

**CENTRO DE ENSINO SUPERIOR DE JUIZ DE FORA**

**THAÍSA FERREIRA ANDRADE**

**ETIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE:  
revisão bibliográfica**

**Juiz de Fora**

**2018**

## ETIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE: revisão bibliográfica

Tháisa Ferreira Andrade<sup>1</sup>

Silvia Regina Costa Dias<sup>2</sup>

### RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, incurável, crônica, sistêmica, com alto impacto socioeconômico, pois além das despesas, os portadores possuem restrições para desenvolverem atividades por conta das dores, edemas, deformidades o que gera um impacto significativo na qualidade de vida dos mesmos. Ela atinge cerca de até 1% da população, sendo que as mulheres são mais atingidas do que os homens (3:1). Sua etiologia ainda é desconhecida, porém fatores de riscos como genéticos, ambientais, hormonais, e manifestações extra intestinais contribuem para desencadear a resposta inflamatória da AR. O diagnóstico é fundamentado na presença ou ausência de combinações de anormalidades clínicas, laboratoriais e radiológicas. Existem quadros extra articulares, que incluem manifestações cutâneas, oculares, respiratórias, cardíacas, renais, neurológicas, entre outras. O tratamento tem como propósito prevenir, atenuar e controlar os danos articulares, diminuir as dores e edemas, melhorar a capacidade funcional de vida e o mais importante buscar a remissão clínica. Conclui-se que para a etiologia da artrite reumatoide há um longo caminho a ser estudado, pois ainda existem diversas hipóteses, nenhuma confirmada para que possa encontrar um diagnóstico mais provável, um tratamento adequado ou até mesmo a cura dessa patologia.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória. Fatores etiológicos. Autoimunidade.

### 1. INTRODUÇÃO

O termo “artrite reumatoide” (AR) foi empregado pela primeira vez na literatura médica em 1859, pelo médico inglês Alfred Garrod, englobando tanto a poliartrite inflamatória quanto a osteoartrose poliarticular (BATISTA, 2012). Em 1906, Gilbert Alexander Bannatyne, médico escocês, diferenciou os processos patológicos relacionados a AR daqueles que já eram conhecidos de outras patologias reumáticas (BATISTA, 2012). Só em 1976, foi dado o primeiro passo em direção ao descobrimento de onde se situava e que papel desempenhava o componente

---

1 Graduanda do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: carolguedes.95@live.com

2 Orientadora Mestre Professora do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: nathaliamesdes@pucminas.cesjf.br

genético na AR e, só em 1997, Silman e colaboradores confirmaram que a patologia era mais comum em gêmeos monozigóticos (BATISTA, 2012). Desde então, diversos estudos se empenharam a esclarecer sobre essa patologia (BATISTA, 2012).

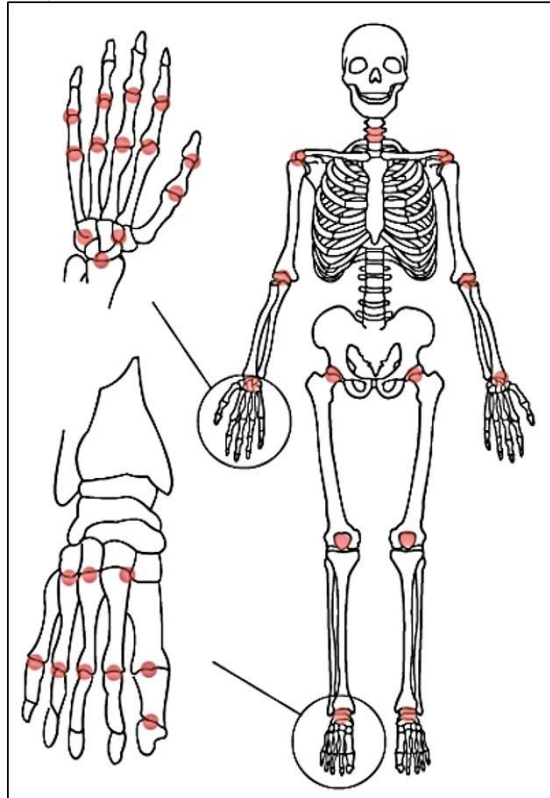
Atualmente, a AR é tratada como uma artropatia de caráter sistêmica e crônica, que se caracteriza pela inflamação da membrana sinovial, causando danos e destruição das cartilagens e tecido ósseo que formam as articulações (MONTEIRO, 2013). As articulações mais afetadas estão mostradas na Figura 1 e incluem aquelas das mãos, punhos, cotovelos, ombros, metatarsofalangeanas, joelhos, tornozelos e coluna cervical (MONTEIRO, 2013). No entanto, manifestações extra articulares são comuns e atingem cerca de 40% dos indivíduos com AR (TURESSON et al., 2002 apud TALBOT, 2011) e, na sua maioria, são encontrados em indivíduos que já possuem o diagnóstico confirmado pelo fator reumatoide positivo (GORDON et al., 1973 apud TALBOT, 2011). Os sintomas podem se desenvolver em dias ou evoluir ao longo de várias semanas ou meses (TALBOT, 2011).

