

ETIOPATOGENIA DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Juan Bringel Gonçalves Lobo¹, Igor Maciel Silva², Diogo Sousa Ferreira³, Emanuel Pontes Araújo Damasceno⁴, José Atualpa Pinheiro Landim Neto⁵, Cristiane Marinho Uchôa Lopes⁶

¹Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (bringeljuan@outlook.com)

²Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (igor.maciel@aluno.ufca.edu.br)

³Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (diogo.ferreira@aluno.ufca.edu.br)

⁴Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (emanuel.pontes@aluno.ufca.edu.br)

⁵Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (jose.atualpa@aluno.ufca.edu.br)

⁶Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Brasil (cristiane.marinho@ufca.edu.br)

Resumo: A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica que pode afetar várias articulações e atinge aproximadamente 1% da população mundial. De etiologia complexa, a suscetibilidade genética, a influência ambiental e anormalidades do sistema imune adaptativo e inato estão entre as principais causas suspeitas para o desenvolvimento da doença. Sendo assim, o presente trabalho busca analisar diversos estudos para expandir a compreensão acerca da etiopatogenia da AR.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Etiologia; Patologia; Clínica

INTRODUÇÃO

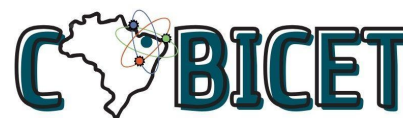
A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por uma poliartrite simétrica, sendo a forma mais comum de artrite inflamatória crônica (Lipski, 1998). A maioria das articulações móveis do corpo é do tipo sinovial. Nesse tipo de articulação, as extremidades são cobertas por uma camada de cartilagem lisa e escorregadia que atua minimizando impactos. A cápsula articular é formada pelo líquido sinovial, que auxilia no deslizamento dos ossos um sobre o outro quando a articulação dobra (Moore, 2014). Na artrite reumatoide, os autoanticorpos começam a atacar a membrana sinovial das articulações causando inflamação e acúmulo de líquido na cápsula articular. Depois de um tempo, a superfície articular inicia um processo de erosão, que posteriormente leva a deformação óssea. Apesar de ser natural o desgaste da articulação ao longo da vida, a doença se caracteriza pela persistência da destruição da cartilagem articular e óssea, tendo como consequências a incapacidade funcional, sendo vital o diagnóstico precoce (Alivernini et al., 2009; Lipski, 1998), mesmo que a eficácia dos tratamentos varie entre os pacientes. Essa variedade de respostas ao tratamento da doença sugere uma diversidade patogênica indefinida (Alamanos et al., 2006).

De forma geral, a doença apresenta uma tendência de diminuição da incidência nos Estados Unidos e na

Europa Ocidental, enquanto os relatórios da África registraram um aumento da incidência. Nas populações brancas da Europa e da América, a prevalência é de aproximadamente 1% e a incidência é de 0,03% (Rothschild et al., 1992; Ferraz, 1995; Adebajo, 1991; Lawrence, 2002; Silman, 1993).

Em relação ao gênero foi observado que a doença afeta mulheres duas vezes mais do que os homens e sua incidência aumenta com a idade (Laurindo, 2004). Ademais, a doença também pode levar a uma variedade de manifestações extra-articulares, incluindo fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento pulmonar, pericardite, neuropatia periférica, vasculite e anormalidades hematológicas, que devem ser tratadas adequadamente (Lipski, 1998). Segundo Lora et al. (2018), o envolvimento cutâneo é observado com muita frequência na AR, principalmente em pacientes com a doença mais grave. As manifestações cutâneas parecem ser induzidas por vários mecanismos, como a ativação de células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos e macrófagos), vasculopatia, vasculite, deformidade acral e medicamentos. Quando a doença envolve outros órgãos, a expectativa de vida tende a reduzir de 5 a 10 anos (American College, 2002).

O presente artigo tem como objetivo principal apresentar de forma simplificada um conjunto de estudos realizados por diversos autores, que possam explicar a etiologia da doença e seus diferentes níveis



de patogenidades que acometem a população. Ademais esse estudo tem como fins secundários estimular mais pesquisas científicas acerca da artrite reumatoide, uma vez que informações epidemiológicas acerca da doença no Brasil, por exemplo, ainda são escassas, o que pode dificultar o entendimento da doença de uma forma mais ampla, tendo em vista a multicausalidade das doenças.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os aspectos etiopatogênicos da artrite reumatoide. Para o desenvolvimento do artigo, foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são as vias de desenvolvimento da Artrite Reumatoide, bem como suas possíveis patogenidades?”.

