

FATORES DE RISCO CORRELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RISK FACTORS RELATED TO THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Brenno Norões da Silva¹ Laysa Maria Lacerda Oliveira Nascimento² Mateus Duarte Dumont de Matos³ João Henrique Menezes Fernandes⁴ João Emanuel Braga Amaro Vieira⁵ Davi Alves Ferreira⁶ Júlia Aparecida Pereira Gomes⁷

RESUMO: **Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e autoimune que acomete as articulações, podendo apresentar vários mecanismos patogênicos geralmente associados a fatores genéticos e ambientais. Por comprometer a integridade tecidual das articulações, a AR é uma doença debilitante, cuja evolução impacta negativamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. **Objetivo:** O presente estudo objetiva discutir a correlação dos fatores de risco predisponentes com o desenvolvimento da AR, de acordo com a literatura. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa a partir de artigos publicados entre janeiro de 2018 e junho de 2023 disponibilizados na íntegra. O levantamento das publicações ocorreu a partir das bases de dados Scielo, PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando o arranjo de descritores “rheumatoid arthritis” AND “risk factors”. **Resultados:** Os artigos encontrados foram submetidos à leitura minuciosa e completa para que fossem definidos, com maior eficiência, os trabalhos que atendiam a todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Demonstrou-se que fatores genéticos, obesidade e tabagismo são condições agravantes no desenvolvimento da AR. **Considerações finais:** a compreensão dos fatores de risco é um dos meios que possibilita o desenvolvimento de ações de promoção à saúde e o planejamento estratégico na prevenção da doença.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Predisponentes. Correlação. Fatores de Risco.

Área Temática: Medicina.

¹Universidade Federal do Cariri Barbalha, Ceará; Universidade Federal do Cariri Barbalha, Ceará.

² Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

³ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁴ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁵Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁶ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁷ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

ABSTRACT: Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory and autoimmune disease that affects the joints and may present several pathogenic mechanisms generally associated with genetic and environmental factors. By compromising the tissue integrity of the joints, RA is a debilitating disease, the evolution of which negatively impacts the quality of life of affected individuals. Objective: The present study aims to discuss the correlation of predisposing risk factors with the development of RA, according to the literature. Methodology: This is an integrative review based on articles published between January 2018 and June 2023, made available in full. The publications were collected from the Scielo, PubMed, Scopus and Virtual Health Library databases, using the descriptor arrangement “rheumatoid arthritis” AND “risk factors”. Results: The articles found were subjected to a thorough and complete reading so that the works that met all the pre-established inclusion criteria could be defined more efficiently. It has been demonstrated that genetic factors, obesity and smoking are aggravating conditions in the development of RA. Final considerations: understanding risk factors is one of the means that enables the development of health promotion actions and strategic planning in disease prevention.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Predisposing. Correlation. Risk factors.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é definida como uma doença crônica inflamatória e autoimune do tecido sinovial das articulações que afeta cerca de 1% da população adulta mundial. A etiologia da AR engloba vários mecanismos patogênicos, alguns amplamente descritos na literatura, como fatores genéticos e ambientais. No entanto, uma parcela significativa dos elementos envolvidos na sua etiogênese permanece obscura (Goeldner *et al.*, 2011). A longo prazo, o processo inflamatório autoimune compromete a integridade dos tecidos de múltiplas articulações e manifesta-se clinicamente, sobretudo, com dores e deformidades articulares. Com efeito, a evolução da doença impacta negativamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Entretanto, apesar do alto risco de incapacidade, o desenvolvimento e a progressão da AR pode ser retardado ou interrompido por meio de diagnóstico precoce e terapia adequada (Goeldner *et al.*, 2011; Gravallesse e firestein, 2023).

Nesse contexto, a compreensão dos fatores de riscos mais sujeitos a causar a AR é de grande importância para orientar ações em saúde voltadas à prevenção e ao manejo adequado dessa patologia. Pode-se citar como alguns fatores de risco clássicos: a obesidade, o tabagismo, estresse crônico e fatores genéticos (Sapart *et al.*, 2022). Além disso, o papel dos riscos ambientais

foi evidenciado em estudos de prevalência global, com maior prevalência em países industrializados, o que pode ser explicado também por fatores genéticos, demografia diferenciada e subnotificação em outras partes do mundo (Finckh *et al.*, 2022).

