	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
7.Alterações radiográficas	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões
Para a classificação como AR, o paciente deve satisfazer a pelo menos quatro dos sete critérios. Os critérios 1–4 devem estar presentes por no mínimo seis semanas. Modificado a partir de: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315–24.	

Observa-se que os critérios de classificação mais recentes, desenvolvidos em conjunto pelo ACR e pela European League Against Rheumatism (EULAR) em 2010, são aplicáveis a qualquer paciente que satisfaça duas condições fundamentais: a) presença de evidência de sinovite clinicamente ativa em, no mínimo, uma

articulação no momento da avaliação; e b) a sinovite não deve ser mais adequadamente justificada por outro diagnóstico.

Os critérios de 2010 (apresentados na Tabela 2) utilizam um sistema de pontuação baseado em um escore de soma direta. As manifestações são estratificadas em quatro domínios principais: envolvimento articular, sorologia, duração dos sintomas e marcadores de atividade inflamatória. Em situações de incerteza diagnóstica, métodos de imagem como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM) podem ser empregados para auxiliar na contagem das articulações afetadas. Um escore total igual ou superior a 6 classifica o paciente com AR. Tais critérios podem ser satisfeitos tanto de forma prospectiva quanto retrospectiva, desde que haja um registro documental adequado.

Tabela 2 - Critérios ACR/EULAR 2010

Critérios classificatórios para a artrite reumatoide 2010 ACR/EULAR.

População-alvo (quem deve ser testado?)

Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).*
Sinovite que não seja mais bem-explicada por outra doença.
*Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.

Acometimento articular (0–5)		Sorologia (0–3)		Duração dos sintomas (0–1)		Provas de atividades inflamatórias (0–1)	
1 grande articulação	0	FR negativo E ACPA negativo	0	< 6 semanas	0	PCR normal E VHS normal	0
2–10 grandes articulações	1	FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2	≥ 6 semanas	1	PCR anormal OU VHS anormal	1
1–3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2	FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3				
4–10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3						
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5						

Pontuação ≥ 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente com AR. O domínio "acometimento articular" refere-se à qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo IFD do pé ou mão, primeira MTF e primeira carpometacarpena). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Considera-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as MCF, IFP, MTF (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos, e como grandes articulações ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida.
No domínio "sorologia", considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos antipeptídos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual três vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a três vezes o limite superior da normalidade.
O domínio "duração dos sintomas" refere-se ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação.
Já as "provas de atividade inflamatória" (velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado.
Modificado a partir de: Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010; 69(9):1580-8.

É imperativo salientar que os critérios ACR/EULAR de 2010 não constituem uma ferramenta diagnóstica, mas sim classificatória. Sua função primordial é a delimitação de populações homogêneas para fins de pesquisa. O diagnóstico clínico, por sua natureza abrangente, envolve múltiplos aspectos que dificilmente seriam sumarizados em um sistema de pontuação formal. Não obstante, os critérios classificatórios formais podem atuar como um guia orientador no qual processo de estabelecimento do diagnóstico clínico.

Conforme a SBR, ao se adotar a necessidade do uso de metotrexato durante o primeiro ano de acompanhamento como padrão-ouro para o diagnóstico de AR, os critérios ACR/EULAR 2010 demonstram uma acurácia diagnóstica de 86% quando positivos e 49% quando negativos. Em comparação, os critérios ACR 1987 atingem 87% de positividade e 41% de negatividade.

Entretanto, quando se emprega o critério ACR 1987 (sem auxílio radiológico) como a definição de paciente com AR, o critério ACR/EULAR 2010 apresenta um valor preditivo positivo de 59% para confirmar a doença e um valor preditivo negativo de 93% para descartá-la. A taxa de resultados falso-positivos com o ACR/EULAR 2010 é de 17%. Ao se considerar a definição de doença crônica (cinco anos de seguimento), a capacidade discriminatória isolada do ACR/EULAR 2010 declina para 68% em casos positivos e 61% em casos negativos. Não obstante, o critério ACR 1987 classificou 11,3% menos casos como AR em comparação com o ACR/EULAR 2010.