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas na base de dados PubMed Central. Os descritores utilizados foram “rheumatoid”, “arthritis” e “etiology”. A estratégia de busca incluiu os termos relacionados à artrite reumatoide e sua etiologia.

A partir dessa busca, foram encontrados um total de 26493 artigos. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 20 artigos para compor a coletânea.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos nos idiomas em inglês, publicados no período de 2014 a 2024, abordando estudos de revisão, experimentais e observacionais relevantes para a temática proposta. Foram excluídos artigos duplicados, disponíveis apenas em formato de resumo, os que não respondiam à pergunta de pesquisa e aqueles que não atendiam diretamente aos critérios de inclusão.

A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por cinco revisores, com eventuais desacordos resolvidos por consenso.

As metodologias utilizadas para atingir os objetivos propostos incluíram uma análise qualitativa dos artigos selecionados. Foram identificadas e categorizadas as vias de desenvolvimento da artrite reumatoide e suas possíveis patogenidades a partir dos dados extraídos dos artigos revisados.

Os resultados dos artigos selecionados foram analisados para identificar tendências, lacunas na literatura e conclusões relevantes para a compreensão dos aspectos etiopatogênicos da artrite reumatoide.

Limitações do estudo incluem possíveis vieses na seleção dos artigos, restrições das bases de dados pesquisadas e outras questões que podem ter impactado os resultados da revisão.

Os dados da revisão estão disponíveis mediante solicitação e podem ser acessados para promover a transparência e a reprodutibilidade da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Suscetibilidade genética

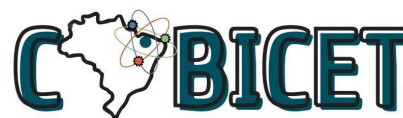
Em um estudo recente realizado por Ni et al. (2022), vários genes implicados na etiologia da Artrite Reumatoide (AR) foram identificados por meio de Estudos de Associação Transcriptômica Ampla (TWAS). Entre esses genes, o PTPN22 se destaca devido à sua conhecida hiperatividade *in vitro*, potencialmente levando à produção de espécies reativas de oxigênio. Essa hiperatividade é considerada como um fator impulsor da AR, induzindo respostas inflamatórias anormais e danos articulares, implicando assim o PTPN22 como uma assinatura molecular pré-clínica para AR.

Além disso, o ZNF322, localizado em 6p22.2, foi encontrado atuando como um ativador transcricional nas vias de sinalização MAPK, e sua regulação de genes-chave do ciclo celular sugere seu envolvimento na proliferação de sinoviócitos, um aspecto crucial da patogênese da AR. O SPNS1, que codifica a proteína homóloga 1 do Spindler, foi relacionado à regulação do metabolismo lisossômico autofágico e emergiu como um componente central da sinalização do receptor de células T, conectando assim a patogênese da AR a mecanismos de envelhecimento celular e sobrevivência (Ni et al., 2022).

Notavelmente, TRIM10 e TRIM27 também foram implicados em processos inflamatórios, com o TRIM10 apresentando expressão reduzida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e potencialmente impactando a via de sinalização IFN/JAK/STAT, e o TRIM27 estando envolvido na modulação da proliferação de células mesangiais na nefrite lúpica, sugerindo um papel mais amplo em distúrbios autoimunes (Ni et al., 2022).

Deane et al. (2018) analisou a influência da hereditariedade na prevalência de AR, sendo que o parentesco de primeiro grau com um indivíduo portador da doença aumenta de 40 a 50% o risco de desenvolvimento da AR soropositiva. Enquanto isso, Derksen e Huizinga (2017) mostram que, em pesquisa com gêmeos, a variação genética é responsável por 50 a 60% do risco de desenvolver AR. Conforme Scherer et al. (2020), a concordância da doença é apenas de 15% em gêmeos idênticos, mas sua herdabilidade pode ser estimada em até 66%.