A AR afeta cerca de 1% da população mundial (CAMPOS, et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2004; GOELDNER et al., 2011; MARTINS et al., 2018) e no Brasil, estudos demonstraram que o percentual por pessoas acometidas varia de 0,46 a 2 (OLIVEIRA, 2017). A AR acomete todos os grupos étnicos (MOTA, 2012). Ocorre em ambos os sexos, sendo sua prevalência de duas a três vezes maior nas mulheres, podendo ocorrer em qualquer faixa etária (MEZZARI et al., 2017).

Atualmente, tem surgido inúmeros estudos direcionados a etiologia da AR, que continua uma incógnita (CAMPOS et al., 2016). Vários estudos têm mostrado que a AR, está associada a um antígeno não identificado, mas que é responsável por estimular o processo inflamatório sinovial (CAMPOS et al., 2016). Outros estudos sugerem alguns fatores de risco como possíveis causas para patologia: os fatores genéticos, correlacionados à expressão do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) (CAMPOS et al., 2016); a hereditariedade, a predisposição dos indivíduos é aumentada com parentes de primeiro grau (CASTRO-SANTOS & PEÑA, 2015; MENDES et al., 2016); a susceptibilidade genética, ligada à possibilidade de várias condições poderem ativar genes específicos em indivíduos com a predisposição genética, desencadeando a resposta inflamatória (MARTINS & SANTOS, 2018); e, os fatores ambientais, relacionados a

hábitos e costumes do indivíduo ou ainda a processos infecciosos diversos (BATISTA, 2012). Além destes, os fatores hormonais também estão sendo estudadas como possíveis causas da AR (BARBOSA et al., 2012), assim como as manifestações de doenças autoimunes do intestino (Doença de Crohn e Retocolite ulcerativa) (LANNA et al., 2006).

**Figura 1** – Principais articulações acometidas na artrite reumatoide.



Fonte: Resumo Clínico Artrite Reumatoide, Faculdade de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Telessaúde RS/UFRGS.2016<sup>3</sup>.

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma pesquisa de revisão bibliográfica, realizada entre Agosto e Outubro de 2018, através de busca de artigos científicos, monografias, dissertações e teses publicados em português, entre meados de 1970 até os dias atuais (2018), nas bases de dados do Google Acadêmico (Scholar), da

<sup>3</sup> Disponível em:

[https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos\\_resumos/reumatologia\\_resumo\\_artrite\\_reumatoide\\_TSRS.pdf](https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/reumatologia_resumo_artrite_reumatoide_TSRS.pdf). Acessado em 11 de novembro de 2018, às 15:40h.

Biblioteca Virtual de Saúde (BVS/BIREME), “Scientific Eletronic Libray Online” (SCieLo), Repositório Unb, Biblioteca Digital USP e Biblioteca Digital Unicamp.

Utilizando os descritores “artrite reumatoide”, “doença reumática”, “etiologia da artrite reumatoide”, “causas da artrite reumatoide”, “fatores genéticos”, “fatores ambientais”, “fatores hereditários”. Foram pré-selecionados cerca de 50 artigos, que cumpriam com os requisitos acima listados. Após leitura e pré-análise desses, chegou-se ao número de 29 que apresentavam informações, dados e experiências relevantes ao tema escolhido, com enfoque no estudo das causas da AR no ser humano. Artigos com informações muito específicas ou com temas diferentes daqueles que estudam/discutem a(s) etiologia(s) da doença (ex. tratamentos, vacinas e outros) foram excluídos da busca.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 ARTRITE REUMATOIDE (AR)**

A AR é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, progressiva (OLIVEIRA, 2017) e sem cura, que causa deformidades irreversíveis e dores intensas, além de altas despesas tanto para paciente como para o sistema de saúde pública (MENDES et al., 2016). Na fase inicial da AR as manifestações articulares podem ser reversíveis (MENDES et al., 2016) mas, nos casos crônicos, a agressão do sistema imunológico à membrana sinovial das articulações (sinovite), leva a destruição óssea, cartilaginosa (MARTINS & SANTOS, 2018), lesões tendinosas e ligamentares (MENDES et al., 2016).

