

**IMPORTÂNCIA DOS MARCADORES NA ARTRITE  
REUMATOIDE E O SEU PAPEL NA TERAPÊUTICA  
FARMACOLÓGICA**

Filipa Isabel Garcia Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Isabel Maria Júlio Silva

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**IMPORTÂNCIA DOS MARCADORES NA ARTRITE  
REUMATOIDE E O SEU PAPEL NA TERAPÊUTICA  
FARMACOLÓGICA**

Filipa Isabel Garcia Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Isabel Maria Júlio Silva

2021

# **IMPORTÂNCIA DOS MARCADORES NA ARTRITE REUMATOIDE E O SEU PAPEL NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Filipa Isabel Garcia Lopes

**Copyright** © Filipa Isabel Garcia Lopes

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Júlio, pela competência com que orientou este trabalho e toda a disponibilidade prestada, desde o início do meu percurso académico.

À Professora Doutora Isabel Ramalinho, por todo o apoio prestado durante o ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas.

Aos amigos e colegas de curso, pelo apoio, amizade e sorrisos ao longo desta caminhada.

Aos meus pais, irmã e companheiro, pelo amor, compreensão, presença e ânimo constantes.

À minha filha, que nasceu no final desta caminhada, e é tudo para mim.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

*Charles Chaplin*

## Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e progressiva, e tem como principal manifestação as alterações a nível das articulações e estruturas periarticulares. No entanto, devido ao seu caráter sistémico, pode apresentar várias repercussões extra-articulares.

A etiologia permanece desconhecida, assumindo-se uma teoria multifatorial, porém, fortemente influenciada por fatores ambientais e genéticos, existindo uma sequência de aminoácidos comum partilhada pelos alelos do *locus* do DRB1 do complexo leucocitário humano, que confere suscetibilidade à doença.

Carateriza-se por uma resposta imunitária exacerbada, com a produção de autoanticorpos, que podem apresentar níveis séricos indicadores da doença, muito tempo antes do aparecimento clínico da mesma.

O diagnóstico precoce é imprescindível para uma intervenção farmacológica precoce e dirigida, o qual tem sido facilitado com a descoberta de biomarcadores cada vez mais sensíveis e específicos. De entre estes, destacam-se os que, na fase inicial, se relacionam com a atividade da doença e a lesão articular, sendo um importante contributo para a identificação de indivíduos com uma evolução mais grave e progressiva da doença, assim como indicadores da eficácia da terapêutica implementada.

O tratamento farmacológico pode ser realizado em regime de monoterapia ou através de terapêutica combinada, e inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroides, glucocorticoides e fármacos antirreumáticos modificadores da evolução da doença. Os agentes biológicos são a mais recente opção terapêutica, com uma resposta favorável nos doentes com AR moderada a grave.

O Farmacêutico como profissional de saúde especialista do medicamento e, pela sua proximidade à população, tem um papel essencial no aconselhamento e na melhoria da adesão do doente à terapêutica.

Dado o impacto desta doença na qualidade de vida dos seus portadores, a presente monografia teve como objetivo descrever os avanços alcançados, nos últimos anos, de um melhor entendimento da AR, nomeadamente, a identificação precoce de marcadores e a sua relação com o tratamento farmacológico, relevando o seu papel no diagnóstico e prognóstico da doença nestes indivíduos.

**Palavras-Chave:** Artrite reumatoide; Diagnóstico; Marcadores; Autoanticorpos; DMARDs

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory, autoimmune and progressive disease, and it manifests mainly on joints and periarticular structures. Due to its systemic nature, however, it may present several extra-articular repercussions.

The etiology remains unknown, assuming a multifactorial theory which is strongly influenced by environmental and genetic factors. There is also a commonly found amino acid sequence shared by alleles of the DRB1 locus of the human leukocyte complex which confers susceptibility to the disease.

It is characterized by an exacerbated immune response, with the production of autoantibodies, which may present serum levels long before the clinical onset of the disease.

Early diagnosis is essential for an early, targeted pharmacological intervention, which has been facilitated through the discovery of biomarkers that are more and more sensitive and specific. Among these, those that stand out within the initial stages, relate to disease activity and joint damage and can both help identify individuals who are more likely to have a more serious and progressive course of the disease and be indicators in the effectiveness of the implemented therapy.

Pharmacological treatment can be performed as monotherapy or through combined therapy, including the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and antirheumatic drugs that modify the course of the disease. The biological agents are the latest therapeutic option, with a favorable response in patients with moderate to severe RA.

The Pharmacist as a health professional specialist of the drug and, due to the proximity of the population, has proved to be essential in counseling and in improving the patients adherence to therapy.

Given the impact of this disease on the quality of life of its patients, this monography describes the developments in understanding RA in the recent years and associates the early identification of markers with pharmacological treatment, stressing its role and importance in diagnosis and prognosis in these patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Diagnosis; Markers; Autoantibodies; DMARDs

# Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo .....	ii
Abstract.....	iii
Índice de Figuras .....	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. ARTRITE REUMATOIDE.....	3
2.1. Breve contextualização histórica .....	3
2.2. Dados epidemiológicos .....	3
2.3. Etiologia.....	4
2.3.1. Fatores genéticos.....	4
2.3.2. Fatores ambientais.....	6
2.4. Fisiopatologia .....	7
2.5. Quadro clínico .....	9
2.5.1. Classificação das articulações e respectivas características.....	9
2.5.2. Manifestações clínicas.....	10
2.5.2.1. Manifestações articulares.....	10
2.5.2.2. Manifestações extra-articulares.....	12
3. DIAGNÓSTICO.....	14

3.1.	Critérios para o diagnóstico clínico .....	14
3.2.	Biomarcadores de diagnóstico e prognóstico .....	16
3.2.1.	Autoanticorpos .....	16
3.2.1.1.	Fator Reumatoide .....	16
3.2.1.2.	Anticorpos anti-proteínas citrulinadas .....	17
3.2.1.2.1.	Anticorpo anti-Vimentina Citrulinada Modificada .....	18
3.2.2.	Marcadores da Inflamação .....	19
3.2.3.	Biomarcadores de metabolismo ósseo, cartilágíneo e sinovial .....	20
3.2.3.1.	Marcadores derivados do osso .....	20
3.2.3.2.	Marcadores da Cartilagem .....	20
3.2.3.3.	Marcadores Sinoviais .....	21
3.2.4.	Citocinas .....	21
3.2.5.	Exames radiográficos .....	22
4.	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA .....	23
4.1.	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) .....	23
4.2.	Glucocorticoides .....	24
4.3.	Modificadores da doença reumática (DMARDs) .....	25
4.3.1.	DMARDs sintéticos .....	26
4.3.1.1.	DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs) .....	26
4.3.1.2.	DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) .....	27
4.3.2.	DMARDs biológicos (bDMARDs) .....	28
4.3.3.	Analgésicos .....	31
5.	O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ARTRITE REUMATOIDE .....	32
6.	CONCLUSÃO .....	34
7.	BIBLIOGRAFIA .....	36

## Índice de Figuras

Figura 2.1 . Genes associados à suscetibilidade da AR e possível função na patogénese da doença .....	6
Figura 2.2 Patogénese da AR.....	8
Figura 2.3 Estrutura da articulação sinovial do Joelho.....	10
Figura 2.4 Deformações dos dedos das mãos características da AR. A- Deformação de batoeira em doente com AR avançada; B- Deformação em pescoço de cisne. ....	11
Figura 2.5 A- Coluna cervical normal: a medula espinal e as vértebras encontram-se na posição correta; B- Coluna cervical com AR grave: subluxação das vértebras e compressão da medula espinal .....	11
Figura 2.6 Nódulos reumatóides no cotovelo .....	12
Figura 2.7 Derrame pleural no pulmão direito observado por Raio-X.....	13
Figura 3.1 Processo de Citrulinação. Conversão da arginina em citrulina, catalisada pela enzima PAD, num processo dependente de cálcio (Ca <sup>2+</sup> ).....	17

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1 Prevalência da AR em alguns países do mundo. ....	4
Tabela 3.1 Critérios de Classificação da ACR/EULAR para a AR. ....	15
Tabela 4.1 Classificação dos DMARDs. ....	25
Tabela 4.2 DMARDs sintéticos e biológicos utilizados no tratamento da AR.....	30

## Lista de Abreviaturas

- ACPA- Anticorpo anti-proteínas citrulinadas
- ACR- Colégio Americano de Reumatologia
- AINES- Anti-inflamatórios não esteroides
- Anti-CCP- Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
- Anti-MCV- Anticorpos anti-vimentina citrulinada modificada
- AR- Artrite reumatoide
- CMV- Citomegalovírus
- COMP- Proteína oligomérica da matriz da cartilagem
- COX- Enzima ciclooxigenase
- CTLA4- Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
- CTX-I- Telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo I
- CTX-II- Telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo II
- DAS28- Disease Activity Score
- DMARDs- Fármacos antirreumáticos modificadores da evolução da doença
- EBV- Vírus Epstein-Barr
- ELISA- Ensaio de imunoabsorção enzimática
- EMA- Agência Europeia do Medicamento
- EpiReumaPt- Estudo epidemiológico de doenças reumáticas em Portugal
- EUA- Estados Unidos da América
- EULAR- Liga Europeia contra o Reumatismo
- FDA- Food and Drug Administration
- FLS- Fibroblastos sinoviais
- FR- Fator reumatoide

GC- Glucocorticoides

HLA- Antígeno leucocitário humano

IC95%- Intervalo de confiança a 95%

IFN-gama- Interferão-gama

Ig- Imunoglobulina

IL- Interleucina

MEA- Manifestações extra-articulares

MHC- Complexo principal de histocompatibilidade

MMP- Metaloproteinases da matriz

MNSRM- Medicamentos não sujeitos a receita médica

MTX- Metotrexato

OPG- Osteoprotegerina

PAD- Peptidil arginina desaminase

PCR- Proteína C reativa

RANKL- Recetor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B

RC- Radiografia comum

RM- Ressonância magnética

SPR- Sociedade Portuguesa de Reumatologia

SS- Síndrome de Sjögren

TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral alfa

TNF- Fator de necrose tumoral

US- Ultrassonografia

VS- Velocidade de sedimentação

# 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática autoimune, crónica, inflamatória e sistémica. Manifesta-se por uma poliartrite simétrica persistente, que afeta predominantemente as mãos e os pés, embora qualquer articulação, revestida por uma membrana sinovial, possa estar envolvida (1)(2).

Na AR, ocorre uma resposta autoimune contra a membrana sinovial, originando uma reação inflamatória nos tecidos sinoviais, denominada sinovite. A sinovite causa sintomas como dor, tumefação e aumento da temperatura na articulação (3).

Apesar das articulações sinoviais serem frequentemente afetadas, esta doença tem implicações extra-articulares, nomeadamente no sistema cardiovascular e endócrino, não só pela doença em si, como também pelo respetivo tratamento (4)(5).

O diagnóstico precoce da AR continua a ser um desafio para a medicina, uma vez que não existe nenhum exame específico para diagnosticar a doença (6). Deste modo, o diagnóstico baseia-se na associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos, embora estes exames imagiológicos não sejam úteis numa fase inicial da doença (6)(7)(8)(9).

A AR apresenta uma evolução clínica e um prognóstico que variam de doente para doente (10), pelo que é difícil de prever inicialmente, a gravidade da doença, por falta de um padrão comum. Assim sendo, a determinação de biomarcadores poderá auxiliar na identificação de doentes com uma evolução mais grave e mais progressiva da doença (11), uma vez que estes parâmetros são indicadores da evolução dos processos patológicos em curso assim como da eficiência da intervenção terapêutica instituída.

A utilização destes biomarcadores para a realização do diagnóstico precoce da doença, deve cumprir, idealmente, pelo menos quatro critérios: boa sensibilidade, boa especificidade, presença detetável numa fase precoce e capacidade de prever a gravidade da doença (12). Neste sentido, o desafio é identificar os melhores biomarcadores para diagnóstico e monitorização da AR.

Na AR, alguns parâmetros laboratoriais encontram-se alterados, como o hematócrito diminuído, a velocidade de sedimentação (VS) e a Proteína C reativa (PCR) elevadas, ainda que estas alterações não sejam específicas para a doença, mas auxiliam no seu diagnóstico (13)(14).