Ademais, novos fatores de risco estão sendo pesquisados, dado a rapidez com surgem evidências mais robustas sobre o tema. A DPI (Doença Pulmonar Intersticial), por exemplo, está associada a um maior risco de AR segundo pesquisas recentes, com a prevalência relatada associada à AR entre 20 e 50% (Tekaya *et al.*, 2022).

relevantes e aplicáveis às ações de promoção e prevenção em saúde.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura alinhada às diretrizes de metodologia do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca e seleção de artigos aconteceu no período de maio a junho de 2023 por três revisores de maneira independente. Ocorreu a procura, na via digital, por artigos disponibilizados em periódicos indexados via seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde. Assim, utilizou-se o seguinte arranjo de descritores na pesquisa: “rheumatoid arthritis” AND “risk factors”.

167

Foram definidos como critérios de inclusão: (1) artigos originais, revisões teóricas e relatos de caso acerca da pauta determinada; (2) livre acesso aos estudos com a disponibilização desses na íntegra; (3) publicação entre janeiro de 2018 e junho de 2023; (4) produções em português; inglês ou espanhol; (5) abordagem de discussões que abrangem o objetivo do trabalho atual.

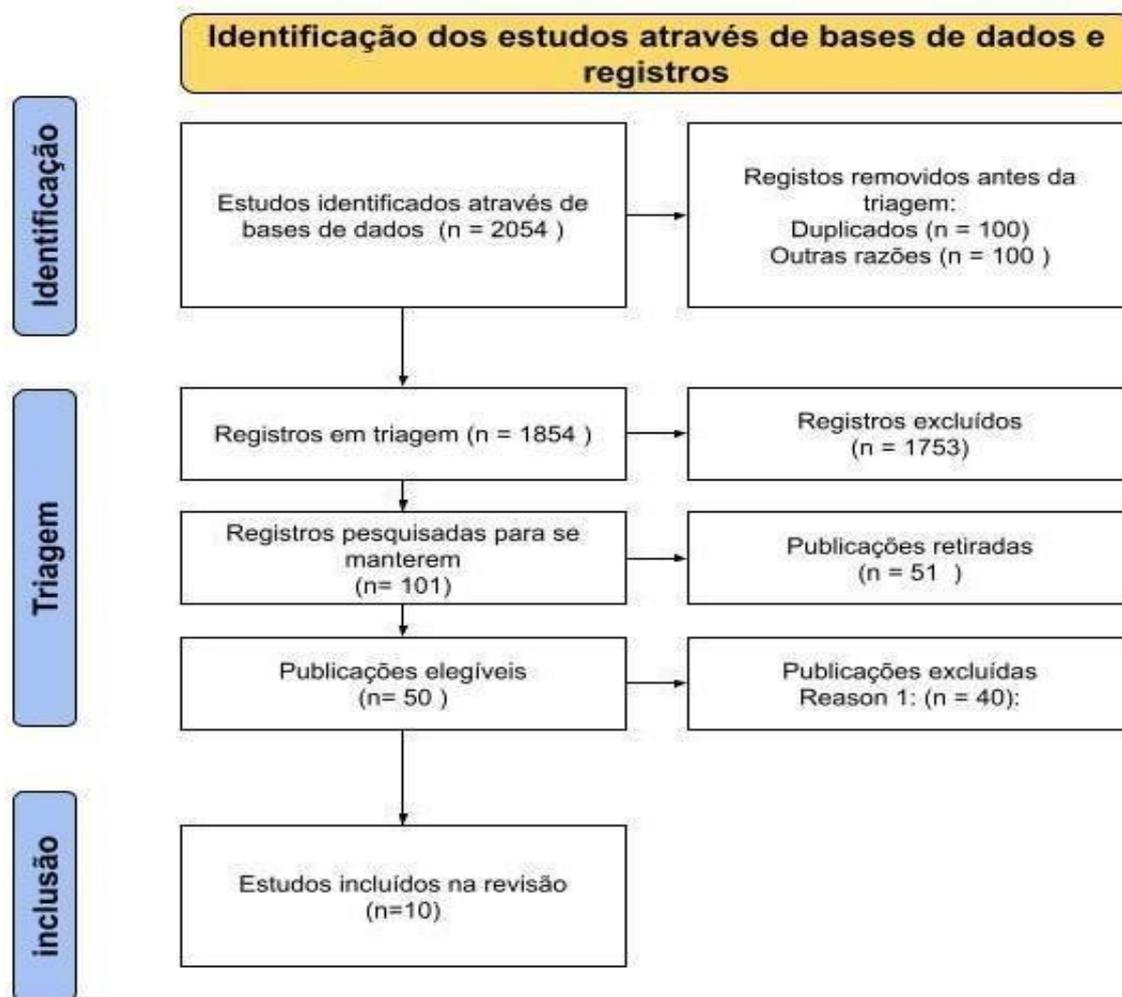
Aplicados esses critérios na pesquisa nos bancos de dados, os artigos encontrados foram submetidos a leitura minuciosa e completa para que fossem definidos, com maior eficiência, os trabalhos que atendiam a todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em princípio, durante a busca inicial nos bancos de dados foram encontrados 2054 artigos. Com a aplicação de filtros e determinação dos artigos com a abordagem desejada da temática,

foram selecionados 50 artigos, dentre os quais 10 satisfaziam todos os critérios de inclusão e apresentavam grande contribuição no desenvolvimento do tópico escolhido.