Ainda segundo Scherer, vários loci genéticos estão ligados à AR e estão relacionados a várias outras doenças autoimunes. Entretanto, o principal fator de risco da AR é o conjunto de alelos dentro do Complexo Principal de Histocompatibilidade,



denominados “epítomos compartilhados” (SE), que codificam proteínas similares ao Antígeno Leucocitário Humano (HLA). O SE tem maior facilidade de ligação aos peptídeos citrulinados, apresentando-os mais fortemente a células T. Assim, SE estaria muito ligado ao desenvolvimento de AR positiva para ACPA (Deane et al., 2018).

Derksen e Huizinga (2018) acrescentam que a interação do SE com a calreticulina da superfície celular (CRT), receptor imune inato presente em grande quantidade nas APCs, pode iniciar uma cascata de transdução de sinal, principalmente quando o CRT é citrulinado. A consequência seria uma redução de células T reguladoras (Treg) e a distorção das células T ao subconjunto auxiliar 17 (Th17).

Uma forte associação da AR com o polimorfismo do gene PTPN22 também foi descrita pelos estudos supracitados, uma vez que ele codifica uma proteína envolvida na sinalização do receptor de antígeno de células B e T. Além disso, as interações alteradas do gene com a enzima responsável pela citrulinização -PAD- podem levar à hipercitrulinização de células mononucleadas do sangue periférico (Derksen e Huizinga, 2018).

Smolen et al. (2016) descreve que a epigenética contribui para a patogênese, provavelmente por uma integração de fatores ambientais e genéticos. Conforme o trabalho, microRNAs representam um aspecto epigenético adicional na degradação de RNA mensageiro, ajustando assim respostas celulares. Muitos microRNAs foram identificados como principais reguladores de linfócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais.

Para Lin et al. (2020), a predisposição genética resulta da geração de espécies autorreativas de células T e B e de um evento gatilho, como infecções bacterianas ou virais ou lesão tecidual, ativando as células apresentadoras de antígeno (APCs), que estimulam a ativação dos linfócitos autorreativos anteriormente gerados, o que resulta em tolerância disruptiva e subsequente destruição tecidual. Logo, a AR se desenvolve a partir de variação genética, modificação epigenética e fatores ambientais iniciados por um evento, como infecção ou lesão.

Ding Q. et al. (2023) descreve a suscetibilidade dos genes HLA-DRB1, TNFRSF14 e PTPN22 na ocorrência da AR. A hipótese do epítomo compartilhado indica que alguns apelos com essa sequência conservada estão em conexão com a patogênese da AR, pois permitem que as células apresentadoras de antígeno (APCs) apresentem antígenos às células T de forma incorreta.

Segundo Kronzer VL et al. (2021), polimorfismos de nucleotídeos (SNPs) com associação a estudos de

genoma explicam o risco do desenvolvimento da AR em 30-40%. Novos riscos de loci para AR continuam a ser descobertos, incluindo poliformismos de interleucina-10, IL1B e imunoglobulinas de células T. Atualmente, o número de SNPs associados a AR são de 269 casos.

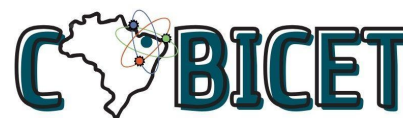
2. Influências ambientais

A etiologia da artrite reumatoide (AR) envolve interações complexas entre predisposição genética e fatores ambientais, com mudanças epigenéticas emergindo como contribuintes significativos para a progressão da doença e modulação fenotípica. Lin et al. (2024) destacam o papel das modificações epigenéticas, particularmente a metilação do DNA, na regulação da atividade genômica independentemente da sequência do DNA. Mudanças na metilação, como aquelas observadas nos sítios CPG, são notadas precocemente na progressão da AR e variam por subconjunto de células, sugerindo seu envolvimento na patogênese da doença. Além disso, a metilação diferencial tem sido implicada na resposta ao metotrexato e certos agentes biológicos em pacientes com AR, indicando seu potencial como modificadores da progressão clínica e resposta ao tratamento.