Os biomarcadores, que permitam prever o desenvolvimento da AR, possibilitam uma identificação precoce destes doentes para a instituição imediata de terapêuticas modificadoras da doença (DMARDs) (15).

No caso de doentes com pior prognóstico, poderá ser instituído um tratamento precoce e intensivo com metotrexato (MTX) e um agente biológico logo à partida, em vez da sua implementação tardia (15).

O tratamento deve ser iniciado assim que possível, de modo a prevenir a progressão da erosão articular, diminuindo assim a probabilidade de morbilidade e mortalidade, na medida em que, segundo vários estudos, o período inicial da doença constitui uma oportunidade única para intervir no seu processo de evolução (16)(17).

Neste contexto, a presente monografia teve como principais objetivos, descrever os avanços no entendimento da artrite reumatoide nos últimos anos e relacionar a identificação precoce de marcadores com o tratamento farmacológico, salientando o seu papel e importância no diagnóstico e prognóstico nestes doentes.

## 2. ARTRITE REUMATOIDE

### 2.1. Breve contextualização histórica

A AR foi, inicialmente, descrita no ano de 1800, por Augustin Jacob Landré-Beauvais, como gota asténica primitiva (18)(19).

Em 1890, o termo artrite reumatoide foi atribuído pela primeira vez por Archibald Garrod em “*Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*” (18).

Contudo, devido a conflitos de nosologia, a designação só foi aceite em 1922 no Reino Unido e em 1941 nos Estados Unidos da América (EUA) (20).

Em 1957, Charles Short distinguiu-a claramente das espondilartropatias soronegativas, lúpus eritematoso sistémico e de outras doenças reumáticas (21).

Nos anos 60, o virologista Frank Macfarlane Burnet descreveu a teoria autoimune, onde relata o aparecimento de clones de células “proibidas” que funcionariam como antigénios, que não eram detetadas pelo sistema imunitário, originando assim, esta e outras doenças (20).

Em Portugal até á década de 70, era comum a designação de poliartrite crónica progressiva, passando depois para poliartrite reumatoide e, só mais tarde, surgiu o termo artrite reumatoide (20).

### 2.2. Dados epidemiológicos

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a AR não é considerada uma doença rara, cuja prevalência varia entre 0,5-1,5% na população dos países industrializados (22).

Segundo o Estudo Epidemiológico de Doenças Reumáticas em Portugal (EpiReumaPt) realizado pelo ReumaCensus entre 2011 e 2013, a prevalência da AR na população portuguesa é em geral de 0,7%, com maior incidência nas mulheres (1,1%) relativamente aos homens, (0,3%). Do ponto de vista regional, a prevalência é mais acentuada no Alentejo (1.8%), Algarve (1.2%) e Açores (1.1%) (23).

É de referir que a prevalência não é homogénea entre os diversos países do mundo, nem mesmo entre os géneros (Tabela 2.1) (23).

A incidência aumenta nas mulheres após a menopausa, mas em qualquer faixa etária se pode desenvolver a doença (22).

Uma vez que a AR não é uma doença de registo obrigatório, não existem dados oficiais sobre o número de casos diagnosticados em Portugal (23).

Tabela 2.1 Prevalência da AR em alguns países do mundo. Adaptado de (23)

Países	Prevalência nas Mulheres	Prevalência nos Homens
<b>Alemanha</b> Idade 18+ (Ano 2013)	(IC95%: 2.6-4.0)	(IC95%: 1.4-2.5)
<b>Espanha</b> Idade 20+ (Ano 1998)	(IC95%: 0.8)	(IC95%: 0.2)
<b>EUA</b> Idade 18+ (Ano 2014)	(IC95%: 0.73-0.78)	(IC95%: 0.29-0.31)
<b>França</b> Idade 18+ (Ano 2001)	(IC95%: 0.51)	(IC95%: 0.09)
<b>Japão</b> Idade 0+ (Ano 1996)	(IC95%: 0.1-4.7)	(IC95%: 0-2.6)
<b>Reino Unido</b> Idade 16+ (Ano 2000)	(IC95%: 1.16)	(IC95%: 0.44)

IC95%- Intervalos de confiança a 95%.

## 2.3. Etiologia

Assim como outras doenças autoimunes, a AR caracteriza-se por uma etiologia multifatorial. O aumento da incidência, principalmente entre gémeos monozigóticos, sugere a existência de componentes genéticos na sua patogénese. A influência genética na AR está estimada em cerca de 60% (24).

### 2.3.1. Fatores genéticos

Os fatores genéticos associados ao desenvolvimento da AR podem ser classificados em dois grupos: genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), também conhecido como antígeno leucocitário humano (HLA) e genes fora do complexo MHC. Até ao momento, a descrição mais inteligível relativa à associação genética, refere a presença do alelo HLA-DRB1 (25)(26).

Os alelos HLA-DRB1 partilham uma sequência de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina nas posições 70-74 da terceira região hipervariável da cadeia beta da molécula de HLA. Esta sequência é conhecida como “epítipo partilhado” e designa o alelo HLA-SE (27).

Estudos demonstraram que a associação entre os HLA-DRB1 e a AR é mais expressiva em pacientes com anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) positivos, quando comparado com pacientes anti-CCP negativos. São observadas diferenças entre os alelos predisponentes para a doença, sendo os alelos DRB1\*0401 e \*0404 os que apresentam associações mais evidentes com o desenvolvimento de AR (28).

Além disso, sabe-se que certos alelos HLA estão relacionados com as piores características da doença, como a presença de fator reumatoide (FR), nódulos e erosão óssea (29).

Não se conhecem os mecanismos biológicos que permeiam a associação de HLA-DRB1 e a AR, no entanto, uma das hipóteses refere-se à interação gene-ambiente, a qual promove a perda de tolerância a proteínas que contêm resíduos citrulinados. Acredita-se que o papel dos alelos HLA-DRB1 esteja relacionado com a apresentação desses peptídeos citrulinados, os quais seriam reconhecidos como “não-próprios” por células do sistema imunitário. Nesse contexto, uma resposta contra esses antígenos, mediada por linfócitos B e T, favoreceria o processo inflamatório (25)(30).

Além dos alelos HLA, estudos genómicos já identificaram mais de cem variantes genéticas associadas à suscetibilidade da AR, destacando-se os polimorfismos nos genes *PTPN22*, *TRAF1-C5*, *PADI4* e *STAT4* (Figura 2.1) (27).

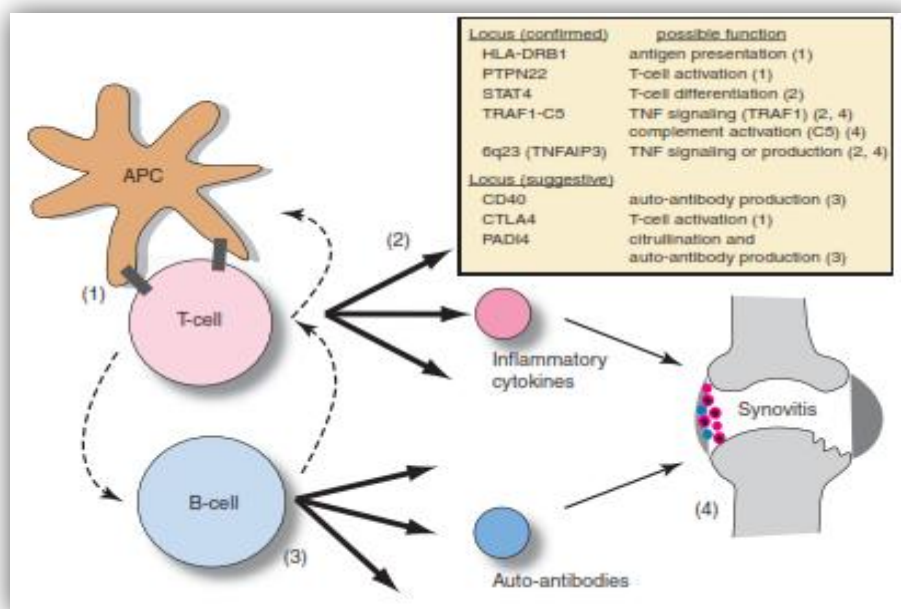


Figura 2.1 Genes associados à suscetibilidade da AR e possível função na patogénese da doença (31).

### 2.3.2. Fatores ambientais

O tabagismo representa o principal fator ambiental implicado no desenvolvimento quer da AR quer de outras doenças reumáticas. Este fator foi definido como fator de risco para a AR no final da década de oitenta e, tal como os fatores genéticos, pode manifestar a sua influência numa fase pré-clínica da doença (32).

Diversos estudos têm vindo a demonstrar que existe um maior risco de desenvolver a doença em indivíduos com hábitos tabágicos e com o genótipo dos alelos HLA-DRB1. Esta associação é independente da sorologia do indivíduo, isto é, o tabagismo não está relacionado com a produção de anticorpos específicos da AR, como anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) ou FR. No entanto, o conjunto de hábitos tabágicos, alelos HLA-DRB1 e uma sorologia positiva para ACPA ou FR, aumenta o risco de doença (33)(34).

Existe um maior risco de desenvolver a doença no género feminino relativamente ao masculino e supõem-se que tal facto esteja relacionado com a componente hormonal (progesterona e estrogénio), uma vez que estas hormonas estão presentes no líquido sinovial em maior concentração do que os androgénios, em ambos os géneros (35). Acredita-se que os androgénios terão um efeito anti-inflamatório, pelo que terão um papel

de proteção no homem, ajudando também a atingir um estado de remissão nos indivíduos portadores da doença (36).

Diversos agentes infecciosos, nomeadamente o vírus *Epstein-Barr* (EBV), Citomegalovírus (CMV), *Proteus sp* e *Escherichia coli*, surgem associados à AR, embora os mecanismos permaneçam desconhecidos (25). Vários autores concluíram que a infeção por EBV pode contribuir para o aparecimento de AR e da inflamação crónica no tecido sinovial, no entanto, são ainda necessários mais estudos (37). Uma das hipóteses apresentadas, sugere que durante a infeção, exista a formação de complexos imunes que, por sua vez, podem desencadear a indução do FR (25).

## 2.4. Fisiopatologia

A origem específica da resposta autoimune sistémica da AR, permanece desconhecida. No entanto, acredita-se que a formação de autoanticorpos através da interação do sistema imune inato (células apresentadoras de antígenos) com o sistema imune adquirido (linfócitos T CD4<sup>+</sup> e linfócitos B) seja primordial na patogénese da doença. A membrana sinovial é o principal alvo da reação autoimune (38).

Na fase inicial da AR, o sistema imune inato é ativado, estimulando o recrutamento de leucócitos para o compartimento sinovial, resultante da expressão local das moléculas de adesão e das quimiocinas (39).

As citocinas pró-inflamatórias, como as Interleucinas (IL)-17A, IL-21 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), são produzidas pelos linfócitos T-helper 17, estando também envolvidas na sinovite reumatoide (39). Estes mediadores inflamatórios conjuntamente com os complexos imunológicos estimulam os macrófagos e os fibroblastos sinoviais (FLS) a produzirem mais citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-15 e a IL-23 (39).

Os FLS proliferam no interior da articulação, e adaptam o fenótipo pró-inflamatório com o aumento da expressão das quimiocinas, moléculas de adesão e de Metaloproteinasas (MMP) (39).

Por sua vez, as MMP, presentes apenas nas articulações dos doentes com AR, são responsáveis pela destruição da cartilagem e da inflamação sinovial crónica, por promoverem a libertação de citocinas (principalmente a IL-1, IL-17 e TNF- $\alpha$ ) que, em associação com os macrófagos, potenciam o catabolismo tecidual (40).

Os FLS aumentam a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B (RANKL). Os FLS e os mediadores inflamatórios acima referidos, aumentam, então, a atividade catabólica dos osteoclastos (40), contribuindo, conseqüentemente, para o aumento da erosão óssea. Além disso, os FLS ativados difundem-se, podendo migrar para outras articulações e causar também lesões.

Neste sentido, é ainda possível encontrar anticorpos, no líquido sinovial, que libertam proteases e espécies reativas de oxigênio que desencadeiam a degradação óssea, assim como, a exacerbação da resposta inflamatória (37).

