

## ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO NARRATIVA

### RHEUMATOID ARTHRITIS: A NARRATIVE REVIEW

Gabriel Cançado de Moraes Ribeiro<sup>1</sup>

Gustavo Filipe Barros<sup>2</sup>

João Pedro Bosco Machado<sup>3</sup>

João Pedro Ferreira de Oliveira Alves<sup>4</sup>

Victor Antonio Mota Attoni<sup>5</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica autoimune com prevalência mundial estimada de 1%, predominando em mulheres entre 40 e 50 anos. **Metodologia:** Para esta revisão narrativa, foram utilizados livros acadêmicos sobre o tema em questão, em conjunto com artigos retirados das bases de dados Scielo, Medline e Pubmed. **Discussão:** A etiologia da AR ainda é bastante desconhecida; entretanto, fatores genéticos e ambientais parecem estar envolvidos na indução do processo de citrulinização de proteínas, que passam a ser reconhecidas como antígenos, desencadeando, então, a resposta autoimune que precede a AR. Nesse contexto, a sintomatologia da AR é bastante variada e inespecífica, sendo a associação entre exames físico, laboratorial e de imagem essenciais para o seu diagnóstico. Atualmente não há cura para a AR, e seu tratamento é dividido em farmacológico e não farmacológico, ambos voltados para a melhora e a remissão dos sintomas. **Conclusão:** A Artrite Reumatoide é uma doença com prevalência significativa e de curso bastante agressivo, cuja etiologia ainda não é bem elucidada. Por isso, é de suma importância realizar o diagnóstico precoce para, então, evitar os sintomas mais agressivos dessa patologia. Por fim, embora ainda não exista uma cura para a AR, estudos recentes trazem novas abordagens terapêuticas que podem aumentar a qualidade de vida dos portadores desta doença.

4022

**Palavras-chave:** Patogenia. Artrite. Reumatoide. Nódulos. Autoimune.

<sup>1</sup>Graduando do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais.

<sup>2</sup>Graduando do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais.

<sup>3</sup>Graduando do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais.

<sup>4</sup>Graduando do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais.

<sup>5</sup>Graduando do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais.

**ABSTRACT: Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune systemic inflammatory disease with an estimated worldwide prevalence of 1%, predominating in women between 40 and 50 years old. **Methodology:** For this review article, academic books on the topic in question were used in conjunction with articles from the Scielo, Medline and Pubmed databases. **Discussion:** The etiology of RA is still quite unknown, however, genetic and environmental factors seem to be involved in the induction of the process of citrullination of proteins, which are now recognized as antigens, thereby triggering an autoimmune response preceding the AR. In this context, the RA symptoms are quite varied and nonspecific, and the association between physical and imaging exams is essential for its diagnosis. Currently there is no cure for RA, and the treatment, divided into pharmacological and non-pharmacological, is aimed at improvement and remission of symptoms. **Conclusion:** Rheumatoid Arthritis is a disease with significant prevalence and very aggressive nature, whose etiology is not yet well elucidated. Therefore, it is of paramount importance to make an early diagnosis in order to avoid the most aggressive symptoms of this pathology. Finally, there is still no cure for RA, but recent studies bring new therapeutic approaches that can increase the quality of life of those with this disease.

**Keywords:** Pathogenesis. Rheumatoid. Arthritis. Nodules. Autoimmune.

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica autoimune com prevalência mundial estimada em 1%, afetando mais as mulheres entre 40 e 50 anos. Sua etiologia ainda não é totalmente elucidada, mas sabe-se que fatores intrínsecos, como o genótipo do indivíduo, e fatores extrínsecos, como o tabagismo, estão relacionados com a manifestação desta doença (GOELDNER et al., 2011).

Vários genes já foram descritos como envolvidos na AR; destes, o responsável por codificar o receptor HLA-DRB1 parece ter maior relevância. Esse receptor, presente nas células apresentadoras de antígenos (do inglês, APC's), possui o que se denominou de Epítipo Compartilhado (EC), que parece estar envolvido no reconhecimento das proteínas citrulinadas. Outros genes relativos à AR também parecem estar relacionados ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes, tais como Lúpus Eritematoso e Síndrome de Sjögren (GOELDNER et al., 2011).