4. **Tabagismo**

O tabagismo constitui o principal fator de risco associado a um prognóstico desfavorável na Artrite Reumatoide (AR), além de elevar a probabilidade de falha terapêutica. Segundo a avaliação da European League Against Rheumatism (EULAR), após três meses de seguimento, pacientes com AR tabagistas demonstram uma redução de 9% no índice de boa resposta terapêutica em comparação com os não tabagistas. A persistência do hábito tabágico mantém um risco acrescido de não alcançar uma resposta satisfatória ao longo de cinco anos de acompanhamento. Essa disparidade na resposta é ligeiramente mais acentuada no subgrupo de pacientes em tratamento com inibidores do Fator de Necrose Tumoral (anti-TNF).

Pacientes tabagistas com AR manifestam com maior frequência manifestações extra-articulares da doença, incluindo pleurite, pericardite, doença pulmonar intersticial, neuropatia, glomerulonefrite e vasculites, em comparação com seus pares não tabagistas. Adicionalmente, estes pacientes apresentam, em média, valores superiores nos escores de atividade da doença (DAS-28) e de capacidade funcional (HAQ).

Em um período de acompanhamento de 24 meses, pacientes tabagistas com AR exibem uma atividade da doença mais intensa (dor e edema articular) do que os não tabagistas. O escore de dor, mensurado pela Escala Visual Analógica (EVA), também se revela superior no grupo de tabagistas. Não obstante, não se verifica diferença significativa na progressão radiológica entre os grupos.

Em pacientes com uma média de sete meses de sintomatologia de AR no início do acompanhamento, a atividade da doença (avaliada pelo edema e dor articular, e pelo DAS-28) é consistentemente mais elevada nos indivíduos tabagistas em comparação com os não tabagistas, mantendo-se essa diferença ao longo de cinco anos de seguimento.

5. **Sono**

Estudos científicos têm estabelecido uma correlação entre alterações qualitativas e a interrupção da continuidade do sono com mediadores imunológicos específicos. Na Artrite Reumatoide (AR), o aumento da concentração sérica do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α) foi sugerido como um potencial responsável pelos distúrbios do sono. Adicionalmente, a relação entre os níveis cerebrais de Interleucina-1 (IL-1) e TNF-α com a privação de sono reforça o papel dessas citocinas na fisiopatologia das perturbações do sono. Um ensaio experimental realizado em um grupo de 10 pacientes com AR demonstrou que a administração de

agentes anti-TNF resultou em uma melhoria nos padrões de sono, sugerindo uma via de intervenção terapêutica.

Entretanto, em análises mais detalhadas dos componentes do escore de Atividade da Doença com 28 articulações (DAS-28), o número de articulações dolorosas emergiu como o principal fator de associação. Este achado sugere que a dor, e não o processo inflamatório em si, pode ser o elemento causal primário dessa correlação. Alterações do sono em pacientes com dor articular têm sido documentadas não apenas na AR, mas também em outras condições de dor crônica.

Os glicocorticoides endógenos desempenham um papel crucial na patogênese das perturbações do sono relacionadas ao estresse crônico. Níveis séricos elevados desses hormônios induzem má qualidade e menor duração do sono, através de receptores com alta expressão no encéfalo. Contudo, as doses mais elevadas de prednisona são tipicamente utilizadas por pacientes com inflamação mais intensa, levantando a possibilidade de que, novamente, a dor decorrente do processo inflamatório subjacente possa ser o verdadeiro elo causal.

A aplicação do Questionário de Berlim, um instrumento de rastreamento para apneia do sono, revelou uma associação independente com a má qualidade do sono na AR. Drossaers-Baker e colaboradores demonstraram que a apneia do sono em pacientes com AR manifestava um padrão misto, englobando componentes centrais e obstrutivos, o que indica uma etiologia multifatorial para o problema.

Os fatores que contribuem para o componente obstrutivo podem incluir o aumento da circunferência do pescoço, frequentemente associado ao uso de glicocorticoides, o estreitamento das vias aéreas superiores devido a alterações na articulação temporomandibular, o reposicionamento do eixo cervical em casos de subluxação cervical, ou a diminuição do tônus muscular da via respiratória. A prevalência de Índice de Massa Corporal (IMC) elevado também é notória em pacientes com AR, sendo observada em 60% da amostra estudada.