Lin et al. (2024) também discute o impacto do interferon-alfa (IFN- α) nas modificações epigenéticas na AR. Mudanças na metilação observadas em monócitos expostos ao IFN- α recapitulam parcialmente aquelas vistas na AR estabelecida, e o tratamento com IFN- α correlaciona-se com aumento da atividade da doença. Isso sugere um papel para as alterações epigenéticas induzidas pelo IFN- α na fisiopatologia da AR. Além disso, a exposição ao IFN- α desencadeia aumento na expressão das proteínas TET, envolvidas na desmetilação, potencialmente levando a mudanças na hipometilação em genes que controlam vias inflamatórias.

Outrossim, mudanças na conformação da cromatina associadas ao IFN- α também podem contribuir para a fisiopatologia da AR. Observou-se variação na acessibilidade da cromatina em fibroblastos sinoviais de AR, influenciada pelo ambiente sinovial onde o IFN- α está presente, com implicações para os desfechos da doença. A estimulação de monócitos pelo IFN- α aumenta a transcrição de genes que codificam mediadores inflamatórios por meio do aumento da trimetilação da histona H3 Lys 4 (H3K4me3), sugerindo um papel mais amplo para o IFN- α além dos genes canônicos de resposta ao interferon (Lin et al., 2024).

Ademais, fatores ambientais como o condensado de fumaça de cigarro (CSC) exacerbam esse ambiente inflamatório ao induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias em FLS afetados pela AR,



principalmente IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, juntamente com TNF- α . Interessantemente, a super-regulação dos níveis de mRNA de IL-1 β em linhagens de células FLS derivadas de pacientes com AR via receptor de hidrocarboneto arílico sugere um elo mecanicista entre o tabagismo e os resultados ruins em terapias anti-TNF- α (Chang et al., 2014).

Além disso, evidências emergentes sugerem uma ligação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia da AR, conforme evidenciado pela superabundância de calreticulina citrulinada em FLS de pacientes com AR. Adicionalmente, proteínas de choque térmico (HSP), super-reguladas nos tecidos sinoviais de fumantes com AR, exacerbam a inflamação e a destruição da matriz via receptores tipo Toll em FLS (Chang et al., 2014).

De acordo com Smolen et al. (2016), fatores de risco relatados consistentemente incluem tabagismo e baixo nível socioeconômico ou baixo nível educacional. Além disso, a artrite reumatoide é associada à doença periodontal, embora a causalidade e a natureza desta relação permaneçam pouco definidas. Uma hipótese propõe que "Porphyromonas gingivalis" (uma bactéria frequentemente encontrada na periodontite) promove citrulinização aberrante e promove uma falha de tolerância aos peptídeos citrulinados. Na verdade, outros agentes infecciosos (por exemplo, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e Epstein-Barr vírus) foram apontados como capazes de desencadear a doença, geralmente via mimetismo molecular; no entanto estes mecanismos propostos ainda não foram elucidados.

Deane et al. (2018) descreveu a relação forte entre a exposição ao tabaco e a AR, principalmente a artrite reumatoide positiva para APCA no cenário de SE. É incerto onde o mecanismo do tabaco age na história natural da doença, mas propõe-se que ele aumenta os níveis pulmonares de citrulinização e induz a quebra de tolerância (Derksen e Huizinga, 2018). Além disso, é certo que ele é um fator de risco mais expressivo no sexo masculino, podendo ser por conta de efeitos do tabagismo distintos nos sexos ou pela existência de outros fatores de risco mais expressivos nas mulheres.

É importante apontar o envolvimento de imunoglobulina A (IgA) associada à mucosa no desenvolvimento de AR. A hipótese é de que, em algum ponto da AR pré-clínica, o contato de microrganismos e fatores do hospedeiro levam a quebras iniciais da tolerância imune e a inflamações na mucosa, que podem propagar sistemicamente a autoimunidade, através do mimetismo molecular ou facilitação do desenvolvimento de autoantígenos. (Deane et al., 2018). Derksen e Huizinga (2018) colaboram com a discussão ao apresentar distúrbios da microbiota das mucosas, os quais podem provocar

translocação bacteriana para o interior da corrente sanguínea, desencadeando resposta imune contra a articulação devido à reação cruzada com os autoantígenos.