Figura 1- Fluxograma baseado nas recomendações PRISMA para a elaboração da revisão.



Fonte: Os autores (2023)

Além disso, elaborou-se, mediante tabela, o quadro-resumo dos conteúdos e das particularidades encontrados nos artigos selecionados a fim de que se proporcionasse maior compreensão do que fora pesquisado e maior aprofundamento na construção dos resulta

Tabela 1. Quadro-resumo voltado aos artigos encontrados para a realização da revisão

Autor e ano	País	Amostra	Resultados
Scherer, Häüpl e Burmester (2020)	Holanda	Revisão de artigos originais voltados ao entendimento das <u>características</u> e imunopatológicas da AR.	Identificou-se os fatores imunitários e vias de sinalização que iniciam a AR, com forte correlação ao tabagismo.
Galita, Grzegorz <i>et al.</i> (2023)	Polônia	100 indivíduos poloneses com AR	Demonstrou-se a correlação de polimorfismos na codificação de proteínas DDR com a etiogênese da AR.
Zhang, Harrison G <i>et al.</i> (2023)	Reino Unido	Estudou-se o fenótipo da AR associado à características genéticas de 316.166 indivíduos do UK Biobank	Determinou-se fenótipos com estruturas genéticas vinculadas aAR e seus desdobramentos.
Croia, Cristina <i>et al.</i> (2019)	Itália	Reunião das descobertas mais recentes acerca dos <u>mecanismo epigenéticos</u> da AR.	Demonstrou-se os impactos de fatores ambientais e genéticos no desenvolvimento de AR.
Yu, Xing-Hao <i>et al.</i> (2022)	China	Dados de vasta escala obtido no banco de dados genéticos Biobank.	Determinou-se os impactos do escore de risco poligênico no desenvolvimento de AR.
Basile, Maria Sofia <i>et al.</i> (2021)	Itália	Revisão de estudos que associam o declínio cognitivo na AR à sua fisiopatologia.	Notaram-se os mecanismos patogênicos moleculares frente ao declínio cognitivo em pacientes com AR
Sánchez-Campamà, Júlia <i>et al.</i> (2020)	Espanha	69.535 controle e 13.920 casos em uma amostra da população da Catalunha, Espanha.	Validou-se a associação entre o tabagismo e o desenvolvimento de AR em população espanhola.

Baker, Joshua F <i>et al.</i> (2018)	Estados Unidos	25.220 do Banco de Dados Nacional de AR dos EUA	Demonstrou-se os impactos da obesidade em face do desenvolvimento de AR e desdobramentos agravantes.
Sultan, Alyshah Abdul <i>et al.</i> (2019)	Reino Unido	22.677 casos de AR, pareados com 90.013 controles	Avaliou-se como o uso de antibióticos impacta o desenvolvimento de AR, com maior risco associado ao uso.
Gravallese e Firestein (2023)	Estados Unidos	Revisão de artigos recentes que abordaram a correlação de fatores genéticos e ambientais na deflagração da AR.	Elucidou-se como os fatores genéticos e ambientais interagem no surgimento de AR

Fonte: Os autores (2023)