Fatores ambientais também possuem importante papel no desenvolvimento da AR, principalmente aqueles relacionados aos hábitos de vida. Dentre os mais relevantes, destacam-se o tabagismo, as dislipidemias, a hipertensão, a diabetes mellitus e as infecções prévias, como as ocasionadas por *Proteus mirabilis* e pelo vírus *Epstein-Barr*. A sintomatologia da AR é variada e inespecífica, e para o diagnóstico frequentemente são necessários

elementos clínicos e laboratoriais. Seu tratamento inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas (GOELDNER et al., 2011; LAURINDO et al., 2004).

## METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa acerca da AR, as bases de dados Scielo, Medline e Pubmed foram utilizadas, bem como livros acadêmicos. Para a pesquisa nas bases de dados, as palavras-chave: “patogênese”, “artrite”, “reumatoide”, “nódulos” e “autoimune” foram eleitas para a busca, e artigos em inglês e português foram selecionados para leitura. A partir disso, obtivemos como resultado 40 artigos de interesse, e, dentre estes, selecionamos os 25 melhores para a elaboração do trabalho.

## RESULTADOS

**Tabela 1: Dados relevantes coletados em referenciais teóricos:**

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS
CONCEIÇÃO, JS et al., 2015	Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reumatoide: revisão de literatura	Realizar uma revisão de literatura, abordando as principais condutas fisioterapêuticas utilizadas em pacientes com artrite reumatoide e os resultados observados nesses estudos.	Não há tratamento único totalmente eficaz. Intervenções de fisioterapia para pessoas com artrite reumatoide são destinadas a amenizar as deficiências resultantes de manifestações das doenças articular e periarticular, e a fornecer orientação para melhora da capacidade funcional e qualidade de vida.
NAGAVOSHI, BA et al., 2018	Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores	Descrever o perfil de pacientes com Artrite Reumatoide (AR) e seus cuidadores, atendidos no Ambulatório de Reumatologia de um hospital de ensino, e avaliar a sobrecarga dos cuidadores.	A baixa ocorrência de sobrecarga entre cuidadores pode estar relacionada ao perfil dos doentes, que apresentaram bons níveis de independência para o autocuidado. O perfil dos cuidadores e a prevalência de cônjuges e filhos com sobrecarga evidencia a necessidade e a importância de os profissionais do serviço implementarem ações de capacitação de cuidadores,

			objetivando melhorar a assistência aos pacientes com AR.
<b>COSTA, JO et al., 2014</b>	Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006	Caracterizar o perfil dos usuários e os gastos relacionados com infliximabe e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos para tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil.	Medicamentos para artrite reumatoide somaram R\$74.306.087,18. A mediana de gasto mensal per capita foi de R\$3.466,03 para pacientes que usaram infliximabe versus R\$ 143,85 para os que usaram MMCD sintéticos. O tratamento medicamentoso para artrite reumatoide constituiu a principal despesa no SUS, com elevado impacto econômico, devido ao infliximabe. Sexo, diagnóstico, idade e região de residência foram fatores que influenciaram os gastos.

## DISCUSSÃO

### Etiologia da Artrite Reumatoide

A etiologia da artrite reumatoide é multifatorial, complexa e cheia de lacunas a serem preenchidas por novas pesquisas. Fatores genéticos e ambientais são responsáveis pela quebra de tolerância a antígenos próprios e pela deflagração do quadro patológico. O modelo atual com maior aceitação aponta um diálogo entre as duas classes de fatores, no qual os ambientais são responsáveis por induzir a citrulinação de proteínas próprias, levando à criação de epítomos antigênicos. Entretanto, para desencadear a patologia é necessária a falência da tolerância a antígenos próprios, os quais estão naturalmente presentes no organismo humano. Tal falência é desencadeada por fatores genéticos, e a superposição

destes fatores mostra-se fundamental para o desenvolvimento da AR (ABBAS et al., 2015; GOELDNER et al., 2011).

Estudos com agrupamentos familiares apontam 2% a 17% de chance de irmãos de pessoas afetadas serem acometidos pela doença (dependendo da região avaliada); em gêmeos monozigóticos, esse risco pode chegar a 50%. Ainda, quando os genes indicados como indutores da AR foram identificados, foi possível observar um aumento na incidência de outras doenças autoimunes em parentes diretos, tais como Lúpus Eritematoso e Síndrome de Sjögren. Tal associação reforça a importância de ter em mente outros diagnósticos em pacientes com história familiar positiva para AR. Além disso, fatores genéticos não se restringem apenas a favorecer o estopim da doença, estando também ligados à progressão, ao desfecho e ao fenótipo da AR (CASTRO-SANTOS et al., 2016; DELGADO-VEGA et al., 2006).