A dieta foi apontada como um fator com grande influência sobre a AR, sendo que, se ela incluir um grande consumo de ácidos graxos ômega-3, frutas, grãos integrais e vegetais, ela é responsável por diminuir o risco de AR e, se ela incluir menor consumo de vitamina D e antioxidantes e maior consumo de sódio, açúcar e carne vermelha, ela é responsável por aumentar o risco de de AR. Especificamente para as mulheres, os hormônios sexuais parecem apresentar papel relevante na expressão de AR, com menopausa precoce e síndrome do ovário policístico representando fatores de risco e com amamentação e uso de contraceptivos orais representando fatores de proteção (Deane et al., 2018).

Já Wasserman (2018) mostrou as relações entre a AR e as infecções por tuberculose, hepatite B e hepatite C. Isto é, a imunossupressão causada pelo tratamento da AR pode reativar doenças crônicas, que, por sua vez, podem interferir no resultado do teste de anticorpos do fator reumatoide.

Além disso, cabe destacar que, segundo Kim et al. (2023), manifestações extra articulares da artrite reumatoide, tais como a Doença Pulmonar intersticial, também apresentam influências como tabagismo e exposição a poluentes.

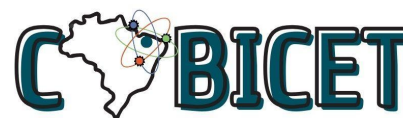
Lin et al. (2020) descreve tabagismo, obesidade, exposição à luz ultravioleta, hormônios sexuais, drogas, mudanças da microbiota intestinal e doenças e infecções bucais, pulmonares e periodontais como um risco para o desenvolvimento da AR.

Em concordância, Ding Q. et al. (2023) demonstra que fatores ambientais, como tabagismo, dieta e higiene, afetam a modificação pós-transcricional de certos genes diretamente, ou indiretamente afeta a suscetibilidade de genes via mecanismos epigenéticos.

Kronzer VL et al. (2021) estabeleceu como fatores de risco para AR as exposições respiratórias. Uma das descobertas demonstram gatilhos respiratórios adicionais para a AR, por exemplo, um número crescente de estudos esclarecem a associação entre asma e o desenvolvimento da inflamação crônica.

Estudos recentes mostram que a elevação do índice de massa corporal (IMC) não só aumentam o risco de AR, mas também diminuem o tempo da inflamação.

Segundo Gioia C. et al. (2020), hábitos alimentares apresentam tanto riscos de doença como fatores protetores, baseados nas propriedades específicas dos alimentos. Escolhas dietéticas específicas podem



ativação de ambos os tipos de sinoviócitos, sinoviócitos semelhantes a macrófagos e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, que são fontes proeminentes de citocinas e proteases, incluindo integrinas, selectinas e membros da superfamília das imunoglobulinas. Além disso, ocorre a infiltração de células do sistema imune adaptativo. Isto leva à formação do “pannus” marcante na interface cartilagem-osso.

Os distintos fenótipos de pacientes com AR estão intrinsecamente relacionados ao tipo de autoanticorpos que apresentam, ou seja, essas proteínas determinam os diferentes desenvolvimentos da AR. Quatro tipos principais de autoanticorpos podem estar presentes: fator reumatoide, anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA), anticorpos anti-proteína carbamylada (anti-CarP) e anticorpos anti-proteína acetilada. A soropositividade para essas moléculas indica aumento da progressão radiográfica e dano articular, enquanto os pacientes com AR soronegativos apresentam parâmetros de inflamação mais elevados (Derksen e Huizinga, 2018).

O ACPA, ao encontrar o líquido sinovial das articulações inflamadas, rico em proteínas citrulinadas, poderia aumentar a inflamação local. Estruturalmente, a região Fc do ACPA tem um nível mais baixo de galactosilação e sialilação em comparação com anticorpos IgG controles. Menos sialilação dos anticorpos em complexos imunes pode conduzir a maior atividade dos osteoclastos e menor volume ósseo. Além disso, a maturação dos ACPA é muito limitada, gerando anticorpos de baixa avidéz, indicando que a mudança de isótipo e a maturação dos ACPA são processos desacoplados (Derksen e Huizinga, 2018).

Cerca de 4 anos antes do início da doença, 50% dos pacientes que serão positivos para ACPA terão ACPA, sendo que os antígenos citrulinados reconhecíveis aumentam em quantidade, ocorrendo troca de isótipo. Pacientes ACPA-positivos apresentaram maior destruição articular, devido a menor avidéz (Derksen e Huizinga, 2018).