A luxação vertical do dente do áxis (processo odontoide) pode ocasionar compressão do tronco encefálico, resultando em comprometimento central da respiração. Pacientes com hipoventilação frequentemente relatam cefaleia diurna e déficits de concentração. Tais sintomas tendem a ser leves e podem passar despercebidos. Curiosamente, os fármacos anti-TNF também foram descritos como agentes que promovem a melhoria da síndrome da apneia do sono. Não obstante, o número reduzido de pacientes em uso desses medicamentos na amostra impediu a extração de conclusões definitivas sobre essa associação.

Por fim, a depressão foi identificada como um fator independentemente associado à má qualidade do sono. A depressão é altamente prevalen te na AR e contribui significativamente para a incapacidade funcional, a baixa adesão ao tratamento e o prejuízo da função social. A insônia em indivíduos deprimidos foi inicialmente interpretada como um sintoma da própria depressão. No entanto, evidências mais recentes suportam a existência de uma conexão bidirecional entre essas variáveis, sugerindo que os distúrbios do sono também representam um fator de risco relevante para o desenvolvimento futuro e a recorrência de episódios depressivos.

6. Tratamento

O manejo terapêutico da Artrite Reumatoide (AR) rege-se pelo princípio de "tratar para o alvo" (*Treat-to-Target*), estabelecendo como meta primária a remissão da atividade da doença ou, minimamente, um

estado de baixa atividade sustentada. Este objetivo é crucial para prevenir o dano articular estrutural irreversível, preservar a capacidade funcional e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), alinhadas com consensos internacionais como o da EULAR (European League Against Rheumatism), definem o tratamento em etapas escalonadas, priorizando a intervenção farmacológica precoce.

A primeira linha de tratamento farmacológico é dominada pelos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos (DMCDs), sendo o Metotrexato (MTX) o fármaco de escolha inicial. Sua eficácia e o perfil de custo-benefício o posicionam como a âncora terapêutica fundamental, geralmente administrado em monoterapia. A otimização da dose de MTX e a divisão da administração (seja por via oral ou o uso da formulação injetável) são estratégias empregadas em casos de toxicidade ou resposta insuficiente.

Na impossibilidade de utilização do MTX devido a contraindicações ou intolerância, a leflunomida (LEF) ou a sulfassalazina (SSZ) figuram como alternativas de DMCDs de primeira linha. Em situações em que a monoterapia com o DMCD inicial se mostra ineficaz após um período de três a seis meses, recomenda-se a associação de DMCDs sintéticos, sendo combinações duplas ou triplas, como MTX com hidroxicloroquina (HCQ) e/ou SSZ, esquemas frequentemente utilizados para intensificar o bloqueio da progressão da doença.

A falha terapêutica aos esquemas de DMCDs sintéticos convencionais, caracterizada pela não obtenção da remissão ou baixa atividade da doença após o uso sequencial de, pelo menos, dois diferentes esquemas, sinaliza a necessidade de escalonamento para terapias mais avançadas. Neste ponto, introduz-se a classe dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (DMCDbios) ou os inibidores de pequenas moléculas (DMCDs alvo-específicos ou *targeted synthetic* DMARDs – tsDMARDs), como os inibidores da Janus Kinase (JAK).

A classe dos DMCDbios engloba agentes com diferentes mecanismos de ação, sendo os inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNFs) a opção biológica preferencial para o início da terapia, devido à sua robusta evidência de eficácia na redução da inflamação, do dano estrutural e da incapacidade funcional. Contudo, outras classes, como os moduladores da coestimulação de linfócitos T (abatacepte), os depletores de células B (rituximabe) e os inibidores do receptor da IL-6 (tocilizumabe), são consideradas como primeira escolha em cenários clínicos específicos ou em pacientes com contraindicações aos anti-TNFs.

A monitorização rigorosa da atividade da doença, utilizando Índices Compostos de Atividade da Doença (ICADs) como o DAS-28, SDAI ou CDAI, é imperativa para guiar a manutenção ou a modificação do tratamento. Além da vigilância da atividade, o acompanhamento deve incluir a avaliação contínua dos riscos de eventos adversos, especialmente infecções oportunistas, como a reativação de tuberculose, o que exige o rastreio prévio antes da introdução de terapias biológicas.

Adicionalmente ao tratamento farmacológico, o manejo da AR deve ser abrangente, englobando medidas não farmacológicas essenciais. O aconselhamento para modificação de hábitos de vida, incluindo a cessação tabágica, a prática regular de atividade física e o controle ponderal, é fundamental para otimizar o prognóstico e a resposta ao tratamento. O uso de glicocorticoides, embora com efeito DMCD e analgésico, deve ser restrito às menores doses eficazes e pelo menor tempo possível, atuando como terapia de ponte ou em manifestações agudas.