Nesse sentido, fica clara a influência genética na patogênese da AR. Atribui-se 50% do risco de desenvolvimento da patologia a uma ampla base poligênica, havendo um número aproximado de 98 genes possivelmente contribuintes para a etiologia desta doença. Dentre o risco atribuído à carga genética, estima-se que 30% esteja ligado a alelos responsáveis pela codificação do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) do tipo 2, atribuindo-se, dessa maneira, um lugar especial para o estudo de tais genes na busca da compreensão de uma etiologia mais clara para a AR (CASTRO-SANTOS et al., 2016).

Dos genes relacionados ao HLA, os que codificam o HLA-DRB1 com epítipo compartilhado (EC) mostraram-se os principais relacionados ao favorecimento da doença, sendo o EC determinado por sequências de aminoácidos conservadas nas posições 70-75 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia beta do receptor. Os alelos responsáveis pela variação em questão aparentam ser um fator de risco determinante para a AR, dado que os EC são vistos como os responsáveis pelo reconhecimento de autopeptídeos artritogênicos e, por consequência, pelo surgimento de uma cascata de reação autoimune aos tecidos próprios (CASTRO-SANTOS et al., 2016; DELGADO-VEGA et al. 2016; GOELDNER et al., 2011).

A presença de receptores HLA-DRB1 com EC está fortemente ligada à AR com anticorpos antiproteínas citrulinadas (anti-CCP) positivos. Isso pode ser explicado pela ligação do peptídeo citrulinado com o conjunto de moléculas DRB1 que possuem o EC. Assim, surge um ambiente favorável para que as células apresentadoras de antígenos (detentoras do HLA tipo 2) levem a ativação de linfócitos TCD4+, e estes, por sua vez, são

induzidos a se polarizarem no subgrupo TH17, conhecido por potencializar respostas inflamatórias. Os linfócitos T serão responsáveis por ativar a resposta timo dependente, que irá culminar na produção de anti-CCP (CASTRO-SANTOS et al., 2016; GOELDNER et al., 2011).

Os alelos HLA-DRB1 com epítomos compartilhados estão presentes entre 64% e 70% dos pacientes com AR, sendo que, dentre os paciente com anti-CPP presentes, 80% tem pelo menos um epítomo compartilhado, número este que é reduzido para 49% em pacientes sem anti-CPP, evidenciando uma forte ligação entre tais fatores. Essa relação entre a carga genética e autoanticorpos aumenta o risco para parentes diretos de pessoas afetadas, uma vez que os alelos do HLA-DRB1 com EC estão presentes em aproximadamente 55% dos parentes de primeiro grau de pessoas com AR, em comparação com 35,8% de um grupo controle. Entretanto, é importante ressaltar que essa relação ainda é vista de modo controverso dentro da comunidade científica (CASTRO-SANTOS et al., 2016).

Acerca da diferença da prevalência da AR entre sexos, acredita-se que ela pode ter relação com o perfil hormonal. O sexo feminino também parece estar relacionado com formas mais graves da doença. A tabela a seguir apresenta os principais fatores de risco ambientais relacionados à AR e suas respectivas incidências (DEUS et al., 2015; GOELDNER et al., 2011).

Sexo n (%)	62♂ - 9♀
Idade x (± dp)	53,4 (±10,8)
Tempo de doença x (± dp)	9,9 (±8,4)
Início da doença x (± dp)	43,5 (±11,5)
Tabagismo n (%)	18 (23,35)
IMC x (± dp)	27,63 (±4,61)
HAS n (%)	36 (50,07)
Diabete n (%)	9 (12,68)
Hipotireoidismo n (%)	16 (22,57)
FR positivo n (%)	54 (76,1)
ACPA positivo n (%)	52 (73,2)
FAN positivo n (%)	12 (16,9)
DAS 28 x (± dp)	0,84 (1,53)
HAQ x (± dp)	1,36 (0,90)
SF36 x (± dp)	53,45 (10,75)
CT > 240 n (%)	24 (33,80)
LDL > 160 n (%)	15 (21,12)
Triglicerídes > 200 n (%)	21 (29,57)
HDL > 35 n (%)	8 (11,26)
CT/HDL n (%)	31 (43,66)

Legenda: CT: colesterol total; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

Fonte: Adaptado de DEUS et al., 2015

Dentre os fatores citados, recebem destaque os relacionados aos hábitos de vida, como as dislipidemias e o tabagismo. Em um estudo realizado em Cuba, 94,4% dos pacientes com AR apresentava dislipidemia; no Brasil, este número caiu para 46,5. Tais fatores devem ser combatidos, principalmente nos indivíduos que apresentam história familiar positiva para AR (ABBAS et al., 2015; CASTRO-SANTOS et al., 2016; DEUS et al., 2015).