170

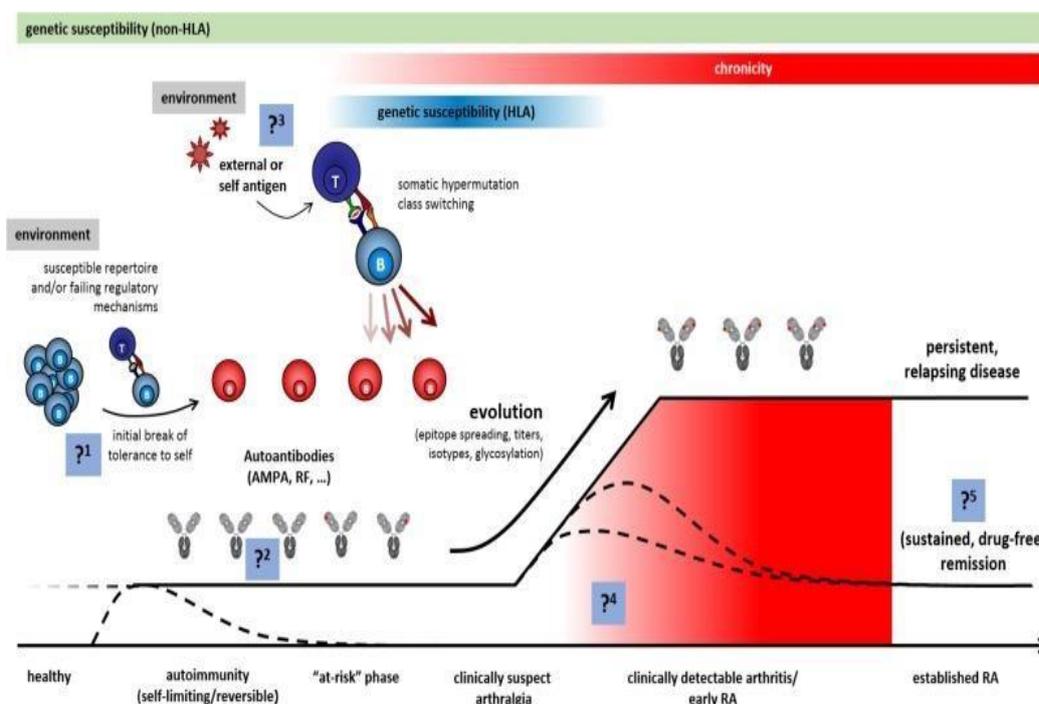
Aplicados esses critérios na pesquisa nos bancos de dados, os artigos encontrados foram submetidos a leitura minuciosa e completa para que fossem definidos, com maior eficiência, os trabalhos que atendiam a todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Demonstra-se, de fato, que os fatores genéticos são predisponentes e atuantes no desenvolvimento de artrite reumatoide em conjunto a influências ambientais, ou seja, demonstra-se que aqueles com carga genética predisponente e hábitos desfavoráveis estão sujeitos a um maior risco de deflagração de AR do que aqueles que apresentam genética favorável e boas práticas de rotina. Basile *et al.* (2020) e Scherer, Häüpl e Burmester (2020) elucidam que os fatores reumatóides, os anticorpos contra proteínas modificadas após a tradução e a disposição à migração e superpopulação de linfócitos T e B no líquido sinovial são determinantes no curso da AR e possuem causalidade no sistema imune inato e na imunidade adaptativa, os quais têm sua estruturação dependente de diversos componentes gênicos, além de características ambientais.

, transdução de sinal e de grande importância para a manutenção da integridade geral do DNA, está intrinsecamente vinculada à suscetibilidade de AR quando essa apresenta anomalias. Isso foi corroborado pela evidência dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) NHEJ/HR, que estão associados a perda do reparo de danos do DNA, à maturação deficitária de linfócitos e à perda de tolerância imune.

Nesse viés, é estabelecido que o maior risco genético conhecido para a artrite reumatoide é advindo do antígeno leucocitário humano em uma região de epítipo compartilhado codificador de diversas proteínas, sendo mais especificamente determinado O HLA- DR, particularmente pelo locus HLA-DRB1. Afora isso, vale ressaltar o envolvimento de genes não HLA para a suscetibilidade da condição em pauta, a saber de polimorfismos em regiões produtoras de citocinas, notadamente a interleucina-1B. É importante dissertar que o avanço no conhecimento do impacto de conformações gênicas, vias de sinalização e estruturação do sistema imune são fundamentais na elucidação de novas abordagens terapêuticas da AR e também de outras patologias de etiologia autoimune. (Croia *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2023).

Figura 2- Esquema dos fatores envolvidos na patogênese da AR pela produção de autoanticorpos.



Fonte: SCHERER *et al.* (2020)

Hábitos de vida são destacados como moduladores da deflagração da artrite reumatóide. Yu *et al.*, (2022) salientam que a dieta rica em consumo de carboidratos, ingestão excessiva de carne vermelha, abuso de sódio e déficit de nutrientes impactam a incidência de AR e seu prognóstico, ainda que não haja efetiva comprovação de que a dieta saudável reduz a recorrência de AR. Outro ponto, é o destaque ao efeito protetor do consumo moderado de álcool frente a AR, podendo interrompê-la e até retardada, de modo que, pelas outras enfermidades vinculadas ao uso de bebidas alcoólicas, tal hábito não deve ser endossado.