A progressão da doença, leva a uma destruição articular com total ausência de mecanismos reparadores, em resposta à inflamação, uma vez que se verifica um desequilíbrio entre a secreção de citocinas pró-inflamatórias e as citocinas anti-inflamatórias (41).

A constante evolução do conhecimento relativo ao mecanismo de ação da AR, a identificação das células-chave (linfócitos T e linfócitos B), e das citocinas envolvidas na resposta inflamatória permitiram o desenvolvimento de fármacos direcionados para esses alvos, de modo a inibir o processo inflamatório e, conseqüentemente, a evitar a progressão da destruição articular (38).

A Figura 2.2. esquematiza o processo inflamatório que ocorre no início do desenvolvimento da AR e os vários mecanismos implicados na exacerbação desta resposta inflamatória.

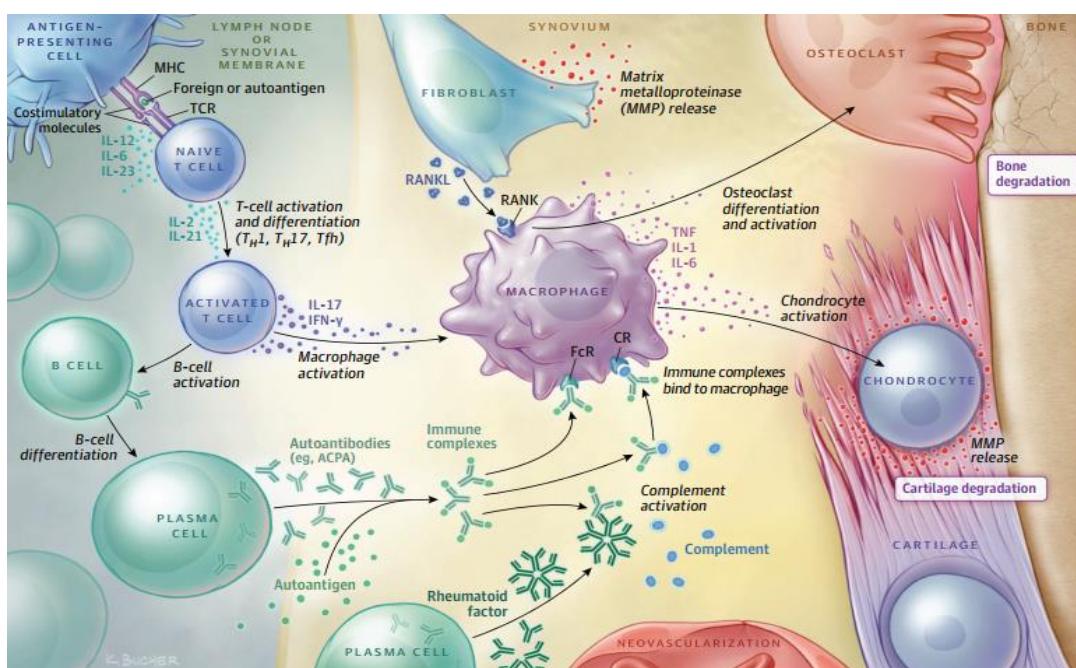


Figura 2.2 Patogênese da AR (42).

## 2.5. Quadro clínico

Tratando-se de uma doença crónica e incapacitante, o diagnóstico correto e precoce é fulcral, pelo que, é recomendado que seja realizada uma anamnese rigorosa do doente, complementada pelo exame físico minucioso e por exames complementares, nomeadamente a determinação de parâmetros laboratoriais específicos (43)(44).

### 2.5.1. Classificação das articulações e respetivas características

O sistema musculoesquelético é responsável por permitir o movimento do corpo, sendo as articulações, o componente mais importante do movimento. As articulações podem ser definidas como o local de conexão entre dois ou mais ossos e podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura e a sua função (45)(46).

As articulações são classificadas de acordo com a sua estrutura em três principais categorias: fibrosas, cartilagíneas e sinoviais. Nas articulações fibrosas, os ossos articulados são mantidos unidos por um tecido conjuntivo fibroso e não têm cavidades articulares. Nas articulações cartilagíneas, os ossos articulados são mantidos por cartilagem e não apresentam cavidades articulares. Nas articulações sinoviais, os ossos articulados são limitados com cartilagem e os ligamentos, geralmente, fornecem-lhes suporte. Estas articulações distinguem-se por apresentarem cavidades articulares preenchidas com líquido sinovial (45)(46).

Em termos de classificação funcional, esta é baseada no grau de movimento permitido dentro da articulação. Os três tipos de articulações são: sinartroses que são articulações imóveis, anfiartroses que são articulações semimóveis e as diartroses, que são articulações flexíveis (45)(46).

As articulações sinoviais são as mais completas e permitem movimentos de maior amplitude entre os ossos e, são anatomicamente mais complexas que as articulações cartilagíneas e que as articulações fibrosas (47).

As superfícies articulares dos ossos que se encontram na articulação sinovial estão envolvidas numa cápsula articular, composta por duas camadas: uma membrana sinovial no interior e uma cápsula fibrosa exterior (Figura 2.3). O líquido sinovial é segregado por esta membrana e é formado por um filtrado de soro sanguíneo e secreções de células sinoviais, atuando como lubrificante das superfícies articulares (47)(48).

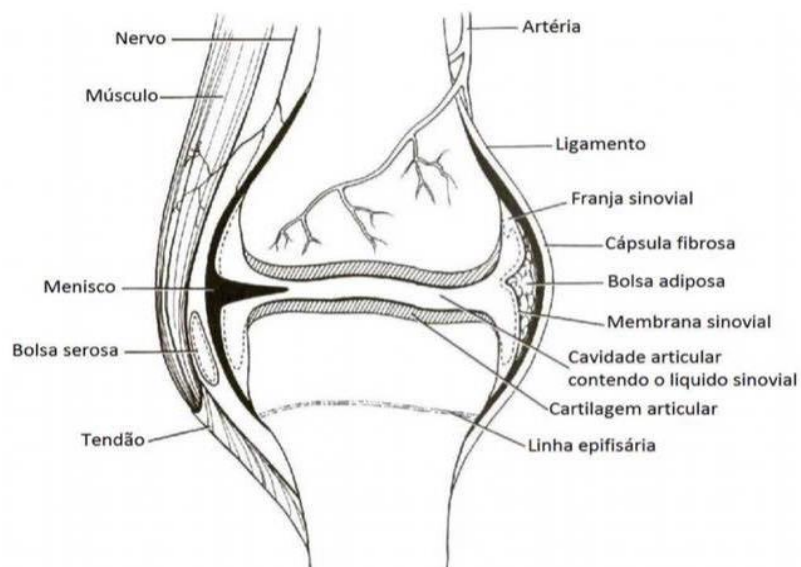


Figura 2.3 Estrutura da articulação sinovial do Joelho (48).

## 2.5.2. Manifestações clínicas

### 2.5.2.1. Manifestações articulares

A doença manifesta sinais e sintomas, sobretudo, ao nível das articulações, tais como dor, edema, rubor, rigidez matinal e dificuldade na mobilização (49).

As articulações mais afetadas são as pequenas articulações das mãos e dos pés. O envolvimento inicial pode ser monoarticular, oligoarticular (4 ou menos articulações) ou poliarticular (mais de 5 articulações), com distribuição simétrica, sendo que, com a evolução da doença, esta torna-se tendencialmente poliarticular, sobretudo se existir atraso na identificação do diagnóstico e na instituição da terapêutica (50).

A sinovite poliarticular apresenta uma distribuição simétrica e um predomínio distal envolvendo, inicialmente, as articulações de pequenas dimensões e só, posteriormente, as articulações maiores (44).

As articulações mais frequente e precocemente envolvidas na AR são as metacarpofalângicas, em particular as dos segundo e terceiro dedos de ambas as mãos, e as metatarsofalângicas (51). O envolvimento articular é cíclico, com períodos de remissão e exacerbação, o que traduz a cronicidade e o carácter destrutivo da doença (52).

À medida que a doença evolui, a rigidez articular aumenta, tornando-se prolongada e incapacitante, principalmente no período da manhã e com uma duração de até uma hora (53).

Com a evolução do quadro clínico, surgem novas deformações características da doença como os dedos em batoeira e em pescoço de cisne (Figura 2.4), devido a danos nos ligamentos articulares (54).

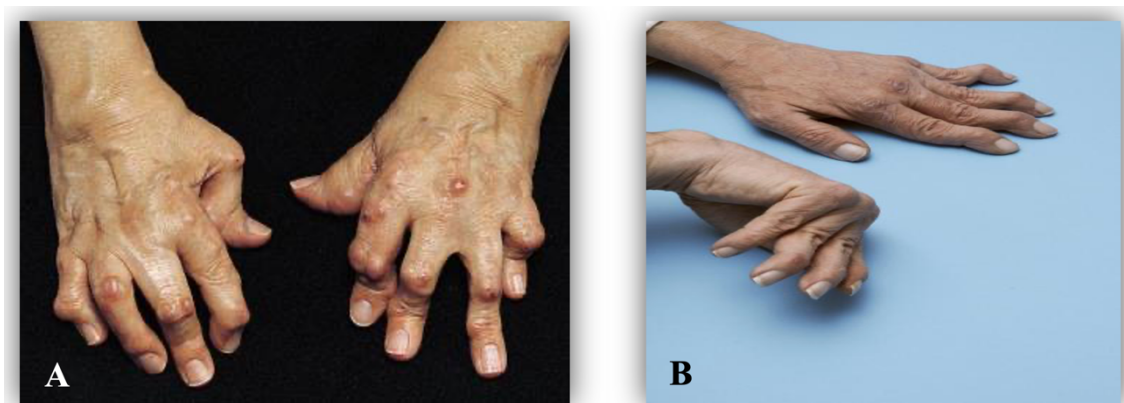


Figura 2.4 Deformações dos dedos das mãos características da AR. **A**- Deformação de batoeira em doente com AR avançada; **B**- Deformação em pescoço de cisne. Adaptado de (54)

O envolvimento da coluna cervical é, do ponto de vista clínico, uma condição grave, pelo risco de disfunção neurológica e de compressão da medula espinal (Figura 2.5). A sinovite afeta 43 a 86% destes doentes, e estes, maioritariamente, sentem dor cervical. A presença de doença erosiva, ACCP positivo e aumento da VS e PCR constituem fatores de risco. A subluxação ocorre em cerca de 10% dos doentes e encontra-se associada aos riscos acima referidos (55).

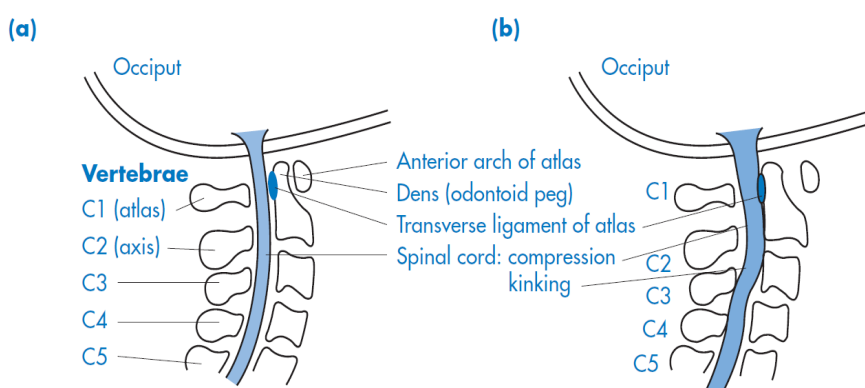


Figura 2.5 Diferença entre uma coluna cervical normal e uma coluna cervical com AR grave. **A**- Coluna cervical normal: a medula espinal e as vértebras encontram-se na posição correta; **B**- Coluna cervical com AR grave: subluxação das vértebras e compressão da medula espinal (53).

### 2.5.2.2. Manifestações extra-articulares

Sendo considerada uma doença sistêmica, numa fase precoce da AR a sintomatologia é inespecífica e sintomas como perda de peso, febre, fadiga, mal-estar geral e depressão podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares (56).

Com o progredir da doença e, sobretudo, em doentes com baixa adesão à terapêutica e/ou com a doença não controlada, poderão surgir manifestações extra-articulares (MEA) que aumentam tanto a morbilidade como a mortalidade associada à AR (57).