Também, vale ressaltar um fator destacado pelo Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial: a influência de infecções por microrganismos na fisiopatologia da AR. Tais agentes são detentores de mecanismos de mimetismo molecular, que podem induzir a respostas imunes cruzadas aos tecidos sinoviais. Entre os microrganismos mais estudados estão o *Proteus mirabilis* e o vírus *Epstein-Barr* (GOELDNER et al., 2011).

Dito isso, fica clara a influência dos fatores ambientais na predisposição à AR. Os mecanismos ainda não são plenamente conhecidos; entretanto, a hipótese mais aceita é a de que tais fatores, especialmente o tabagismo, levem a uma modificação de enzimas nas proteínas próprias, com destaque para o processo de citrulinação, que favorece uma falha no reconhecimento por parte do sistema imune de células próprias (ABBAS et al., 2015; DEUS et al., 2015; GARRIDO et al.; 2015).

### **Patogenia da Artrite Reumatoide**

A resposta autoimune que irá, posteriormente, desencadear a Artrite Reumatoide (AR), é induzida por um processo denominado citrulinação, em que proteínas do próprio corpo têm seus resíduos de arginina carregados positivamente convertidos em citrulina polar neutra, pela ação da enzima dependente de cálcio PAD, secretada por granulócitos ou macrófagos. A citrulinação pode ser diretamente desencadeada por fatores genéticos, modificações epigenéticas, tabagismo ou algumas infecções virais e bacterianas específicas e, neste caso, não é necessário que se tenha um processo inflamatório prévio. Entretanto, a citrulinação também pode ser indiretamente desencadeada por fatores como: injúria sinovial e hiperplasia de células da articulação e infecções. Dessa forma, tais fatores promoveriam uma inflamação, e o próprio ambiente inflamatório poderia ter como resultante a conversão de resíduos de arginina em citrulina (ABBAS et al., 2015; GOELDNER et al., 2011; GUO et al., 2019; ROITT et al., 2011).

As proteínas que tiveram seus resíduos convertidos passam a ser chamadas de peptídeos citrulinados cíclicos (CCP). Os CCP então passarão a ser reconhecidos como antígenos a serem combatidos, e, portanto, serão processados pelas células apresentadoras de antígeno (APC), e um fragmento destes peptídeos será exposto na membrana destas APC's via MHC. Após este contato, a APC irá secretar citocinas e quimiocinas que auxiliam no seu rolamento celular, para que ela possa chegar até um órgão linfóide secundário, como um linfonodo. Ao chegar ao linfonodo, a APC irá apresentar este antígeno a um LTCD<sub>4</sub> que se encontra na região extra folicular, ativando-o devidamente. Este LTCD<sub>4</sub>, agora ativo, é estimulado pelas citocinas secretadas pela APC, a se diferenciar no subtipo adequado à resposta; no caso da AR, os subtipos predominantes são Th<sub>1</sub> e Th<sub>17</sub>. Ainda na região extra folicular, o Th<sub>1</sub> e o Th<sub>17</sub> formados interagem seu TCR com o MHC II do LB, e ambos – tanto os LT quanto os LB – se dirigem à região folicular, no centro germinativo; Th<sub>1</sub> e Th<sub>17</sub> agora serão chamados de LT's foliculares (Tfh) (ABBAS et al., 2015; ROITT et al., 2011).