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

A figura 2 ilustra as deformações articulares (A) e a formação de nódulos reumatoides (B) decorrentes da inflamação crônica local (GOELDNER et al., 2011). Nas lesões, observa-se um inchaço, rigidez, dor, perda da força muscular e da amplitude do movimento (MEZZARI et al., 2017), derrame intra-muscular (MENDES et al., 2016), gerando uma perda da capacidade funcional do paciente, prejudicando

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

Figura 2 - Deformações articulares nos dedos da mão (A) e a formação de nódulos reumatoides na articulação de cotovelo (B) decorrentes da inflamação local em pacientes com artrite reumatoide crônica.



Fonte: GOELDNER et al., 2011.

Monteiro (2013) destaca que a artrite reumatoide acomete cerca de 0,5% e 1% da população mundial, com predomínio de 3 vezes mais no sexo feminino do que no sexo masculino.

A AR é uma doença que abrange todos os grupos étnicos, em todos países do mundo, sendo América do Norte como um dos mais afetados (CASTRO-SANTOS & DÍAZ-PEÑA, 2015). No Brasil, de acordo com Oliveira (2017), 0,46% a 2% da população é acometidas pela AR e, apesar de afetar todas as idades, é predominante na população com idade entre quarenta e sessenta anos (MARTINS, 2018).

O diagnóstico da AR é realizado por exames laboratoriais, clínicos e radiográficos (GOELDNER et al., 2011). Ainda assim, muitas vezes o diagnóstico é incerto, devido as alterações gradativas da patologia ao longo tempo e, principalmente, da falta de parâmetros laboratoriais clínicos para defini-la (MONTEIRO, 2013).

Os primeiros critérios para classificação da AR foram apresentados em 1956 (MONTEIRO, 2013). A Associação Americana de Reumatismo (ARA), em 1958 aprovou e publicou esses parâmetros (Quadro 1), porém, em seguida, eles foram excluídos, por conterem dezenas de características histológicas não aplicáveis, e, assim, passaram a utilizar estudos epidemiológicos (MONTEIRO, 2013). Só em

1987, um grupo de líderes do Colégio Americano de Reumatologia, integrado à ARA, determinaram critérios que definiram a AR (TALBOT, 2011):

Quadro 1 - Critérios preconizados pelo Colégio Americano de Reumatologia, para definição e diagnóstico da AR.

a) Rigidez matinal - rigidez matinal da articulação ou ao redor dela, durando pelo menos 1 hora antes de ocorrer a melhora máxima;
b) Fator reumatoide sérico;
c) Artrite de mãos - no mínimo uma área articular edemaciada como descrito acima na articulação do punho, MCF ou IFP;
d) Artrite simétrica - envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definido acima) nos dois lados do corpo (envolvimento bilateral de articulação IFP, MCF ou MTF é aceitável sem simetria absoluta);
e) Nódulos reumatóides - nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares, observados por um médico;
f) Fator reumatóide sérico - demonstração de quantidades anormais de fator reumatóide sérico por qualquer método que tenha sido positivo em menos de cinco por cento dos controles normais;
g) Alterações radiográficas - alterações radiográficas típicas da artrite reumatóide em raio-X pósterio-anterior de mãos e punhos, que podem incluir erosões ou descalcificação óssea inequívoca localizada ou mais acentuada em área adjacente às articulações envolvidas.

Fonte: TALBOT, 2011

No entanto, novamente haviam limitações significativas nos critérios descritos, pois contemplavam apenas pacientes com quadro estabelecido de AR (TALBOT, 2011).

Até 2010, o diagnóstico clínico de um paciente com AR se baseava na presença dos quatro primeiros critérios por no mínimo seis semanas (MOTA et al., 2011).