Uma das MEA mais frequentes nestes doentes, são os nódulos reumatóides subcutâneos. Estes ocorrem em 30 a 40% dos casos e são quase exclusivos de doentes com FR positivo. São firmes, aderentes ao perióstio, tendões ou bolsa sinovial e desenvolvem-se nas regiões de maior pressão cutânea, como o cotovelo (Figura 2.6). Mas podem também estar presentes noutras zonas como os pulmões, a pleura, o pericárdio e o peritoneu (58).



Figura 2.6 Nódulos reumatóides no cotovelo (24).

As manifestações oculares da AR são diversas, sendo que a mais comum é a queratoconjuntivite seca (secura ocular) que afeta 10 a 25% dos doentes (59).

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune e pode também surgir secundariamente à AR. Nesta síndrome, o alvo primordial do sistema imunitário são as células epiteliais das glândulas exócrinas, como as glândulas lacrimais ou salivares, originando sintomas como secura da boca e ocular que podem ser acompanhadas por outras manifestações inflamatórias (60).

Relativamente ao envolvimento pulmonar, a Pleurite é a forma mais comum de manifestação pulmonar, embora seja frequentemente assintomática, podendo ser caracterizada por dor pleurítica, dispneia, derrame pleural e atrito pleural (Figura 2.7) (61).



*Figura 2.7 Derrame pleural no pulmão direito observado por Raio-X (62).*

Quanto ao envolvimento cardíaco, a região do coração mais afetada é o pericárdio, sendo o derrame pericárdico e a pericardite as manifestações mais comuns. A miocardiopatia pode resultar de miocardite necrotizante ou granulomatosa e a insuficiência mitral é a doença valvular geralmente mais observada (63).

A anemia normocítica e normocrômica constituem as alterações hematológicas mais frequentes, e variam o grau de gravidade conforme o grau de inflamação. Pode também registrar-se uma trombocitose (aumento do número de plaquetas).

A Síndrome de Felty, uma MEA rara, é caracterizada pela tríade AR, esplenomegalia e neutropenia.

Surge ainda associada a neoplasias hematológicas, das quais a mais comum é a Leucemia Linfocítica granular T. Os doentes com AR apresentam duas a quatro vezes maior risco de desenvolver linfomas, em particular, o Linfoma de Grandes Células B. Na presença de SS subsequente à AR, esse risco é ainda superior devido à ativação exacerbada das células B que ocorre nesta síndrome (63)(64).

Em termos de envolvimento renal, a Amiloidose é uma doença rara e é uma das complicações mais agressivas da AR, cujo depósito de proteínas insolúveis no organismo conduz rapidamente a doença renal crônica em estadios terminal. O tipo de amiloidose mais comum nas doenças reumatológicas, é a Amiloidose secundária (65).

### **3. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da AR requer dados clínicos, laboratoriais e radiográficos. O tratamento precoce pode resultar numa melhoria considerável do prognóstico a longo prazo. A validação do diagnóstico é relevante, pois possibilita eleger o tratamento mais indicado para cada doente (66).

#### **3.1. Critérios para o diagnóstico clínico**

A orientação para o diagnóstico de AR é atualmente baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), propostos em 2010 (Tabela 3.1) (67).

Estes critérios de classificação evidenciam as características que possibilitam a identificação da doença mais precocemente do que os critérios de classificação que foram revistos em 1987, reforçando a importância do diagnóstico precoce para permitir uma intervenção terapêutica atempada e para prevenir ou minimizar a ocorrência de complicações. Os critérios de classificação do ACR de 1987 foram formulados para distinguir entre doentes com AR estabelecida e doentes com outras doenças reumáticas (67)(68).

A doença será classificada como AR, se for atingido um total de 6 ou mais pontos (de um valor máximo de 10) a partir da pontuação obtida em cada um dos quatro diferentes domínios (68). Os doentes que possuam pontuação inferior a 6 não são identificados com AR, porém poderão ser reexaminados e os critérios completados de maneira cumulativa ao longo do tempo (24).

Tabela 3.1 Critérios de Classificação da ACR/EULAR para a AR. Adaptado de (68)

<b>Critérios</b>	<b>Pontuação</b>
<b>1. Articulação envolvida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1 articulação grande</li> <li>◆ 2-10 articulações grandes</li> <li>◆ 1-3 articulações pequenas</li> <li>◆ 4-10 articulações pequenas</li> <li>◆ &gt;10 articulações (com 1 articulação pequena, pelo menos)</li> </ul>	0 1 2 3 5
<b>2. Sorologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ACPA e FR negativos</li> <li>◆ ACPA ou FR baixo-positivo</li> <li>◆ ACPA ou FR alto-positivo</li> </ul>	0 2 3
<b>3. Reagentes de fase aguda</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ PCR e VS normais</li> <li>◆ PCR e VS anormais</li> </ul>	0 1
<b>4. Duração dos sintomas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ &lt;6 semanas</li> <li>◆ ≥6 semanas</li> </ul>	0 1

Embora estes critérios possam ser adequados para o diagnóstico da AR estabelecida, estes foram desenvolvidos para o diagnóstico precoce da doença, antes da imagiologia comum poder revelar sinovite, erosão nas articulações e outras alterações radiológicas típicas da doença (68).

Após o diagnóstico da doença, o ACR desenvolveu também um instrumento de avaliação objetiva da atividade da doença, o Disease Activity Score (DAS28), baseado no cálculo através de uma fórmula, do número de articulações dolorosas e edemaciadas (num total de 28), no valor da VS ou PCR e na avaliação global da doença referida pelo doente (0 a 100) (69).

Com base nesse valor, é possível classificar a atividade da doença, sendo que:

- Apresenta remissão da doença (< 2,6).
- Apresenta atividade baixa da doença (2,6-3,2).
- Apresenta atividade moderada da doença (3,2-5,1).
- Apresenta atividade elevada da doença (> 5,1).

## 3.2. Biomarcadores de diagnóstico e prognóstico

Os principais biomarcadores da AR são o FR, Anti-CCP (autoanticorpos) e os marcadores da inflamação, como a PCR e a VS (7). Para confirmação do diagnóstico da doença, é útil a detecção em simultâneo dos parâmetros acima referidos (8).

### 3.2.1. Autoanticorpos

A AR é considerada uma doença autoimune devido à presença de autoanticorpos, principalmente o FR e os ACPA (testados como anti-CCP) que podem estar presentes, durante muitos anos, antes do aparecimento da sintomatologia da doença (68)(70)(71).

Tanto o FR como os ACPA têm o mesmo valor nos critérios de classificação propostos em 2010 e apresentam um impacto significativo quer no diagnóstico, quer no prognóstico da AR (72)(6). Assim sendo, na prática clínica, torna-se mais difícil iniciar um DMARD na sua ausência (6). Porém, o doente pode apresentar AR erosiva sem a presença destes autoanticorpos. Cerca de 20 a 30% dos doentes com AR não apresentam nem ACPA nem FR e, por isso, são referidos como tendo AR “soronegativa” (6).

#### 3.2.1.1. Fator Reumatoide

O FR são autoanticorpos, na sua maioria Imunoglobulinas M (IgM) que se ligam, com alta afinidade, ao domínio Fc da IgG e está presente em 70 a 80% dos doentes com AR, em algum momento do curso da doença. Contudo, não é exclusivamente detetado na AR, estando presente em diversas doenças inflamatórias agudas e crónicas e ainda em cerca de 10% da população saudável. Ainda assim, a sua especificidade na AR aumenta com títulos mais elevados e a determinação do FR foi, durante muitos anos, o único critério sorológico no diagnóstico de AR. O FR tem uma sensibilidade e especificidade em cerca de 69% e 85%, respetivamente, para o diagnóstico de AR (73).

Na AR inicial, títulos elevados de FR estão relacionados com doença grave e progressiva, maior lesão articular e desenvolvimento de MEA, nomeadamente o desenvolvimento de nódulos reumatoides e vasculite (73). O FR pode, também, refletir a resposta ao tratamento farmacológico (73).

### 3.2.1.2. Anticorpos anti-proteínas citrulinadas

Os ACPA são autoanticorpos que reagem com uma ampla gama de proteínas como a queratina, vimentina, o fibrinogênio, a fibrina, o colagênio tipo II e a  $\alpha$ -enolase, pois são proteínas suscetíveis de sofrer reações de citrulinização, sendo reconhecidas como “não próprias”, tornando-se assim antígenos alvo para o sistema imunitário (74)(75).

A citrulinização consiste em resíduos de arginina, que através de um processo enzimático mediado pela enzima peptidil arginina desaminase (PAD), são substituídos por resíduos de citrulina (Figura 3.1) (76).

Schellekens et al. (77), desenvolveram o primeiro teste de citrulinização pelo método imunoenzimático (ELISA), utilizando peptídeos citrulinados cíclicos (CCP), tornando-se o anticorpo conhecido como anti-CCP.

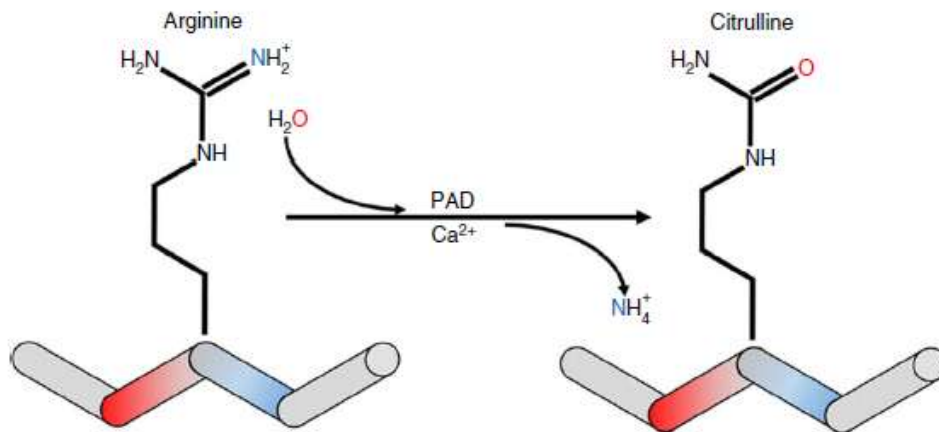


Figura 3.1 Processo de Citrulinização. Conversão da arginina em citrulina, catalisada pela enzima PAD, num processo dependente de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) (78).

O processo de citrulinização não é por si só responsável pelo desenvolvimento de doenças autoimunes, ou seja, necessita da intervenção de fatores adicionais como, por exemplo, o epítipo partilhado do HLA (39).

Estes são autoanticorpos com elevada especificidade para a AR e elevado valor preditivo da doença nos indivíduos com artrite inicial, estando relacionados com a progressão radiográfica, na AR inicial (79)(6). Deste modo, permitem prever se existe ou não uma progressão erosiva, tornando-os úteis na gestão da terapêutica mais adequada (70).

Além disso, a deteção de anti-CCP é clinicamente útil para diferenciar a AR de outras doenças reumáticas (80).

De acordo com um estudo elaborado por Katchamart et al. (72), cujo objetivo foi analisar o estado sorológico e a progressão da doença, verificou-se que nos doentes que apresentavam ambos os autoanticorpos (FR e anti-CCP), a evolução clínica era mais severa comparativamente com aqueles que eram soropositivos apenas para um deles e, que essa evolução era menos agressiva nos doentes que não apresentavam nenhum dos dois autoanticorpos.

Os doentes com ACPA positivo apresentam um pior prognóstico, com taxas mais elevadas de dano erosivo, traduzindo-se numa progressão radiográfica mais rápida da doença, de maior gravidade e perda óssea (81)(82).

Nos quatro anos que precedem a manifestação da doença, já é possível detetar a presença de diferentes autoanticorpos no soro dos doentes. Nos doentes com ACPA positivo, é possível identificar este autoanticorpo, em cerca de 50%, dos futuros doentes, aumentando os seus níveis após esse período de tempo (39). Os ACPA são, por isso, o biomarcador de maior relevância e interesse para o diagnóstico da AR, pois apresenta cerca de 95% de especificidade e uma grande sensibilidade (até 67%) (73).