Já no centro germinativo, os LB ativos irão se proliferar, coestimular os Tfh, trocar isotipo e se diferenciar em plasmócitos, que são células produtoras de anticorpos. Alguns destes anticorpos produzidos serão direcionados ao ataque dos peptídeos citrulinados cíclicos, e, por isso, serão conhecidos como Anti-CCP. Outros, do tipo IgM e IgG, poderão formar imunocomplexos que causarão diversos prejuízos ao indivíduo, os quais serão melhor abordados posteriormente. As células T que foram destinadas ao centro germinativo (e, portanto, mantiveram-se Th<sub>1</sub> e Th<sub>17</sub>), os plasmócitos e os anticorpos produzidos serão direcionados ao local da articulação que contém os CCP. As citocinas IL-1 e IL-6 produzidas pelas APC's no momento de estimular a diferenciação dos LTCD<sub>4</sub>, bem como a citocina TNF produzida pelo Th<sub>1</sub>, e a IL-17 produzida pelo Th<sub>17</sub>, irão aumentar a permeabilidade vascular e a expressão de moléculas de adesão do endotélio, auxiliando na migração das células de defesa ao local das articulações. Além disso, os macrófagos são responsáveis por secretar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que contribui com a angiogênese próxima ao local das articulações, facilitando a chegada das células do sistema imune. Vale ressaltar que a resposta imunológica contra autoantígenos pode existir muitos anos antes da doença alcançar as articulações e, conseqüentemente, desencadear a AR (ABBAS et al., 2015; GUO et al., 2019; ROITT et al., 2011).



Os macrófagos presentes na área articular, devido ao ambiente inflamatório, irão secretar as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, que irão estimular os sinoviócitos do tipo B, semelhantes a fibroblastos, a se tornarem ativos e se proliferarem, o que acarretará diversas consequências ao indivíduo. Estes sinoviócitos ativos irão aumentar a expressão da citocina ativadora de osteoclastos, a RANKL, que é, na realidade, um ligante para a RANK, sendo este último um receptor – da família do receptor de TNF – expresso nas células precursoras de osteoclastos. O RANKL se liga à RANK e isso estimula a diferenciação das células precursoras em osteoclastos; além disso, as citocinas secretadas pelos macrófagos aumentam a atividade osteoclástica, resultando na degradação óssea do local (ABBAS et al., 2015; GUO et al., 2019).

Outra função dos sinoviócitos ativos é a de secretar proteases, como a collagenase, que irão mediar a destruição das cartilagens, dos ligamentos e dos tendões das articulações. Ao sofrerem ação destas proteases, as cartilagens passam, também, a liberar proteases, o que aumenta ainda mais a intensidade do processo de destruição. Além disso, os sinoviócitos ativos têm a capacidade de migrar de uma articulação para outra: por exemplo, migrar da articulação metacarpofalângica direita para a esquerda; é por isso que classificamos a AR como uma doença autoimune simétrica (ABBAS et al., 2015; GUO et al., 2019).

4030

No líquido sinovial, aproximadamente 50% de todas as células encontradas são LTCD<sub>4</sub>, sendo os subtipos Th<sub>1</sub> e Th<sub>17</sub> os mais presentes. A citocina IL-17, secretada pelo Th<sub>17</sub>, tem como função ativar ainda mais os macrófagos, que, por sua vez, irão produzir mais citocinas, retroalimentando o processo inflamatório. Além disso, esta citocina faz com que os sinoviócitos do tipo B se proliferem ainda mais. Outra função das células T presentes na sinóvia é de aumentar a expressão da RANKL, o que incrementa consideravelmente a atividade osteoclástica. Há, ainda, uma quantidade considerável de neutrófilos no líquido sinovial que contribuem para a degradação dos ossos e das cartilagens. Estas células produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) e proteases, responsáveis por causar esta lesão tecidual (ABBAS et al., 2015; GUO et al., 2019; ROITT et al., 2011).

Por fim, cerca de 5% das células encontradas na sinóvia são plasmócitos, responsáveis por produzir anticorpos. Os anticorpos do tipo IgM produzidos podem reagir com a região Fc de outros anticorpos, os IgG, e isso irá ocasionar a formação de imunocomplexos, conhecidos como fatores reumatóides. Estes imunocomplexos podem acarretar diversos prejuízos ao indivíduo, como por exemplo as vasculites, que podem evoluir para necrose e,

posteriormente, para a formação de nódulos reumatoides; esta sintomatologia será melhor abordada no tópico de “Apresentações Clínicas” (ABBAS et al., 2015; GOELDNER et al., 2011; GUO et al., 2019; ROITT et al., 2011).

### **Apresentações Clínicas**

A sintomatologia da AR é variada e inespecífica, e para o diagnóstico frequentemente são necessários elementos clínicos e laboratoriais. Seu tratamento inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. É importante ressaltar que quanto mais precocemente a doença for diagnosticada, e, conseqüentemente, tratada, melhor é o prognóstico do paciente, o que evidencia a importância da correta interpretação dos sintomas (GOELDNER et al., 2011).