Nesse cenário, observa-se a grande relevância do SUS em facilitar a adesão da população ao tratamento adequado da AR, visto que a medicação de alto custo poderia resultar na interrupção do tratamento. A leflunomida foi o Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) mais dispensado no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, Ministério da Saúde, 2019). Entretanto, conforme estabelecido pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) este fármaco não é recomendado como primeira linha para o tratamento da artrite reumatoide (AR). Um estudo comparativo entre as diretrizes brasileiras e as recomendações das instituições internacionais apontou o uso de metotrexato (MTX) como o MMCD de primeira escolha e sendo possível, se necessário, a terapia combinada com outro MMCDs sintético ou biológico, conforme a necessidade do paciente (FERNANDES V et al., 2011)

Segundo a diretriz que dispõe o MTX como medicamento de primeira escolha, a maior prevalência de dispensação da leflunomida pode estar relacionada à possibilidade de obtenção do MTX no setor privado por uma parte dos pacientes, em decorrência do seu baixo custo e ampla viabilidade. Ademais, outro fator que pode justificar a menor frequência de dispensação do MTX em relação a leflunomida seria a incidência de reações adversas comumente relatadas, levando à troca ou interrupção do tratamento com o primeiro medicamento. (OLIVEIRA, Ana et al., 2023)

No que se refere à adesão terapêutica, observa-se que os pacientes que utilizaram MMCD biológicos (MMCDbio) apresentaram maior regularidade na dispensação do medicamento, sugerindo maior comprometimento com o tratamento. De fato, por corresponder à segunda linha no tratamento da AR, é possível que os pacientes em uso de MMCDbio, em sua maioria, fossem refratários aos esquemas que utilizam somente MMCDs, por diversas razões, dentre estas, a falta de adesão. Contudo, o usuário pode procurar o CEAF somente quando necessite de um MMCDbio. Assim, a busca pelo acesso via o CEAF e a maior regularidade na dispensação pode ainda estar relacionada a maior dependência do SUS pelo alto custo dos MMCDbio. (OLIVEIRA, Ana 2023).

O SIA-SUS não disponibiliza dados sobre a gravidade da doença ou sobre medicamentos previamente utilizados pelos pacientes. Para exemplificar a magnitude dos valores. O custo mensal por paciente que utiliza o adalimimabe (um MMcdbio) foi de R$ 1.319,36 (BRASIL, Ministério da Saúde 2020) segundo os preços obtidos pelo MS, em compras centralizadas deste medicamento, realizadas por processo licitatório com valor negociado com as indústrias farmacêuticas dado o considerável volume de compras. O valor mensal do tratamento com o mesmo medicamento na farmácia privada estava entre R$8.710,49 e R$10.888,11 (ANVISA, 2019). Desse modo, nota-se a relevância do SUS em facilitar e viabilizar uma tratamento adequado para pacientes portadores de AR, em que o tratamento mensal seria superior ao salário da maioria dos brasileiros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados analisados, reitera-se que a gestão da artrite reumatoide (AR) transcende o controle isolado da sinovite, exigindo uma abordagem ampliada e integrada da doença. A superioridade dos critérios ACR/EULAR 2010 para a classificação precoce da AR, embora não isenta de limitações diagnósticas, evidencia a relevância da identificação oportuna da patologia como estratégia fundamental para a prevenção de danos articulares irreversíveis e de desfechos funcionais desfavoráveis. Nesse contexto, a intervenção precoce se consolida como um dos pilares centrais para a modificação do curso natural da doença e para a preservação da qualidade de vida dos pacientes.

O tabagismo destaca-se como um importante fator de risco modificável, associando-se não apenas ao aumento da incidência da AR, mas também a formas mais graves e refratárias ao tratamento. Tal achado reforça a necessidade de incorporação sistemática de estratégias de cessação tabágica no plano terapêutico, sobretudo no âmbito da atenção primária e especializada. A atuação multiprofissional mostra-se essencial para promover mudanças comportamentais sustentáveis, contribuindo para a redução da atividade inflamatória e para melhores respostas aos fármacos modificadores do curso da doença.