#### 3.2.1.2.1. Anticorpo anti-Vimentina Citrulinada Modificada

A vimentina é uma proteína citrulinada por macrófagos, em resposta à apoptose ou por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A deteção do anticorpo anti-vimentina citrulinada modificada (anti-MCV) é de cerca de 40 a 80%, tanto em doentes com AR inicial como em doentes com a AR estabelecida, numa percentagem superior na doença estabelecida, e estima-se que 1% dos anti-MCV seja detetado noutras doenças autoimunes, o que revela a sua elevada especificidade, mas a sua baixa sensibilidade (83).

Mansour et al. (84), através de um estudo com duração de dois anos, observou que os doentes anti-MCV positivo, no início do estudo, tinham uma maior progressão radiográfica, comparado com os anti-MCV negativo. Os doentes com anti-MCV positivo aparentam ter um curso mais grave da doença, com um maior número de surtos por ano e pior controlo da doença, apesar do acompanhamento e terapêutica DMARD combinada.

Os anticorpos anti-MCV demonstraram não fornecer um valor diagnóstico superior ao anti-CCP na AR, contudo aparentam funcionar melhor como marcadores de atividade da doença (85).

### 3.2.2. Marcadores da Inflamação

Na prática clínica, recorre-se habitualmente aos marcadores da inflamação como a VS e a PCR, para avaliar e acompanhar a atividade da doença e a respetiva resposta à terapêutica (86)(87)(88). Apesar disso, é importante salientar que estes marcadores não são específicos da AR e não a diferenciam de outras artropatias numa artrite inicial (89).

A VS é um teste hematológico amplamente utilizado no século passado, mas atualmente, a sua utilidade clínica é colocada em causa, contrariamente à PCR que é bastante utilizada (90). A VS depende de uma concentração plasmática elevada de fibrinogénio. Contudo, o seu resultado pode ser extremamente influenciado pelo tamanho, forma e número de eritrócitos, além de outros componentes do plasma, nomeadamente as imunoglobulinas. Por isso, a sua determinação pode ser, algumas vezes, imprecisa (91).

Na sinovite reumatoide, ocorre a libertação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente, do TNF- $\alpha$ , produzido por macrófagos e monócitos. O TNF- $\alpha$  estimula a libertação de mediadores inflamatórios como as IL, especialmente a IL-1 e IL-6. A IL-6 ao entrar na corrente sanguínea e após a sua passagem pelo fígado, modifica o padrão hepático de síntese proteica, ocorrendo assim, uma estimulação da produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos, nomeadamente, a PCR (92)(25).

A determinação da PCR tem sido vista como uma medida objetiva da atividade da AR, uma vez que as concentrações de PCR estão relacionadas com a atividade da doença, progressão radiográfica e resposta à terapêutica (93). Todavia, alguns doentes podem apresentar uma progressão rápida da doença, ainda que com valores de VS e PCR baixos (94).

As doenças reumáticas caracterizam-se, geralmente, pela presença de sintomatologia inespecífica que pode ser confundida com outras patologias, nomeadamente infeções e doenças malignas (88). Em doentes com manifestações clínicas inespecíficas, a sorologia pode ser benéfica, embora não se traduza necessariamente num diagnóstico definido (88).

A sensibilidade e especificidade destes marcadores (VS e PCR) são aparentemente inferiores às dos autoanticorpos. De acordo com um estudo publicado em 2014 (95), com um universo superior a 9.000 doentes com AR, não se registou um aumento destes parâmetros de fase aguda em 46% dos doentes que apresentavam elevada

atividade da doença, enquanto 33% dos doentes com baixa atividade da doença, apresentou, pelo menos, um destes parâmetros aumentados.

Estes marcadores laboratoriais são inespecíficos e expressam apenas o estado inflamatório num curto período de tempo, no entanto, podem ser úteis no diagnóstico da AR (7)(96). Conclui-se, assim, a necessidade de continuar a procurar novos marcadores para avaliação da atividade da doença (7).

### 3.2.3. Biomarcadores de metabolismo ósseo, cartilágneo e sinovial

A AR altera o metabolismo do osso, cartilagem e membrana sinovial, o que contribui para a destruição articular. Os marcadores que consigam expressar estes três metabolismos podem ser úteis como indicadores da evolução da doença assim como da resposta à terapêutica instituída (97).

#### 3.2.3.1. Marcadores derivados do osso

Dentro dos marcadores derivados do osso, o telopeptídeo carboxiterminal de colagénio tipo I (CTX-I), um marcador ósseo catabólico e a relação osteoprotegerina (OPG)/RANKL são particularmente importantes. O CTX-I parece ter sido o mais preciso a prever a progressão da doença e o dano radiográfico ao longo de 10 anos (73). O CTX-I também demonstrou ser útil na avaliação da resposta à terapêutica, após o tratamento com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) (73).

A OPG é produzida e libertada pelos osteoblastos ativados e possui um papel importante na regulação do metabolismo ósseo. A OPG liga-se com grande afinidade ao RANKL e inibe a reabsorção óssea produzida pelos osteoclastos maduros estimulados pelo RANKL (98).

Na membrana sinovial inflamada de doentes com AR, encontra-se uma maior expressão de RANKL nos locais de erosões ósseas. O RANKL não está presente na membrana sinovial normal, o que sugere que este participe no aparecimento das lesões sinoviais da doença (99).

#### 3.2.3.2. Marcadores da Cartilagem

O telopeptídeo carboxiterminal de colagénio tipo II (CTX-II) e a proteína oligomérica da matriz da cartilagem (COMP) têm-se revelado marcadores promissores

na AR. Ambos se encontram elevados na doença ativa e são indicativos de destruição articular, sendo, também, úteis na avaliação da resposta à terapêutica (100).

### 3.2.3.3. Marcadores Sinoviais

A metaloproteinase da matriz 3 (MMP-3) surgiu como um marcador promissor, pois a sua concentração aumenta nas articulações em doentes com a doença ativa. A presença de MMP-3 no soro dos doentes é preditiva de destruição articular futura e a sua concentração no soro diminui após tratamento (100). De acordo com uma análise realizada a 118 doentes com AR, o Anti-CCP e a MMP-3 basais são considerados os preditores independentes mais fortes de doença radiográfica, após oito anos do início da doença (101).

### 3.2.4. Citocinas

Ao longo dos anos, um número crescente de citocinas tem sido envolvido na patologia da AR. Várias citocinas são detetadas no tecido e líquido sinovial, onde promovem inflamação e a destruição cartilágnea e óssea associada à doença. O TNF- $\alpha$  e a IL-1, as principais citocinas expressas diretamente no local, assim como a IL-6 e o Interferão-gama (IFN-gama) também presentes, foram identificados com recurso ao método de ELISA. Mais recentemente, outras citocinas foram avaliadas relativamente quanto ao seu potencial de diagnóstico e prognóstico na AR, bem como, vários fatores de crescimento e quimiocinas (102).

Na AR estabelecida, bem como em doentes com menos de 24 meses de duração dos sintomas, foram revelados níveis reduzidos de IL-7. A IL-7 é uma citocina que regula a homeostasia de células T periféricas. No entanto, a IL-7 é altamente expressa nas articulações de pacientes com AR. Estas discrepâncias entre níveis sistémicos baixos e a elevada expressão no local da doença, foram também referidos na esclerose sistémica e, recentemente, na colite ulcerativa e doença de Crohn. Um estudo de coorte com 250 doentes com sintomas muito precoces, sugerindo uma possível evolução para AR (menos de 6 meses de duração e 5 anos de acompanhamento) demonstraram o potencial da IL-7 como um biomarcador (102).

### 3.2.5. Exames radiográficos

A proliferação do tecido sinovial, resulta na formação de “pannus” e é um dos principais eventos no curso das doenças reumáticas, podendo ser observado antes da destruição cartilágnea e óssea (103).

Geralmente, utiliza-se a radiografia comum (RC) como avaliação radiográfica, de primeira linha, das articulações nos pacientes com AR, devido à sua reprodutibilidade e viabilidade na detecção de danos estruturais. Porém, a RC apenas fornece informação indireta sobre a inflamação sinovial, não detetando danos ósseos (104)(9).

A ultrassonografia (US) é uma técnica em constante evolução e de rápido progresso, e aumentou bastante a sua área de aplicação em reumatologia nos últimos dez anos. A US é utilizada para detetar, avaliar e quantificar tanto a inflamação das articulações, como os danos estruturais causados por diversas doenças reumáticas. Esta técnica apresenta como vantagens ser não invasiva, reprodutível, ausência de irradiação, rápida e de baixo custo (103).

A ressonância magnética (RM) permite identificar erosões ósseas, antes de serem detetadas pela RC, e possui a capacidade de avaliar mudanças detalhadas na estrutura óssea e inflamação sinovial, sendo, por isso, considerada, por vários investigadores, como um "biomarcador de imagem" para avaliar a resposta à terapêutica (103).

## 4. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A AR é considerada uma doença crônica porque não tem cura. No entanto, as abordagens terapêuticas hoje existentes permitem, em muitos casos, o controle da doença (42). O tratamento deve ser implementado com os objetivos de diminuir a dor e a inflamação, manter a função articular e melhorar a qualidade de vida dos doentes, evitando assim a progressão da doença e a perda de função articular (105).

Atualmente, as opções terapêuticas para a AR são os DMARDs sintéticos, os DMARDs biológicos, Glucocorticoides (GC), Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos (106).

### 4.1. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs atuam por inibição das enzimas ciclo-oxigenase 1 e 2, envolvidas na síntese de prostaglandinas, resultando em efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Existem dois grandes grupos de AINEs: os não seletivos ou tradicionais, que inibem tanto a COX-1 como a COX-2, e os inibidores seletivos da COX-2 (107).

Os AINEs tradicionais ligam-se ao centro ativo da COX-1 e COX-2, na região C-terminal, bloqueando o canal hidrofóbico do ácido araquidônico. No entanto, os AINEs inibidores seletivos da COX-2 ligam-se à “bolsa” hidrofílica da COX-2 (53).

Os AINEs são utilizados para o tratamento sintomático, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, na diminuição do edema e da dor, nas articulações (108).

São utilizados também como “ponte” terapêutica para os DMARDs. Todavia, não devem ser administrados em regime de monoterapia na AR diagnosticada, uma vez que não existem dados clínicos que revelem a sua capacidade para alterar o curso da doença (53).

No que diz respeito às reações adversas, estes fármacos são frequentemente associados a complicações gastrointestinais, azotemia, disfunção plaquetária, rinite alérgica, agravamento da asma, erupção cutânea, toxicidade hepática e supressão da medula óssea (109).

A resposta e tolerância dos doentes a esta medicação é variável, sendo, por isso, necessário testar diferentes medicamentos para determinar qual será a melhor combinação de eficácia e tolerabilidade (53).

Como medida de proteção gástrica, poderá ser necessário adicionar um fármaco inibidor da bomba de prótons adequado. De um modo geral, os inibidores da COX 2 apresentam menos efeitos gastrointestinais e os AINEs tradicionais menos efeitos cardiovasculares (110).

O Ibuprofeno, Diclofenac e Naproxeno têm indicação para o tratamento sintomático da inflamação na AR, contribuindo para aliviar os sinais e sintomas da doença (110).

## 4.2. Glucocorticoides

Os GC fazem parte de uma classe de hormonas esteroides, que se ligam aos recetores de cortisol e desencadeiam vários eventos biológicos. Possuem fortes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, e estima-se que mais de 50% dos doentes são tratados com GC na AR (111)(108).

Os GC podem ser administrados por via oral, intramuscular ou intra-articular, e atuam através da inibição da libertação de citocinas, tornando-os úteis no alívio rápido dos sintomas, bem como na redução da inflamação (108).

A prednisolona é o GC oral mais utilizado, uma dose diária de 7,5 mg diminui a taxa de destruição das articulações com menos de 2 anos de duração na artrite moderada a grave (108). Deve também ser considerada a suplementação profilática de cálcio e de vitamina D, para diminuir a desmineralização óssea provocada pelos GC (79). As injeções intra-articulares, como a metilprednisolona, são administradas nas articulações afetadas, proporcionando o alívio da dor. O seu efeito terapêutico dura cerca de quatro semanas e não deve, geralmente, ser administrada mais do que três vezes por ano (108).