Um sintoma muito comum da AR é a rigidez articular duradoura. Ela ocorre principalmente após longos períodos de repouso, como logo após acordar de manhã. A rigidez pode ser explicada pela erosão da superfície articular - superfícies saudáveis, cartilaginosas e lisas permitem o movimento da articulação com uma facilidade muito maior. Em doenças erosivas, como a AR, essa superfície articular fica irregular, o que dificulta o movimento. Além disso, a deposição de fibrina e de colágeno na superfície articular, característica de doenças inflamatórias crônicas como a AR, também contribui para a perda de mobilidade. (VELLOSO, 2005).

Outro sintoma comum da AR é a artrite simétrica e difusa. Pelo fato de a AR ser uma doença autoimune, e, portanto, sistêmica, ela acomete várias articulações do corpo simultaneamente. Na grande maioria dos casos, o comprometimento articular é simétrico, atingindo o corpo de forma bilateral.

As manifestações da doença podem ser explicadas pelo aumento da formação e da deposição de complexos antígeno-anticorpo nas articulações e nos tecidos adjacentes. Essas estruturas, chamadas de imunocomplexos, são produzidas fisiologicamente na resposta imunológica de qualquer indivíduo saudável, mas no caso de doenças autoimunes como a AR, essas estruturas são formadas em excesso. No caso da AR, os imunocomplexos vão estar aumentados, devido a um aumento da produção de autoanticorpos chamados de Fator Reumatoide (FR) e anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). Esses anticorpos se ligam a moléculas autógenas, ou seja, que o próprio indivíduo produz e expressa, fazendo com que os imunocomplexos se formem com antígeno e anticorpo próprios do indivíduo. Esse

aspecto origina um problema: os imunocomplexos já possuem a conhecida função de induzir a ativação do sistema complemento, causando lesão e destruição celular. Porém, quando estes se depositam nos tecidos saudáveis, levam à destruição deles, acarretando em importante perda funcional, processo chamado de hipersensibilidade do tipo 3 (ALARCON, ANDRADE, 2007; GOELDNER et al., 2011).

Esse mecanismo de hipersensibilidade também é responsável pela formação de nódulos reumatoides. Tais nódulos são gerados devido à deposição de imunocomplexos nas paredes de vasos próximos às articulações. Essa deposição leva à destruição de células endoteliais, causando uma vasculite. Essa destruição celular culmina em necrose e, conseqüentemente, na proliferação de fibroblastos e na deposição de colágeno, originando os nódulos (DINIZ et al., 2011; GOELDNER et al., 2011).

Leucocitose, trombocitose e anemia também são frequentemente observados. A leucocitose pode ser explicada devido ao fato de que a AR é uma doença inflamatória crônica. Já foi observado que em doenças crônicas, há um aumento significativo da produção de leucócitos, devido à inflamação persistente. A trombocitose é causada pela anemia secundária à doença, presente em cerca de 65% dos casos de AR; a anemia leva à uma hiperestimulação da medula óssea, desencadeando, assim, maior produção de plaquetas. A anemia, por sua vez, tem sua causa em um distúrbio da metabolização do ferro, causado pela doença - é chamada de anemia de doença crônica - (CANCADO, CHIATTONE, 2002; SOUZA et al., 2003).

## Diagnóstico

**Exames físicos:** Os principais sintomas apresentados por pacientes com AR são de natureza física - sinais do comprometimento articular -. Sintomas como rigidez matinal duradoura, artrite em mais de duas articulações simultâneas e artrites simétricas são clássicos da AR (*American College of Rheumatology*).

**Exames laboratoriais:** Aliados ao exame físico, podem contribuir para o diagnóstico da AR, recebendo destaque o Fator Reumatóide (FR) e o anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP. O Fator Reumatóide (FR) é um anticorpo IgM que age na porção Fc da imunoglobulina IgG, que, por sua vez, também é um anticorpo. Em pacientes com a doença, o FR vai estar aumentado, o que incrementa a taxa de formação de imunocomplexos que se depositam nas membranas sinoviais das articulações e que causam danos teciduais. O FR

tem sido usado há décadas para o diagnóstico de artrite reumatoide, porém ele é pouco específico para a doença, sendo encontrado também em níveis anormais em doenças como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Hepatite Crônica, Síndrome de Sjogren e até mesmo em algumas doenças infecciosas, como malária e leishmaniose visceral. Justamente por essa falta de especificidade, também se dosa o anti-CCP, que é um auto anticorpo que se liga nos peptídeos e nas proteínas que foram citrulinados, ou seja, que possuem resíduos de citrulina em suas moléculas. O processo de citrulinação acontece em situações de inflamação crônica. O anti-CCP é um marcador que tem maior especificidade (97,7%) que o FR (78,8%), mas possui uma sensibilidade reduzida (68%) em comparação com ele (91%), evidenciando a importância de dosar ambos (ALARCON, ANDRADE, 2007; SILVA et al. 2006).