Adicionalmente, as perturbações do sono emergem como um desafio clínico multifatorial na AR, impactando negativamente a funcionalidade, o bem-estar emocional e a adesão ao tratamento. Evidências apontam a dor articular crônica como o principal determinante da má qualidade do sono, o que demanda o refinamento contínuo dos esquemas terapêuticos, com enfoque no controle álgico eficaz. A presença de apneia do sono, inclusive em suas formas mistas, e de sintomas depressivos como fatores independentemente associados à piora do sono reforça a importância do rastreio sistemático dessas comorbidades na prática clínica.

Nesse cenário, o acesso contínuo e equitativo aos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) assume papel estratégico para a adesão terapêutica e para o controle adequado da doença. A disponibilidade de terapias farmacológicas eficazes, aliada ao acompanhamento regular, possibilita não apenas a redução da atividade inflamatória, mas também a mitigação de sintomas sistêmicos, como fadiga, dor e distúrbios do sono, promovendo melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes com AR.

Por fim, ressalta-se que a abordagem da artrite reumatoide deve contemplar não apenas parâmetros clínicos e laboratoriais, mas também aspectos psicossociais e funcionais, reconhecendo o impacto global da doença na vida do indivíduo. A integração entre diagnóstico precoce, tratamento farmacológico adequado, manejo de fatores de risco e atenção às comorbidades relacionadas ao sono configura-se como estratégia essencial para otimizar os desfechos clínicos. Dessa forma, reforça-se a necessidade de políticas públicas que fortaleçam o cuidado integral ao paciente com AR, alinhando-se aos princípios de universalidade, integralidade e equidade preconizados pelo SUS.

REFERÊNCIAS

RAMOS, L. M. et al. Análise da assistência farmacêutica a pacientes com artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 217–223, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wdk9p87DbzP4HBDt5vPsZdg/. Acesso em: 15 abril 2025.

RAMOS, E. L. et al. Avaliação da assistência farmacêutica em pacientes com doenças reumáticas. *Acervo Mais*, [S.l.], v. 2, n. 3, p. 1–12, 2023. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/10106/6154. Acesso em: 15 abril 2025.

SANTOS, C. R. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: uma análise crítica. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 3, n. 1, p. 89–101, 2020. Disponível em: https://www.ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/2643/2650. Acesso em: 22 abril 2025.

GOMES, C. M. et al. Utilização de medicamentos modificadores da doença na artrite reumatoide: revisão sistemática. *Revista Médica Clínica Las Condes*, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 590–597, 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416300468. Acesso em: 18 abril 2025.

GOES, A.C.J et al. Artrite Reumatoide e qualidade de sono. Revista Brasileira de Reumatologia, [S.l.], v. 56, n. 4, p 308-316, 2016. Disponível em : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416300468. Acesso em 25 agosto 2025.

SILVA, J. A. et al. Dor crônica e adesão ao tratamento: aspectos psicossociais. *Revista Dor*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 76–80, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rdor/a/ZDXTnKMFDQFycNgy8Q9zvbz/. Acesso em: 6 maio 2025.

LUZ, A. M. H. et al. Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso: desafios e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 9, p. 3203–3210, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/6c9Q6QgWHWqV7TcBJMvGbJd/?lang=pt. Acesso em: 29 abril 2025

OLIVEIRA, M. C. et al. Adesão ao tratamento em doenças crônicas: revisão integrativa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 53, p. e03429, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/reeusp/a/hjCTgnKDygSBZKBphT3TgKd/. Acesso em: 11 maio 2025.

SANTOS, D. S. et al. Políticas públicas e acesso a medicamentos no SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 7, p. 2715–2726, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/n78hCWTkgvDpZtNJwLmzvvp/. Acesso em: 11 maio 2025.

MARTINS, M. A. et al. Segurança e eficácia dos medicamentos modificadores de doença. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. 12–18, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpml/a/yD9q5TbmKmRhcKZ39rVKF6D/. Acesso em: 24 abril 2025.

MOTA, Licia Maria Henrique da et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 158-175, mar./abr. 2013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500413700718. Acesso em: 20 agosto 2025.

FURTADO, R. N. V. et al. Atualizações terapêuticas na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 345–351, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/6mfps6VyLzyc8jLk7By96Gy/. Acesso em: 4 maio 2025.