Em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) juntamente com a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR – *European League Against*

*Rheumatism*) sugeriram uma nova abordagem para os critérios da AR (Figura 3), publicando-os e reforçando a importância do diagnóstico precoce em pacientes que apresentam sintomas, a fim de prevenir, minimizar e viabilizar uma intervenção terapêutica (GOELDNER et al., 2011):

Figura 3 – Critérios preconizados pelo Colégio Americano de Reumatologia e pela Liga Europeia Contra o Reumatismo em 2010, para definição e diagnóstico da AR.

<i>Envolvimento articular</i>	
1 articulação média ou grande	0
2 a 10 articulações médias ou grandes	1
1 a 3 pequenas articulações	2
4 a 10 pequenas articulações	3
Mais que 10 pequenas articulações	5
<i>Sorologia</i>	
FR ou anti-CCP negativo	0
FR ou anti-CCP baixos títulos (não maior que 3 vezes limite superior)	1
FR ou anti-CCP altos títulos	3
<i>Duração da sinovite</i>	
Menor que 6 semanas	0
Maior que 6 semanas	1
<i>Reagentes de fase aguda</i>	
VHS ou Proteína C-reativa não elevados	0
VHS ou Proteína C-reativa elevados	1
<b>Diagnóstico de AR definido por resultado maior ou igual a 6 pontos</b>	

Fonte: GOELDNER et al., 2011.

Desses critérios, quatro foram apontados como fundamentais para a classificação das doenças. São eles: duração de sintomas, tipo e número de articulações afetadas, biomarcadores laboratoriais de inflamação e autoimunidade (MONTEIRO, 2013). A população-alvo para esses requisitos é formada com ao



menos uma articulação com edema, identificada com sinovite clínica e sinovite que não pode ser explicada por outras doenças (GOELDNER et al., 2011).

Exames de imagem de alta tecnologia, como a ressonância magnética, que evidencia precocemente alterações tanto de tecidos moles quanto de cartilagem e ossos, tem auxiliado de forma significativa para o diagnóstico da AR, mas, contudo, os resultados devem ser ponderados diante da especificidade limitada do exame (GOELDNER et al., 2011). Além deste, através do exame de sangue, a determinação do fator reumatoide e dos anticorpos anti-CCP (proteínas citrulinadas cíclico) possuem especificidade e sensibilidade, o que os tornam métodos de imenso benefício para o diagnóstico da doença (GOELDNER et al., 2011).

No Brasil, o acompanhamento desta patologia é feita pelo reumatologista, que indica qual tratamento mais adequado, o mais breve possível (na fase inicial dos sintomas) e deve agir de forma sistêmica, já que a doença atinge diversos locais diferentes e de várias formas (MENDES et al., 2016). A função do tratamento visa prevenir e controlar a inflamação das estruturas articulares, melhorar a capacidade funcional, combater a dor, minimizar os sintomas, controlar a progressão e buscar a remissão (PERSINOTI, 2009).

O tratamento medicamentoso da AR é constituído em monoterapia ou em combinação, sendo administrados anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), glucocorticoides (GCs) e fármacos antirreumáticos modificadores da evolução da doença (DMARDs) (MONTEIRO, 2013):

- a) Os AINEs são indicados para reduzir a dor e a rigidez, melhorando a capacidade funcional e um aumento da qualidade de vida. Eles não alteram o processo da doença e diversas recomendações têm sido feitas para diminuir o uso devido a toxicidade destes.
- b) O GCs é um tratamento utilizado por cerca de até 75% dos paciente de forma contínua e representam um papel importante durante remissão. Diversos estudos estão sendo feitos, para que se concretize qual potencial de modificação da doença em baixas doses e qual relação risco/benefício desses fármacos.
- c) Os DMARDs estão diretamente ligados com as células do sistema imunitário. Diminuem a dor, aliviam sintomas e são potencialmente eficientes para retardar ou parar a continuação da doença. Nos últimos anos esse medicamento vem sofrendo grandes modificações, o que possibilita um

tratamento mais eficaz. Podem ser classificados em dois grupos distintos: convencionais (ou sintéticos) e biológicos.