O tratamento com GC é útil em episódios de elevada atividade da doença quando os DMARDs estão a ser introduzidos, dado estes terem um início de ação mais lento (42)(112). *A posteriori*, deverão ser retirados ou utilizados na menor dose de manutenção possível (112).

Embora esta classe de medicamentos tenha demonstrado eficácia no tratamento da AR, ela é conhecida pelos seus efeitos adversos, tais como, osteoporose, hipertensão arterial, ganho de peso, diabetes, alterações gastrointestinais e cardiovasculares, suscetibilidade a infeções, glaucoma e tuberculose (113)(114). Daí a necessidade de se descobrirem novos agentes terapêuticos que apresentem uma eficácia idêntica, mas menos efeitos adversos (114).

### 4.3. Modificadores da doença reumática (DMARDs)

Os DMARDs são uma classe de fármacos que, ao contrário de outros medicamentos que não previnem a progressão da doença, estes intervêm, isto é, melhoram a função física e inibem a progressão do dano articular (115). São, por essa razão, considerados o pilar do tratamento da AR (116).

O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, embora o seu uso de forma precoce, em regime de monoterapia ou em associação, pode contribuir para a diminuição do edema articular e dor associada, enquanto se regista um decréscimo dos valores dos marcadores da inflamação (116)(117).

Os DMARDs estão divididos em duas classes: DMARDs sintéticos e DMARDs biológicos. Os DMARDs sintéticos podem ainda ser divididos em dois grupos: DMARDs sintéticos convencionais e DMARDs sintéticos direcionados (Tabela 4.1.) (42).

Tabela 4.1 Classificação dos DMARDs. Adaptado de (106)

<b><u>DMARDs Sintéticos</u></b>	<b>Sintéticos convencionais</b>	Metotrexato Sulfassalazina Hidroxicloroquina Leflunomida Azatioprina
	<b>Sintéticos direcionados</b>	Tofacitinib Baricitinib
<b><u>DMARDs Biológicos</u></b>	<b>Bloqueadores do TNF</b>	Infliximab Etanercept Adalimumab Golimumab Certolizumab
	<b>Bloqueador co-estimulador de células T</b>	Abatacept
	<b>Recetor anti-IL6</b>	Tocilizumab
	<b>Recetor anti-IL1</b>	Anacinra
	<b>Anti-CD20</b>	Rituximab

### 4.3.1. DMARDs sintéticos

#### 4.3.1.1. DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs)

Após o diagnóstico de AR, o MTX representa a opção terapêutica de primeira linha no tratamento desta doença. Inicialmente, é sugerido que seja coadministrado com doses baixas de GC para reduzir, de forma eficiente, os níveis de inflamação articular. A utilização deste tipo de terapêutica permite que, 30% a 50% dos doentes com AR inicial, atinja um estado de remissão ou baixa atividade da doença. O MTX apresenta elevada eficácia, sendo o seu perfil de segurança e toxicidade bem conhecidos. Os custos do tratamento são baixos quando comparados com a terapêutica DMARD biológica. Além disso, a eficácia de ambos os DMARDs, sintéticos e biológicos, aumenta se forem administrados em associação com o MTX (115).

A administração do MTX é semanal, através de via oral ou parentérica (intramuscular ou subcutânea), iniciando-se a sua ação, cerca de 3 semanas após a sua administração. A via parentérica é utilizada em doentes que não respondam ao tratamento por via oral ou que, por exemplo, relatem efeitos gastrointestinais. As doses administradas são semelhantes, embora a via parentérica apresente maior biodisponibilidade (118)(108).

Alguns doentes demonstram dificuldades na absorção, por via oral, de MTX. Nestes casos, é recomendado dividir a dose em duas tomas diárias ou alterar a via de administração. Devem-se monitorizar, a cada 4 a 8 semanas, os leucócitos e as enzimas hepáticas (119).

Tanto os efeitos adversos como os efeitos terapêuticos do MTX, dependem da dose administrada. Quando administrado numa dose baixa (7,5 a 25mg por semana) exerce ação anti-inflamatória, aumentando os níveis de adenosina no tecido, reduzindo assim a acumulação de leucócitos, a síntese de TNF- $\alpha$  e a atividade dos linfócitos T. No entanto, em doses elevadas, possui propriedades citostáticas (115).

Quando administrado numa dose baixa, o MTX pode apresentar efeitos adversos, sendo os principais, os efeitos gastrointestinais e hematológicos, a hepatotoxicidade, as erupções cutâneas e a alopecia (120). Alguns destes efeitos colaterais do MTX, devem-se à interrupção do metabolismo do folato e podem ser minimizados com suplementação profilática de ácido fólico (115).

Alguns estudos demonstraram que o MTX diminui a mortalidade, sobretudo a associada a doenças cardiovasculares, quando comparada com outros DMARDs (121). O MTX é teratogénico, sendo totalmente desaconselhado durante a gravidez (122).

Além do MTX, é também importante referir outros DMARDs sintéticos convencionais como, a Leflunomida, a Hidroxicloroquina e a Sulfassalazina.

A Leflunomida é um pró-fármaco, semelhante ao MTX em termos de toxicidade, sendo aconselhada a monitorização laboratorial dos parâmetros sanguíneos e das enzimas hepáticas, aquando da sua utilização (122). É rapidamente convertida no seu metabolito ativo, cujos resultados são semelhantes aos do MTX, e pode ser utilizada como tratamento complementar do MTX, afetando vias metabólicas diferentes (10). Deve iniciar-se com 100 mg/dia por via oral, durante três dias, passando para uma dose de manutenção entre os 10-20 mg/dia, por via oral. O seu início de ação é de aproximadamente 4 semanas (123).

A Hidroxicloroquina é um fármaco antimalárico, geralmente, não utilizada em regime de monoterapia, apresentando como principal efeito adverso a lesão ao nível da retina. A sua dose é de 400 mg/dia por via oral, e o início de ação varia entre 3 e 6 meses (112)(124).

Já a Sulfassalazina possui como principal efeito adverso, as náuseas, contudo, apresenta baixo risco de toxicidade (124). Em termos de eficácia, é semelhante à do MTX, podendo, no entanto, a longo prazo, ser menos eficaz. Pode ser considerada em doentes impossibilitados de utilizar o MTX e é uma opção aceitável em caso de gravidez. Tem um início de ação de 1 a 2 meses, e a dose diária é de 2 g por via oral (112)(122).

#### 4.3.1.2. DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs)

O Tofacitinib foi aprovado em 2012, pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, e em 2017 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (122).

É administrado, por via oral, na dose de 5 mg (2 vezes ao dia) ou 1 vez ao dia na forma de libertação prolongada de 11 mg (RCM) (125). É inibidor da Janus-Kinase (JAK), especificamente a JAK 1 e 3, proteínas de transdução de sinal, que traduzem os efeitos de algumas citocinas na resposta celular. Aparentemente este fármaco demonstra eficácia em casos moderados a graves de AR, em regime de monoterapia ou combinado com o MTX (122).

O Baricitinib é um inibidor da JAK 1 e 2, aprovado pela FDA e pela EMA em 2017, e tal como o Tofacitinib, pode ser utilizado em regime de monoterapia ou combinado com o MTX (122). É administrado por via oral na dose única de 4 mg por dia (126).

Os principais efeitos adversos desta classe terapêutica são a hipercolesterolemia e maior suscetibilidade a infeções. O Tofacitinib, em doses elevadas, demonstrou, ainda, aumentar o risco de embolia pulmonar e trombose venosa profunda (122).

#### 4.3.2. DMARDs biológicos (bDMARDs)

Os DMARDs biológicos demonstraram eficácia na maioria dos doentes que não respondem às restantes terapêuticas existentes. O papel pró-inflamatório das citocinas, o envolvimento de diferentes tipos de células e de moléculas de superfície na patogenia da AR, justificam o desenvolvimento de terapêuticas biológicas altamente específicas (111). Esta classe terapêutica veio revolucionar o tratamento da AR e alterar substancialmente o prognóstico destes doentes (127).

Os doentes que mantêm doença ativa, apesar da terapêutica adequadamente instituída e otimizada com fármacos não biológicos, são elegíveis para o tratamento com DMARDs biológicos. A terapêutica biológica só deverá ser iniciada em doentes que apresentem doença ativa e resposta inadequada a DMARDs convencionais (o MTX especificamente) durante 3 meses. Neste caso, poderá prosseguir-se com a introdução da terapêutica biológica, sobretudo em doentes que apresentem sinais de mau prognóstico (128). Outra opção terapêutica, será introduzir-se outro DMARD convencional, isolado ou em associação, durante pelo menos 3 meses, antes de prosseguir com os DMARDs biológicos (128).

Assim, segundo as guidelines da EULAR, os DMARDs biológicos ou DMARDs direcionados devem ser considerados, se não houver remissão ou se não se registar uma baixa atividade da doença com a primeira estratégia de DMARD, se existirem marcadores de mau prognóstico (níveis elevados de marcadores de fase aguda, número elevado de articulações edemaciadas, presença de autoanticorpos ou lesão articular precoce), ou em caso de resposta inadequada ao MTX ou a outras estratégias com DMARDs convencionais (122).

Os bloqueadores do TNF, concretamente o Infliximab e o Etanercept, foram os primeiros fármacos biológicos a serem patenteados e aprovados para o tratamento da AR, seguidos do Tocilizumab, Abatacept e Rituximab (116).

Os DMARDs biológicos são combinados convencionalmente com o MTX, e, inicialmente, esta associação que teve como objetivo reduzir a formação de anticorpos, demonstrou aumentar significativamente a eficácia destes fármacos (116).

Alguns agentes biológicos são injetados entre duas vezes por semana a intervalos mensais, enquanto outros são administrados por perfusão mensal. Os efeitos adversos associados a esta classe terapêutica, incluem reações e infeções nos locais de administração (116).

Existe um risco aumentado de desenvolver tuberculose com a utilização de bloqueadores do TNF, por isso, é adequado realizarem-se exames de despiste. Os riscos, a longo prazo, da utilização dos agentes biológicos são essencialmente, infeções bacterianas (podendo conduzir a sepsies), infeções fúngicas (por exemplo, candidíase) e infeções virais (por exemplo, herpes-zóster) (116).

O Infliximab é o único dos bloqueadores do TNF com administração via intravenosa, sendo que a dose recomendada é de 3 mg/kg (129).

Está comprovada em diversos estudos a eficácia do Infliximab em regime de monoterapia, e em combinação com o MTX, tendo sido verificado menor lesão articular, diminuição do edema e da dor e também decréscimo dos valores dos marcadores da inflamação (PCR e VS), aquando de uma terapêutica combinada com o Infliximab e o MTX (130)(131).

O Etanercept é administrado por via subcutânea, com posologia recomendada de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg administrado uma vez por semana (132).

A Anacinra é o único inibidor das IL-1 aprovado para o tratamento na AR, é administrada por via subcutânea com uma dose de 100 mg/dia. Está aprovada para uso concomitante com o MTX (133).

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal direcionado para o recetor da IL-6, que antagoniza os efeitos desta IL, administrado por via endovenosa ou subcutânea, e parece ser eficaz a reduzir tanto a inflamação como a erosão óssea (134).

O Abatacept é uma proteína de fusão, um anticorpo monoclonal constituído pela união da porção Fc da IgG com uma porção extracelular do Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), que inibe os sinais co-estimulatórios essenciais para a

ativação das células T. Pelo facto de se ligar aos recetores CD80 e CD86, impede que o CD28 se ligue a estes recetores, resultando na diminuição da proliferação das células T e na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (134).

O Rituximab é um anticorpo monoclonal contra o recetor CD20 dos linfócitos B, administrado por via endovenosa, e foi aprovado para os doentes com AR que não respondem aos antagonistas do TNF (134).

Tanto os DMARDs biológicos como os DMARDs sintéticos direcionados apresentam maior eficácia quando combinados com MTX ou com outros sintéticos convencionais, comparativamente com a monoterapia. Ambos aparentam causar mais efeitos adversos do que os DMARDs convencionais, principalmente, o aumento da incidência de infeções graves, ainda que, com o decorrer do tempo estes efeitos diminuam (135).

Na Tabela 4.2. está representado um algoritmo proposto para o tratamento da AR com DMARDs (42).