Outras alterações menos específicas da AR também podem estar presentes. Marcadores inflamatórios, como PCR e VHS, além de leucocitose, trombocitose e anemia são exemplos (ROSA NETO, CARVALHO, 2009).

**Exames de imagem:** Atualmente, o melhor exame de imagem disponível para o diagnóstico da AR é a ressonância magnética, que permite a avaliação de todas as estruturas que a doença acomete: partes moles, ossos e cartilagens. Além disso, esse exame é o único que consegue detectar as erosões ósseas precocemente, o que melhora muito o prognóstico do paciente. A radiografia convencional, por ser um exame barato e acessível, ainda é muito utilizada para a AR; todavia, ela não é um exame sensível o suficiente para evidenciar alterações iniciais da doença (MOTA et al., 2012).

## Tratamento

Avanços nos estudos e no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença caminham em direção a tratamentos mais efetivos para a AR, que melhorem o controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes (PASSOS, 2016).

Os tratamentos disponíveis podem ser subdivididos em não farmacológicos e farmacológicos. Entre os não farmacológicos estão: a prática de exercícios suaves e programados, de baixo impacto e com fortalecimento muscular, o uso de compressas quentes e a imobilização temporária, o que pode trazer alívio em articulações muito inflamadas. O sono tranquilo tem função reparadora, e a tensão emocional pode ser fator de piora da doença. Além disso, devido ao risco de aterogênese relacionada a doenças crônicas, é de suma importância a manutenção de um estilo de vida saudável (PASSOS, 2016).

Acerca dos tratamentos farmacológicos, eles podem ser empregados para aliviar os sintomas ou para modificar o curso da doença. Entre os sintomáticos, recebem destaque os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e os corticoesteroides, sendo estes últimos mais eficazes contra a inflamação aguda, mas apresentando mais efeitos colaterais a longo prazo (MOTA et al., 2012).

Já as Drogas Modificadoras da Doença (do inglês, DMARD – *disease modifying anti-rheumatic drugs*) atuam diretamente sobre as células do sistema imune, se impregnando nos tecidos. Dentre elas, recebe destaque o Metotrexato (MTX), considerada a primeira escolha; tal medicamento mimetiza o ácido fólico, competindo pelo seu sítio de ligação, e sua ação consiste em inibir a síntese de DNA e RNA. Assim, ocorre o acúmulo de adenosina que, em excesso, se liga ao receptor A<sub>2</sub>A nas células endoteliais, inibindo apoptose, quimiotaxia de neutrófilos e liberação de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12, IL-6, expressando, desta forma, a sua atividade anti-inflamatória (LIMA, 2015; PASSOS, 2016).

### Novas opções terapêuticas

O fator de necrose tumoral (TNF), conhecido por sua ação pró-inflamatória, tem sido amplamente estudado; o seu bloqueio poderia resultar em potente ação anti-inflamatória. Outros medicamentos passíveis de utilização são o Abatacepte e o Rituximabe (MOTA et al., 2012; PASSOS, 2016).

### CONCLUSÃO

A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune de prevalência significativa e de caráter agressivo, culminando em prejuízos funcionais, sociais e econômicos, afetando não somente ao indivíduo, mas o sistema de saúde como um todo, especialmente em países que adotam um sistema de saúde universal (LAURINDO et al., 2004).

Dito disso, é fundamental diagnosticar precocemente a AR, possibilitando iniciar o tratamento da doença em fase oportuna, otimizando o controle dela e, em alguns casos, induzindo a remissão dos sintomas. Para o diagnóstico, frequentemente se faz necessário associar a clínica do paciente aos marcadores laboratoriais característicos da doença (GOELDNER et al., 2011; (LAURINDO et al., 2004).

A Artrite Reumatoide não tem cura e o seu tratamento é complexo e contínuo. Atualmente, a realização de atividade moderada e de baixa intensidade, associada à

medicação, como o uso de anti-inflamatórios e das chamadas drogas modificadoras do curso da doença, representa a melhor forma de tratamento disponível. Entretanto, estudos recentes vêm levantando novas abordagens terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos portadores de AR (GOELDNER et al., 2011).