Além do tratamento medicamentoso, o acompanhamento psicológico é considerado fundamental, uma vez que a AR é uma doença debilitante (MONTEIRO, 2013). Além disso, o repouso é umas das medidas mais efetivas para o controle da dor (MENDES et al., 2016). Monteiro (2013) destaca que o acompanhamento multidisciplinar constitui papel importante e crucial para o bem estar do paciente, que além do psicoterapeuta, deve ser acompanhado por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.

## 3.2 ETIOLOGIA

A AR é uma doença de caráter autoimune e sua etiologia ainda continua desconhecida (MARTINS & SANTOS, 2018). No entanto, alguns fatores estão sendo estudados e podem ser considerados (em conjunto ou isoladamente) como causas dessa doença (GOELDNER et al., 2011), são eles: fatores genéticos/hereditários, fatores ambientais/comportamentais, fatores hormonais e doenças autoimunes do intestino.

### 3.2.1 Fatores genéticos/ hereditários

Estima-se que 60% dos casos de AR tenham influência hereditária (CASTRO-SANTOS & DÍAZ-PENÃ, 2015). A herdabilidade da AR é objeto de estudos há anos e os trabalhos propõem que a incidência na agregação familiar, possa estar ligada não somente a aspectos genéticos, mais também ao sexo e a idade de início da doença no parente acometido (GOELDNER et al., 2011). Isso porque a incidência de casos entre familiares de pacientes com a AR é relativamente comum (GOELDNER et al., 2011). A predominância é maior entre parentes de primeiro grau com AR (MENDES et al, 2015), podendo ter mais de 15% de chance de desenvolvimento (GOELDNER et al., 2011) e se manifestar desde criança (MENDES et al, 2015).

Estudos envolvendo gêmeares, revelam que, em gêmeos monozigóticos, as taxas de concordância são de 15 a 30% (MONTEIRO, 2013), ou seja, as manifestações podem ser aumentadas em até 30 vezes (MENDES et al, 2015). E, em gêmeos dizigóticos, as taxas de concordância chegam a 5% (MONTEIRO,2013),

ou seja, são aumentadas em até 6 vezes (MENDES et al., 2015). O risco de irmãos de pacientes que já tenham a AR desenvolverem a doença é de 4%; 4,7%, para pais e filhos; e 1,9%, para familiares de segundo grau (GOELDNER et al., 2011).

Outro fator associado à genética do indivíduo, destaca-se a expressão de citocinas e moléculas pró-inflamatórias (CAMPOS et al., 2016). Ao longo dos processos inflamatórios acontece uma vasta produção de mediadores químicos, as citocinas, que são responsáveis pela atração leucocitária para o local da inflamação e pela otimização do processo de resposta/defesa do organismo (CAMPOS et al., 2016). Atualmente, mais de cem citocinas e outros mediadores já foram descritos como sendo diretamente associados ao desenvolvimento da AR (CAMPOS et al., 2016).

O antígeno que apresenta maior indício científico na relação com a AR é o HLA (*Human leukocyte antigen*), uma região do genoma humano que apresenta cerca de 37% de contribuição para o caráter genético desta doença (DEIGHTON et al., 1989 apud BATISTA, 2012; MARTINS & SANTOS, 2018). Há mais de 35 anos foi descoberta e publicada que a região do HLA, especialmente o alelo HLA-DR4, está associada a susceptibilidade à AR, porém o mecanismo correto que define a predisposição é desconhecido (CASTRO-SANTOS & DÍAZ-PENÃ, 2015).

Já sobre o alelo HLA-DRB1, que encontra-se no cromossomo 6 (BATISTA, 2012) e codifica uma sequência de aminoácidos que origina uma molécula conhecida como epítipo compartilhado (MARTINS & SANTOS, 2018), em que serve de local de ligação para apresentação dos peptídeos artritogênicos para as células T CD4 envolvidas na resposta imunoinflamatória (WEYAND et al., 1992 apud MARTINS & SANTOS, 2018). Ainda de acordo com estes últimos autores, essa molécula pode estar relacionada à diferenciação das células B em plasmócitos, levando a desenvolver anticorpos anti proteínas citrulinadas cíclicas (anti-CCP), aumentando a suscetibilidade às formas graves e manifestações extra-articulares da AR (WEYAND et al., 1992 apud MARTINS & SANTOS, 2018). Assim, a expressão do HLA-DRB1 e do epítipo compartilhado são os fatores de risco mais consideráveis descritos para a vulnerabilidade e progressão da doença (CASTRO-SANTOS & DÍAZ-PENÃ, 2015).