*Tabela 4.2 DMARDs sintéticos e biológicos utilizados no tratamento da AR (42).*

Fase	Estratégia padrão	Estratégia alternativa	Resultados e ações subsequentes		
<b>Tratamento de primeira linha</b>	Iniciar com csDMARD (MTX) e glicocorticóides (uso de curta duração)	Caso o MTX seja contraindicado, utilizar outro csDMARD (leflunomida ou sulfasalazina)	<b>Meta atingida</b> Continuar tratamento de primeira linha	<b>Meta sustentada</b> Passar para a fase de remissão	<b>Falha no alvo</b> Mudar para tratamento de segunda linha
<b>Tratamento de segunda linha</b>	Continuar com csDMARD e adicionar um bDMARD ou continuar com csDMARD e adicionar um tsDMARD	Se o prognóstico não for negativo, mudar para outro csDMARD em monoterapia ou adicionar outro csDMARD	Continuar tratamento de segunda linha	Passar para a fase de remissão	Mudar para tratamento de terceira linha
<b>Tratamento de terceira linha</b>	Usar outro bDMARD ou tsDMARD em combinação com o csDMARD continuado	Não se aplica	Continuar tratamento de terceira linha	Passar para a fase de remissão	Repetir tratamento de terceira linha com outros fármacos até que se atinja o alvo
<b>Remissão</b>	Considerar uma alteração da terapia através da redução das doses ou da extensão do intervalo entre tratamentos	Continuar a terapia em função da preferência do doente ou do médico	Não se aplica	Continuar a redução e rever a estratégia padrão de remissão e estratégias alternativas	Aplicar uma estratégia que tenha sido eficaz anteriormente

### 4.3.3. Analgésicos

Os doentes com AR referem que a dor é o seu principal incómodo e que o objetivo principal é o seu controlo. E, ainda que o tratamento com DMARDs seja a base da terapêutica, os analgésicos opioides são muitas vezes prescritos para mitigar a dor (136).

O Paracetamol e associações de analgésicos (Paracetamol e Tramadol, por exemplo) podem ser utilizados nos doentes cujo controlo da dor não é adequado, para reduzir a necessidade de tratamento a longo prazo com AINEs (110).

Na dor severa, os analgésicos opioides mais utilizados são a Codeína e o Tramadol (137).

Os medicamentos opioides apresentam diversos efeitos adversos, nomeadamente, a criação de dependência, o que torna difícil, muitas vezes, interromper a sua toma (138).

A prescrição de analgésicos opioides tem sido cada vez mais elevada em utentes que apresentam dor crónica não associada a cancro, inclusive doentes com AR (139). O uso destes fármacos traduz-se num aumento da morbilidade e mortalidade, na sequência de episódios de overdose, eventos cardiovasculares e respiratórios, bem como infeções graves (140).

## 5. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ARTRITE REUMATOIDE

As farmácias são importantes locais de atendimento de utentes, e os farmacêuticos comunitários são um dos profissionais de saúde mais disponíveis para a população. O aconselhamento farmacêutico deve ser um processo interativo e bidirecional, em que se estabelece uma relação de confiança com o utente, informando sobre o uso racional dos medicamentos, e cuidados de saúde, de modo a prevenir complicações e melhorar o seu estado geral de saúde (141)(142).

Por isso, o farmacêutico tem um papel relevante na AR, inclusive na melhoria da adesão do doente à terapêutica, no autocuidado, na educação acerca da gestão domiciliária da doença e no aconselhamento acerca da doença e do seu tratamento (143).

A AR é uma doença que deve ser monitorizada, porque se não for controlada, poderá resultar em maior lesão articular, incapacidade grave, diminuição da qualidade de vida, início de comorbidades e morte prematura. As comorbidades incluem, doença cardiovascular e gastrointestinal, cancro e depressão (144).

No caso particular do MTX, o medicamento imunossupressor de referência na terapêutica na AR, os farmacêuticos desempenham um papel de crítica relevância na garantia do seu uso seguro após a sua dispensa. O acompanhamento de um doente em tratamento com MTX compreende diversos aspetos, todos eles de importância fulcral, os quais devem ser assegurados pelo farmacêutico (145).

Segundo as orientações da Ordem dos Farmacêuticos (145), em cada dispensa deste medicamento, o farmacêutico deve enfatizar a importância de aderir à dose e frequência corretas, efetuar uma revisão completa da medicação que inclua uma avaliação do intervalo de tempo desde a última dispensa, uma rigorosa verificação de possíveis interações medicamentosas, como o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos à base de plantas e suplementos alimentares, tal como o surgimento de sintomas que requeiram um reporte imediato ao médico que segue o doente.

Deve existir particular atenção sempre que ocorra qualquer alteração ao regime terapêutico, para assegurar que o doente, ou o seu cuidador, entendem claramente os ajustes efetuados (145).

Além da terapêutica, o farmacêutico também tem um papel crucial no aconselhamento destes doentes relativamente a alterações no estilo de vida, como por

exemplo a cessação tabágica e a obtenção de peso corporal ideal, alterações essas, que assumem também especial importância (146).

## 6. CONCLUSÃO

A investigação no campo da AR tem tido grandes progressos ao longo do tempo, no entanto, ainda existe um longo caminho a percorrer no entendimento da doença.

Nos últimos anos, foram alvo de estudo, diversos biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico da doença. Estes são importantes ferramentas nas diferentes fases da AR, pois demonstraram ajudar a prever a sua progressão, melhorar o diagnóstico e até mesmo determinar o prognóstico.

Atualmente, os biomarcadores com melhores evidências científicas e que estão incluídos nos critérios do ACR/EULAR 2010, são os autoanticorpos FR e ACPA.

Os marcadores inflamatórios tradicionais, a VS e sobretudo a PCR, são os mais utilizados na prática clínica, na avaliação da atividade da doença e da previsão da lesão articular. Contudo, tanto a PCR como a VS não são específicas da doença.

Relativamente aos biomarcadores do metabolismo ósseo, cartilágneo e sinovial, alguns estudos demonstraram correlação com a progressão da lesão articular em fases iniciais da AR. Estes marcadores são promissores, no entanto, são necessários mais estudos para determinar se um único marcador ou combinação de vários têm maior capacidade de prognóstico, se trazem vantagens em relação aos autoanticorpos e marcadores inflamatórios, e qual a relevância destes na prática clínica.

Até ao momento, não existe um biomarcador suficientemente específico e sensível, que permita prever o desenvolvimento da AR e que possa ser utilizado no rastreio de indivíduos assintomáticos.

A descoberta de novos biomarcadores específicos da AR, que se correlacionem diretamente com a patogénese da doença, pode permitir um diagnóstico em fases precoces da doença e estratificar os doentes de acordo com o prognóstico. Tratando-se de uma doença complexa e de carácter autoimune, uma combinação de vários biomarcadores será, provavelmente, a abordagem mais adequada.

Na terapêutica farmacológica da AR, o recurso a AINEs, GC e Analgésicos, para o alívio dos sinais e sintomatologia característicos da doença, pode originar sintomas de “abuso” destes fármacos, podendo os seus efeitos adversos ocorrer frequentemente. Além de que, em virtude do sistema imunitário se encontrar comprometido, faz-se uso de DMARDs, que são o pilar do tratamento da AR, estando, no entanto, associados a um aumento do risco de infeções oportunistas.

Os fármacos mais recentes, utilizados na AR, são os DMARDs biológicos, devendo ser utilizados apenas em doentes com intolerância ou com resposta inadequada ao tratamento convencional, ou combinados com este, em que o medicamento demonstre uma relação benefício/risco favorável.

O desenvolvimento dos DMARDs biológicos revolucionou o tratamento da AR, no entanto, apesar da eficácia demonstrada em alguns doentes com AR moderada a grave, estes fármacos são considerados terapêutica de segunda linha. Alguns dos doentes têm uma resposta insuficiente à terapêutica e muito poucos atingem a remissão da doença. Esta classe terapêutica está também associada a efeitos adversos graves, o que torna premente a descoberta de novas alternativas terapêuticas para a AR.

A fisiopatologia da AR é bastante complexa estando, ainda por descobrir qual o estímulo inicial que desencadeia todo o processo inflamatório. Por outro lado, é também necessário esclarecer os mecanismos através dos quais a resposta inflamatória “migra” para a articulação, e de que forma leva ao surgimento de MEA, responsáveis pela diminuição da qualidade e esperança média de vida destes doentes.

Há ainda a salientar, o aspeto da adesão à terapêutica, porque, em virtude dos vários efeitos adversos, os doentes, muitas vezes, abandonam o tratamento. Assim, é essencial a promoção da educação do doente, e o farmacêutico desempenha um papel de relevo, através do aconselhamento sobre a gestão da doença e do seu tratamento.

Em última análise, será necessário desenvolver novas estratégias terapêuticas, com efeitos adversos menos agressivos, e que possam alterar o curso da doença, uma vez que, até agora, ainda não foi possível alterar o comportamento destrutivo do sistema imunitário de forma permanente.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Chen J, Li J, Gao H, Wang C, Luo J, Lv Z, et al. Comprehensive Evaluation of Different T-Helper Cell Subsets Differentiation and Function in Rheumatoid Arthritis. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:1–6.
2. Pawłowska J, Smoleńska Ż, Witkowski J, Bryl EM. Different pattern of T-cell subpopulations in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis at various stages of disease development. *Pol Arch Intern Med.*2013;124(1–2):43–50.
3. Van de Sande MG, Baeten DL. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology.*2016;55(4):599–606.
4. Hartman L, Rasch LA, Klausch T, Bijlsma HWJ, Christensen R, Smulders YM, et al. Harm, benefit and costs associated with low-dose glucocorticoids added to the treatment strategies for rheumatoid arthritis in elderly patients (GLORIA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.*2018;19(1):67.
5. Mok CC. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: what is new in 2017 and its applicability in our local setting. *Hong Kong Bull Rheum Dis.*2017;17(2):47–52.
6. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.*2019;21(1):140.
7. He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.*2020;500:149–54.
8. Shen R, Ren X, Jing R, Shen X, Chen J, Ju S, et al. Rheumatoid Factor, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate for the Clinical Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Lab Med.*2015;46(3):226–9.
9. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J, et al. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. 2017;17(68):5–16.
10. Lee DM. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.*2001;358(9258):903–11.
11. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, Redlich K, Steiner G, Wagner O. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):208.
12. Van Venrooij WJ, Zendman AJW, Pruijn GJM. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.*2006;6(1):37–41.
13. Ngian, GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician* 39. 2010;626–8.

14. Rindfleisch JA. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Arthritis*. 2005;72(6):11.
15. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*.2001;111(6):446–51.
16. Meirinhos T, Ramos FO, Miranda LC. Sociedade Portuguesa de Reumatologia: Manual do interno 2ª edição. 2016;1–133.
17. Legrand J, Kirchgerner T, Sokolova T, Vande Berg B, Durez P. Early clinical response and long-term radiographic progression in recent-onset rheumatoid arthritis: Clinical remission within six months remains the treatment target. *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):594–9.
18. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin*.2011;27(1):1–10.
19. Beauvais A. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text os the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine*. 2001;68:130-43.
20. Queiroz M.V., Seda H. História da Reumatologia. 2006;Lidel:528.
21. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–61.
22. Sociedade Portuguesa de Reumatologia – Artrite reumatoide – o que é? [Internet]. [citado 29 de Março de 2021]. Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>
23. EpiReumaPt. Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal [Internet].[citado 29 de Março de 2021]. Disponível em: <http://www.reumacensus.org/>
24. Goeldner I, Skare TL, Reason IT de M, Utiyama SR da R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol E Med Lab*.2011;47(5):495–503.
25. McInnes IB. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;15.
26. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*.2010;35(1):10–4.
27. Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: A never-ending story. *Autoimmun Rev*.2011;10(10):599–608.
28. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. 2(3):5.
29. Ollier WER, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med*

Bull.1995;51(2):267–85.