Ainda assim, são necessários novos estudos que permitam uma maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença, visando aumentar as opções terapêuticas para o seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv.. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ALARCON, Renata Trigueirinho; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 180-187, June 2007. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042007000300007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042007000300007&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/So482-50042007000300007>.

American College of Rheumatology. Rheumatoid Arthritis. Available on <<https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>>. Access on 01 July 2019.

4035

CANCADO, Rodolfo D.; CHIATTONE, Carlos S. Anemia de Doença Crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 127-136, Apr. 2002. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842002000200009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000200009&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842002000200009>.

CASTRO-SANTOS, Patricia; DIAZ-PENA, Roberto. Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 171-177, Apr. 2016. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042016000200171&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042016000200171&lng=en&nrm=iso)>. access on 28 June 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2015.10.004>.

CONCEIÇÃO, JS et. al. Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reumatoide: revisão de literatura. **Arq. Ciênc. Saúde**. 2015, jan-mar; 22(1) 14-20.

COSTA, JO et. al. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cad. Saúde Pública**. Fev 2014, 30 (2).

DELGADO-VEGA, Angélica María et al. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? *Biomédica*, Bogotá, v. 26, n. 4, p. 562-584, Dec. 2006. Available from <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So120-41572006000400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So120-41572006000400011&lng=en&nrm=iso)>. access on 30 June 2019.

DEUS, Ramão Souza de et al. Caracterização de pacientes com artrite reumatoide quanto a fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato Grosso do Sul. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 493-500, Dec. 2015. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042015000600493&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042015000600493&lng=en&nrm=iso)>. access on 28 June 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.02.001>.

DINIZ, Michelle dos Santos et al. Nódulos reumatoides: avaliação comparativa da resposta terapêutica com triancinolona e fluoruracil intralesional. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 1236-1238, Dec. 2011. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So365-05962011000600035&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So365-05962011000600035&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000600035>.

GARRIDO et al. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol*, La Habana , v. 17, n. 3, p. 200-207, dic. 2015. Disponible en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962015000400006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000400006&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 27 jun. 2019.

GOELDNER I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama RR. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 5, p. 495-503, Outubro 2011. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v47n5/v47n5a02.pdf>. 4036

GUO, Qiang Guo et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Pathogenesis of RA*, Nature, 27 abr. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41413-018-0016-9>. Acesso em: 27 jun. 2019.

LAURINDO IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 June 30] ; 44( 6 ): 435-442. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042004000600007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042004000600007&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042004000600007>.

LIMA, Mikhael Haruo Papel do receptor de adenosina A<sub>2</sub>A (A<sub>2</sub>AR) no controle da resposta inflamatória durante a infecção experimental por *Leishmania infantum*. Ribeirão Preto, 2015. 91p.; Il.

MOTA, Licia Maria Henrique da et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 152-174, Apr. 2012. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042012000200002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042012000200002&lng=en&nrm=iso)>. access on 30 June 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000200002>.



NAGAVOSHI, BA et. al. Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** Rio de Janeiro, 2018; 21(1): 45-54.

PASSOS, Luiz Fernando de Souza. Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas. **Organização Pan Americana de Saúde**, Brasília, DF, setembro 2016. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=1543-artrite-reumatoide-novas-opcoes-terapeuticas-3&category\\_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1543-artrite-reumatoide-novas-opcoes-terapeuticas-3&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965). Acesso em: 26 jun. 2019.

ROITT, Ivan M. e DELVES, Peter J. **Fundamentos de imunologia**. Tradução. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2011.

ROSA NETO, Nilton Salles; CARVALHO, Jozélio Freire de. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 413-430, Aug. 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042009000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042009000400008&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/So482-50042009000400008>.

SILVA, Aldifran Ferreira da et al. Valor diagnóstico do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 174-180, June 2006. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So482-50042006000300003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042006000300003&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/So482-50042006000300003>.

4037

SOUZA, Ricardo A. S. et al. Observação de anemia hemolítica auto-imune em artrite reumatóide. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 25, n. 4, p. 247-249, 2003. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842003000400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000400011&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842003000400011>.

VELLOSO, Gustavo. Rigidez Articular. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, vol. 03, n. 01, p. 141-144, 2005. Disponível em <<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/550>>. Acesso em 29 jun. 2019.