Os anti-CarP também são proteínas modificadas pós-tradução, sendo que eles passaram pelo processo de carbamilação -transformação de lisina em homocitrulina pelo cianeto. A classe está associada à progressão radiográfica em pacientes negativos para FR e ACPA, sendo presente em pacientes ACPA-positivos e ACPA-negativos (Derksen e Huizinga, 2018).

A ligação dos imunocomplexos contendo ACPA e fibrinogênio citrulinado estimulam macrófagos a produzir uma resposta imune, aumentando a secreção de TNF, sendo que o FR (IgA e IgG) ainda podem ampliar esses processos. Outro ponto da resposta imune é a ativação do sistema complemento,

aumentada pelo ACPA nas vias clássica e alternativa, ampliando a quantidade dos produtos da clivagem do sistema complemento no líquido sinovial (Derksen e Huizinga, 2018).

Segundo Lin et al. (2020), há a contribuição das células dendríticas (DCs) no estabelecimento e na manutenção da inflamação na AR, tendo em vista o papel das DCs no processamento e na apresentação de antígenos para as células T naive. Nesse contexto, as células T ativadas migram para o líquido sinovial nas articulações, onde interagem com macrófagos, DCs, osteoclastos e outras células residentes, formando interações complexas que contribuem para a inflamação na AR.

As citocinas, com seu papel sinalizador das células imunes e teciduais, também contribuem com a inflamação, principalmente as TNF-alfa, IL-17A, interferon gama e RANK-L.

Para Ding Q. et al. (2023), a AR é inicialmente um estado contínuo de ativação celular que resulta em autoimunidade em articulações e em outros órgãos. As células sinoviais fibroblasto-like participam num papel crucial nesses cursos patológicos. Há três estágios de progressão da AR, que incluem um estágio não-específico de inflamação, amplificado pela ativação de células T no líquido sinovial, seguido pelo estágio de inflamação crônica e o estágio final de dano tecidual mediado pelas citocinas IL-1, IL-6 e TNF-alfa.

Kronzer VL et al. (2021) considera que, de todos os tipos celulares, fibroblastos em particular tem um papel fundamental na etiologia da AR, baseado em evidências recentes. Em um particular e inovador trabalho, Zhang et al. usou o sequenciamento de células de RNA fita simples, citometria de massa e fluxo de citometria para definir a população celular que ocasiona a AR. De 18 populações celulares únicas, foi descoberto que fibroblastos e monócitos pró-inflamatórios IL1B+ estão em expansão, particularmente no líquido sinovial na AR.

Para England BR et al. (2018), estudos in vitro e in vivo começaram a elucidar os mecanismos celulares nos quais a inflamação relacionada a AR causa doenças cardiovasculares. A camada adventícia aórtica em pacientes com AR submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio mostrou aumento da expressão de TNF-alfa e IL-18 em comparação com pacientes controle, bem como o aumento da expressão de IL-33. Estes achados sugerem a existência de um ambiente advéscio pró-inflamatório único na AR, que promove a aterogênese por meio da ligação de respostas imunes inatas e adaptativas, papéis-chave da IL-18 e IL-33.

CONCLUSÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune e debilitante, cuja as causas ainda são discutidas, tendo em vista uma ampla variedade de teorias que tentam buscar a partir de estudos imunohistoquímicos, ensaios clínicos, epidemiológicos, entre outros as possíveis causas da patologia e, por consequência, os tratamentos viáveis para recuperação e/ou diminuição do sofrimento do paciente. Devido ao caráter agressivo da AR é crucial um diagnóstico precoce para que os possíveis danos inerentes à doenças sejam minimizados.

Não obstante, o relevante progresso observado nos últimos anos acerca de estudos etiológicos da doença, ainda permanecem muitas incertezas e dificuldades de encontrar as causas que levam o sistema imunológico do indivíduo a atacar a membrana sinovial. Lamentavelmente, muitos pacientes ao longo do tempo apresentam sua mobilidade limitada devido a essa doença e outros acabam morrendo devido alguma comorbidade associada a artrite reumatoide.