30. Miyadera H, Tokunaga K. Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. *J Hum Genet.* 2015;60(11):697–702.
31. Plenge RM. The genetic basis of rheumatoid arthritis. Philadelphia: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Elsevier; 2009. 23–27 p.
32. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.*2007;19(1):49–54.
33. Bang S-Y, Lee K-H, Cho S-K, Lee H-S, Lee KW, Bae S-C. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of RF and ACPA. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):369-77.
34. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of Disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.*2006;2(8):425–33.
35. Petrini C. From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research. *Clin Ter.* 2011;162(1):51-9.
36. Cutolo M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):126.
37. Croia C, Bursi R, Suter D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. Review One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;11.
38. Agarwal SK. Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An Update for Managed Care Professionals. *J Manag Care Pharm.*2011;17(9 Supp B):S14–8.
39. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.*2017;39(4):437–46.
40. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.*2017;46(2):183–96.
41. Silva ÂS, Rosa B, Soares J, Sepodes B. DESAFIOS E OPORTUNIDADES NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE. *Revista Portuguesa De Farmacoterapia.*2013; 5:118-127.
42. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.*2018;320(13):1360.
43. Birch JT, Bhattacharya S. Emerging Trends in Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Off Pract.*2010;37(4):779–92.
44. June RR, Moreland LW. Andreoli and Carpenter's - Cecil essentials of medicine. 9.a ed. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG,; Elsevier;2016. 770–774 p.

45. Seeley, R. R., Stephens, T. D. & Tate, P. Essentials of anatomy & physiology. McGraw-Hill;1995.
46. Van De Graaff, K. M. Human anatomy. McGraw-Hill; 2001.
47. Seeley R. Anatomia e fisiologia. 8.a ed. Lusociência. 2008.
48. Wright V, Dowson D, Kerr J. The structure of joints. Elsevier;6.a ed. 1973. 105–125 p.
49. SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. Doenças: Artrite Reumatóide – Que queixas e sintomas os doentes apresentam? [citado 1 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>
50. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid Arthritis. The Lancet; 2010. 1094–1108 p.
51. Queiroz M. V. Doenças Reumáticas em 12 Lições. Lisboa: Lidel; 2006. 199 p.
52. SKARE, T.L. Reumatologia: Princípios e Prática. Rio de Janeiro: ISNB; 1999. 852-770-55–16 p.
53. Greene, R. J., & Harris, N. D. Pathology and Therapeutics for Pharmacists: A basis for clinical pharmacy practice. 3rd ed. Pharmaceutical Press.; 2008. 761–785 p.
54. Manual MSD. Artrite Reumatoide [Internet]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos,-articulares-e-musculares/dist%C3%BArbios-articulares/artrite-reumatoide-ar>
55. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid Arthritis and the Cervical Spine: A Review on the Role of Surgery. Int J Rheumatol. 2015;2015:1–12.
56. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev.2011;11(2):123–31.
57. Cutolo M, Kitis GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint. Semin Arthritis Rheum.2014;43(4):479–88.
58. Crilly MA, Macdonald AG, Williams DJ, Kumar V, Clark HJ. Constitutional symptoms at the onset of rheumatoid arthritis and subsequent arterial stiffness. Clin Rheumatol.2010;29(10):1113–9.
59. Lamberts DW. Dry Eye and tear deficiency. Int Ophthalmol Clinic. 1983. 23(1):123-130.
60. Fox RI. Sjögren’s syndrome. The Lancet.2005;366(9482):321-31.
61. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial

Lung Disease in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.*1997;156(2):528–35.

62. Emmungil H, Yıldız F, Gözükara MY, Açıkalın A. Rheumatoid pleural effusion with nodular pleuritis: A rare presentation of rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol.* 2015;74(1):72–4.

63. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, Van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.*2017;37(4):487–93.

64. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hosp Physician.* 2001;23–8.

65. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology.*2001;40(7):821–5.

66. Abbas, A. K., & Lichtmann, A. H. *Robbins Patologia Básica.* Elsevier. 2013;9th ed:29–73.

67. 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(3):315–24.

68. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*2010;62(9):2569–81.

69. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin N Am.*2009;35(4):745–57.

70. Infantino M, Manfredi M, Meacci F, Sarzi-Puttini P, Ricci C, Atzeni F, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes in the diagnosis of rheumatoid arthritis: an assessment of combined tests. *Clin Chim Acta.*2014;436:237–42.

71. Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, Edison JD, Gilliland WR, Holers VM, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.*2018;195:119–26.

72. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1693–9.

73. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ.* 2015;351:h5079.

74. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM*.2010;103(3):139–46.
75. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*.2010;233(1):34–54.
76. Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*.2017;39(4):343–54.
77. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, Van Den Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*.2000;43(1):155–63.
78. Nguyen H, James EA. Immune recognition of citrullinated epitopes. *Immunology*. 2016;149(2):131–8.
79. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *Am J Med*.2007;120(11):936–9.
80. Narvaez JA, Narvárez J, De Lama E, De Albert M. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis. *RadioGraphics*.2010;30(1):143–63.
81. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R13.
82. Alemao E, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA. Association of Changes in Anticitrullinated Protein Antibody Levels With Resource Use and Disease Activity Measures in Rheumatoid Arthritis Patients a US Observational Cohort. *Clin Ther*. 2019;41(6):1057-1065.e3.
83. Nakken B, Papp G, Bosnes V, Zeher M, Nagy G, Szodoray P. Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunol Lett*.2017;189:13–8.
84. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy H-AA, Elbeblawy MMS. Antibodies to Mutated Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis: Diagnostic Value, Association with Radiological Damage and Axial Skeleton Affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*.2010;3:S4827.
85. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features: Anti-PAD4, anti-MCV and anti-CCP autoantibodies in RA. *Clin Exp Immunol*.2015;182(2):119–31.
86. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam*

Physician. 2011;84(11):1245-52.

87. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.*2014;48–49:26–30.

88. Bitik B, Mercan R, Tufan A, Tezcan E, Kucuk H, Ilhan M, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol.*2015;2(4):131–4.

89. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.*2002;46(2):357–65.

90. Kotulska A, Kopeć-Mędrek M, Grosicka A, Kubicka M, J. Kucharz E. Correlation between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia/Rheumatology.* 2015;5:243–6.

91. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.*1985;78(6):1001–9.

92. Kasper D, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J. Harrison's-Principles of Internal Medicine. 19.a ed. 2136–2149 p.

93. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal.* 2000;14(6):305–13.

94. Fex E, Eberhardt K, Saxne T. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol.*1997;36(11):1161-5.

95. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R40.

96. Shen R, Ren X, Jing R, Shen X, Chen J, Ju S, et al. Rheumatoid Factor, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate for the Clinical Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Lab Med.* 2015;46(3):226–9.

97. Garnero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. 2003;(5 Suppl 31):S54-8.

98. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell.*1997;89(2):309–19.

99. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis*

Rheum.2000;43(2):259.

100. Dénarié D, Constant E, Thomas T, Marotte H. Could Biomarkers of Bone, Cartilage or Synovium Turnover Be Used for Relapse Prediction in Rheumatoid Arthritis Patients? *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–7.

101. Houseman M, Potter C, Marshall N, Lakey R, Cawston T, Griffiths I, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R30.

102. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–24.

103. Carotti M, Galeazzi V, Catucci F, Zappia M, Arrigoni F, Barile A, et al. Clinical utility of eco-color-power Doppler ultrasonography and contrast enhanced magnetic resonance imaging for interpretation and quantification of joint synovitis: a review. *Acta Biomed Atenei Parm.*2018;89(1-S):48–77.

104. Byram K, Chinratanalab S, Sergent J. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation.* Philadelphia, USA: Elsevier; 2019;876–81.

105. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.*2017;92:615–33.

106. Pisetsky DS. *Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis.* North Carolina Medical Journal.2017;78(5):4.

107. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Sports Med.* 2014;48(18).

108. Walker, R., & Whittlesea, C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 5th ed. 2012. 830– 847 p.

109. Chung S-J, Park H-J, Park M-C. Cost-effectiveness of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Adjusting for Upper and Lower Gastrointestinal Toxicities in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Rheum Dis.* 2017;24(1):27.

110. Sociedade Portuguesa de Reumatologia – Artrite reumatoide – como se trata? [Internet]. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>

111. Quan L, Thiele GM, Tian J, Wang D. The development of novel therapies for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Pat.*2008;18(7):723–38.

112. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.*2019;170(1):ITC1.

113. Trampisch US, Krause D, Trampisch HJ, Klaassen-Mielke R, Baraliakos X, Braun J. Comparison of the efficacy and safety of two starting dosages of prednisolone

in early active rheumatoid arthritis (CORRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*.2014;15(1):344.

114. Weatherley B, McFadyen L, Tammara B. Population Pharmacokinetics of Fosdagrocorat (PF-04171327), a Dissociated Glucocorticoid Receptor Agonist, in Patients With Rheumatoid Arthritis: Population Pharmacokinetics of PF-04171327. *Clin Transl Sci*.2018;11(1):54–62.

115. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*.2020;9(4):880.

116. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*.2010;376:15.

117. Leonardo N, Lester S, Graham M, Barrett C, Whittle S, Rowett D, et al. Selection and perception of methotrexate treatment information in people with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*.2020;23(6):805–12.

118. Assayag D, Lee J, King T. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina (B Aires)*.2014;158–65.

119. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1898–906.

120. Cansu DÜ, Teke HÜ, Bodakçi E, Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*.2018;37(12):3419–25.

121. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*.2019;234(7):10018–31.

122. Köhler, Günther, Kaudewitz, Lorenz. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*.2019;8(7):938.

123. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Leflunomida. [citado 20 de Agosto de 2021]; Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_pt.pdf)

124. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology*.2012;51(suppl 6):vi37–43.

125. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Tofacitinib [Internet]. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf)

126. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Baricitinib [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product->

information\_en.pdf

127. Semerano L, Minichiello E, Bessis N, Boissier M-C. Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. *Trends Mol Med.*2016;22(3):214–29.

128. Portugal. Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde. Prescrição de Agentes Biológicos nas Doenças Reumáticas. Lisboa: DGS; 2011.

129. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Infliximab [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf)

130. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.*2006;54(3):702–10.

131. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*2005;52(1):27–35.

132. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Etanercept [Internet]. [citado 26 de Agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pt.pdf)

133. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento - Anacinra [Internet]. [citado 26 de Agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pt.pdf)

134. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2009;373:14.

135. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.

136. Acurcio FA, Moura CS, Bernatsky S, Bessette L, Rahme E. Opioid Use and Risk of Nonvertebral Fractures in Adults With Rheumatoid Arthritis: A Nested Case-Control Study Using Administrative Databases: OPIOID USE AND FRACTURES IN RA PATIENTS. *Arthritis Rheumatol.*2016;68(1):83–91.

137. Passos, L.F.S. Artrite Reumatóide: novas opções terapêuticas. *Organização Pan-americana da Saúde.* 2016;1(15): 1-7.

138. Black RJ, Richards B, Lester S, Buchbinder R, Barrett C, Lassere M, et al. Factors associated with commencing and ceasing opioid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*2019;49(3):351–7.

139. Wiese AD, Griffin MR, Stein CM, Mitchel EF, Grijalva CG. Opioid Analgesics and the Risk of Serious Infections Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Self-Controlled Case Series Study: OPIOID ANALGESICS AND SERIOUS INFECTIONS IN RA. *Arthritis Rheumatol.*2016;68(2):323–31.
140. Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Long-acting Opioid Use and the Risk of Serious Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.*2019;68(11):1862–9.
141. Soares MA. Medicamentos não prescritos: aconselhamento farmacêutico. Associação Nacional das Farmácias. 2a ed. Lisboa; 2002.
142. Boletim de Farmacoterapêutica. Ano XIII. Números 4 e 5. Outubro de 2008;
143. Naqvi AA, Hassali MA, Naqvi SBS, Aftab MT. Impact of pharmacist educational intervention on disease knowledge, rehabilitation and medication adherence, treatment-induced direct cost, health-related quality of life and satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.*2019;20(1):488.
144. Lee EM, Vasudevan AR, Wee IYJ, Yeow SD, Dinh VTU. Effectiveness and safety of physician–pharmacist collaborative care for rheumatoid arthritis patients: The Changi General Hospital’s experience. *Proc Singap Healthc.*2019;28(3):184–92.
145. Que cuidados observar na dispensa de metotrexato para tratamento de doenças autoimunes? Ordem dos Farmaceuticos [Internet]. [citado 10 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/que-cuidados-observar-na-dispensa-de-metotrexato-para-tratamento-de-doencas-autoimunes/>
146. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet.*2017;389(10086):2338–48.