O tabagismo é destacado como um dos grandes fatores de risco ambiental ligado ao desenvolvimento de AR, com risco de 30% para fumantes e 20% para ex-fumantes em face daqueles que nunca fumaram. Isso porque há o envolvimento de variados e complexos mecanismos a partir do uso de tabaco, a saber das reações de citrulinização em proteínas pulmonares, as quais predisõem à maior formação de autoanticorpos capazes de perpassar ferramentas de autotolerância, além do estresse oxidativo com maior formação de radicais livres. Cabe citar que se tem postulado que o tabagismo tem repercussões mais intensas em homens do que em mulheres no tange à predisposição à AR. (Sánchez *et al.*, 2020). A obesidade e o excesso corpóreo de tecido adiposo contribuem para a deflagração de AR e piora do prognóstico da condição em virtude do excesso de citocinas inflamatórias circulantes, com a presença de estado pró-inflamatório contínuo, havendo a predominância de adiponectinas. (Baker *et al.*, 2018)

172

Com a necessidade da expansão de investigações, Sultan *et al.* (2019) descrevem, com base em um estudo de caso e controle, o maior risco de AR em indivíduos que fizeram uso de antibióticos, com mais intensidade da classe de bactericidas, com 45% maior chance de desenvolvimento de AR do que em pacientes que não fizeram uso desses fármacos.

CONCLUSÃO

De acordo com as análises descritas, fica notória a importância do estudo de fatores predisponentes a artrite reumatoide, uma vez que através de um diagnóstico precoce e com tratamento adequado é possível retardar a progressão da doença. Entende-se, pois, que fatores genéticos, obesidade e tabagismo são condições agravantes no desenvolvimento da AR.

Apesar de a ingestão de alimentos ricos em carboidratos, sódio e excesso de consumo de carne vermelha, além de déficit de nutrientes, influenciarem negativamente na progressão da

AR, ainda não há comprovação de que uma dieta balanceada reduza a sua incidência.

Diante disso, a fim de minimizar os impactos advindos dessa patologia, denota-se que a compreensão dos fatores de risco é um dos meios que possibilita o desenvolvimento de ações em saúde e planejamento estratégico no enfrentamento à doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKER, JF *et al.* Obesidade, perda de peso e progressão da incapacidade na artrite reumatóide.

Tratamento e pesquisa de artrite, v. 70, n. 12, pág. 1740–1747, 2018.

BEN TEKAYA, A. *et al.* Fatores de risco para doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatóide: um estudo retrospectivo. **Medicina respiratória multidisciplinar**, v. 17, 2022.

CROIA, C. *et al.* Um ano em revisão 2019: patogênese da artrite reumatóide. **Reumatologia clínica e experimental**, v. 37, n. 3, pág. 347–357, 2019.

FINCKH, A. *et al.* Epidemiologia global da artrite reumatoide. **Críticas da natureza. Reumatologia**, 2022.

GALITA, G. *et al.* Polimorfismos em genes de reparo de DNA e associação com artrite reumatóide em um estudo piloto em uma população da Europa Central. **Jornal internacional de ciências moleculares**, v. 24, n. 4, 2023. 173

GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatóide: uma visão atual. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 47, n. 5, pág. 495–503, 2011.

GRAVALLESE, E. M.; FIRESTEIN, G. S. Rheumatoid arthritis - common origins, divergent mechanisms. **The New England journal of medicine**, v. 388, n. 6, p. 529–542, 2023.

GRAVALLESE, EM; FIRESTEIN, GS Artrite reumatoide — origens comuns, mecanismos divergentes. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 6, pág. 529–542, 2023.

SÁNCHEZ-CAMPAMÀ, J. *et al.* The association between smoking and the development of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. **Reumatología Clínica (English Edition)**, v. 17, n. 10, p. 566–569, 2020.

SAPART, E. *et al.* Editorial: Fatores de risco para artrite reumatóide e pré-artrite reumatóide.

Fronteiras na medicina, v. 9, 2022.

SCHERER, H. U.; HÄUPL, T.; BURMESTER, G. R. The etiology of rheumatoid arthritis. **Journal of autoimmunity**, v. 110, p. 102400, 2020.

SULTAN, A. A. *et al.* Antibiotic use and the risk of rheumatoid arthritis: a population-based case- control study. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 154, 2019.

YU, X.-H. *et al.* Systematic evaluation of rheumatoid arthritis risk by integrating lifestyle factors and genetic risk scores. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 901223, 2022.

ZHANG, H. G. *et al.* Identifying shared genetic architecture between rheumatoid arthritis and other conditions: a phenome-wide association study with genetic risk scores. **EBioMedicine**, v. 92, p. 104581, 2023