AGRADECIMENTOS

Expressamos nossa sincera gratidão à Universidade Federal do Cariri (UFCA), à Pró-Reitoria de Graduação (PROGRAD) e à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri (FAMED-UFCA) pelo inestimável apoio oferecido.

REFERÊNCIAS

Adebajo, A. O.. Rheumatoid arthritis: A twentieth century disease in Africa? *Arthritis and Rheumatism*, Data: 1991-02-01. DOI: 10.1002/art.1780340225.

Alivernini, S., Laria, A., Gremese, E., Zoli, A., & Ferraccioli, G. (2009). Scope of remission of disease activity score ACR70 from switches among all available biological agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Arthritis Research & Therapy*, 11, R163. doi: 10.1186/ar2848.

American College of Rheumatology. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 46:328-46, 2002.

Chang, K., Yang, S. M., Kim, S. H., Han, K. H., Park, S. J., & Shin, J. I. (2014). Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*, 15(12), 22279–22295. <https://doi.org/10.3390/ijms151222279>

Deane, Kevin D et al. “Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis.” *Best practice & research. Clinical rheumatology* vol. 31,1 (2017): 3-18. doi:10.1016/j.berh.2017.08.003.

Derksen, VFAM, Huizinga, TWJ & van der Woude, D. O papel dos autoanticorpos na fisiopatologia da artrite reumatóide. *Semin Immunopathol* 39 , 437–446 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>.

Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, Cai J, Rose P, Mao J, Zhu YZ. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 17;8(1):68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9. PMID: 36797236; PMCID: PMC9935929.

England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018 Apr 23;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036. PMID: 29685876; PMCID: PMC6889899.

Ferraz, M. B.. Epidemiology and community studies: Latin America. *Baillieres Clinical Rheumatology*, Data:1995-02-01.DOI:10.1016/S0950-3579(05)80138-4.

Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020 May 18;12(5):1456. doi: 10.3390/nu12051456. PMID: 32443535; PMCID: PMC7284442.

Grading of Recommendations Assessment D and Evaluation (GRADE). 2000 [acesso em 26 nov 2018]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.

Hochberg, M. C., & Silman, A. J. (1993). *Epidemiology of the Rheumatic Diseases* (1ª ed.). Oxford: Oxford University Press.

Jang, S. S., Kwon, E., & Lee, J. J. (2022). Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 905. <https://doi.org/10.3390/ijms23020905>

Kim, Y., Yang, H., & Kim, K. (2023). Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14509. <https://doi.org/10.3390/ijms241914509>

Kronzer VL, Davis JM 3rd. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Mar 1;23(4):21. doi: 10.1007/s11926-021-00993-0. PMID: 33646410; PMCID: PMC7919619.

Lawrence, R. C.. Rheumatoid arthritis: classification and epidemiology. *Annals of the Rheumatic*



- Diseases, Data: 2002-07-01. DOI: 10.1136/ard.61.10.911.
- Lin, C. M. A., Isaacs, J. D., & Cooles, F. A. H. (2024). Role of IFN- α in Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reports*, 26(2), 37–52. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01125-6>
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880. PMID: 32260219; PMCID: PMC7226834.
- Lipski, P. E. (1998). Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill.
- Lora, V., Cerroni, L., & Cota, C. (2018). Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 153(2). <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.18.05872-8>
- Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102400. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)
- Meyer, P. W., Anderson, R., Ker, J. A., & Ally, M. T. (2018). Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular journal of Africa*, 29(5), 317–321. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-018>
- MOORE, K. L.; DALLEY II, A. F. *Anatomia orientada para a clínica*. 7ª edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2014.
- Ni, J., Wang, P., Yin, K. J., Yang, X. K., Cen, H., Sui, C., Wu, G. C., & Pan, H. F. (2022). Novel insight into the aetiology of rheumatoid arthritis gained by a cross-tissue transcriptome-wide association study. *RMD open*, 8(2), e002529. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002529>
- Qiu, J., Wu, B., Goodman, S. B., Berry, G. J., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2021). Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in immunology*, 12, 652771. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652771>
- Rothschild, B. M., Woods, R. J., Rothschild, C., & Sebes, J. I. (1992). Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: Implications for pathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 22(6), 375-384
- Wasserman, Amy. "Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management." *American family physician* vol. 97,7 (2018): 455-462.