### **3.2.2 Fatores ambientais/ comportamentais**

Os fatores ambientais ligados a etiologia da AR, engloba tanto exposições físicas a partir de distintos agentes ambientais, como associações com estilos de vida diferentes e condições socioeconômicas (MONTEIRO, 2013).

Embora o tabagismo seja um provável fator de risco ambiental bem estabelecido para o desenvolvimento da artrite reumatóide, seus efeitos sobre a gravidade na artrite reumatoide ainda são controversos (MONTEIRO, 2013; LIMA, 2016; OLIVEIRA, 2017). Monteiro (2013) destaca que o uso de medicamentos, hormônios exógenos, tipo de alimentação, a ingestão de café, álcool e a exposição a determinadas substâncias podem não só desencadear, mas também acelerar a progressão da doença.

Monteiro (2013) destaca que há muito interesse em estudos com possibilidades de que infecções podem estimular o desenvolvimento da AR, porém não existem comprovações para isso. Outros estudos, sugerem um agente infeccioso por meio de um mecanismo de mimetismo molecular e a possibilidade de agentes microbianos também como causador da doença (GOELDNER, 2011). Neste sentido, Oliveira (2017) menciona que infecções periodontais e a composição da flora intestinal podem ser determinantes para a doença.

Vários outros fatores ambientais e comportamentais que podem estar presentes no desencadeamento são conhecidos, no entanto permanecem várias limitações para detectar essas contribuições, uma vez que os artigos que estudam estes fatores usam de abordagens epidemiológicas e abordam populações heterogêneas, bem como, usam diferentes critérios de avaliação do dano articular, dificultando, assim, a correlação entre a associação de determinado fator e o dano articular em pacientes com AR (MONTEIRO, 2013; LIMA, 2016).

### **3.2.3 Fatores hormonais**

Estudadas nas doenças autoimunes reumáticas, dentre elas a AR, as adipocinas produzidas com abundância pelos adipócitos, destacam-se a leptina e a adiponectina (BARBOSA et al., 2012). Apesar dos resultados conflitantes em relação ao papel das adipocinas no desenvolvimento e atividade da AR, o autor destaca que o estudo da atuação desses mediadores nos mecanismos patogênicos das doenças reumáticas autoimunes pode trazer grande colaboração para a compreensão dessa doença (BARBOSA et al, 2012).

O aumento da leptina em seres humanos, está relacionado a diversas circunstâncias de inflamações crônicas, como: AR, hepatite não alcoólica, inflamação pulmonar crônica, nefrite, doenças inflamatórias do intestino, diabetes mellitus tipo 1, entre outras (BARBOSA et al, 2012). Evidências mostram uma correlação direta no aumento da dosagem de leptina com a atividade da AR (BARBOSA et al., 2012).

Estudo realizado em 2003 mostrou um aumento significativo de leptina no sangue em quarenta pacientes com AR em comparação com controles saudáveis, correlacionando-os com a duração, atividade e alterações radiológicas (BOKAREWA et al., 2003 apud BARBOSA et al., 2012). Em 2009, Seven e colaboradores encontraram correlação da atividade da AR com a dosagem de leptina sérica e o líquido sinovial, independentemente da idade e dos marcadores de inflamação (SEVEN et al., 2009 apud BARBOSA et al., 2012).

O aumento da adiponectina observado nos pacientes com AR tem apontado para uma atividade pro-inflamatória (BARBOSA et al., 2012). Porém após o tratamento com anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com a AR, o aumento da adiponectina, tem sugerido uma resposta anti- inflamatória. Todavia, ainda permanece em discussão o efeito da adiponectina na AR, se é pro-inflamatório ou anti-inflamatório (BARBOSA et al., 2012). Laurberg e colaboradores (2009), fizeram um estudo, em que compararam o nível de adiponectina em pacientes com AR inicial sem DMARDs, a pacientes com AR crônica e indivíduos saudáveis; como resposta, obtiveram que a adiponectina foi expressivamente menor nos indivíduos saudáveis, em comparação aos pacientes com AR inicial ou AR crônica (LAURBERG et al., 2009 apud BARBOSA et al., 2012).

Além destes dois hormônios, estudos clínicos e experimentais têm mostrado que a vitamina D é um fator relevante envolvido na patogênese de algumas doenças autoimunes, dentre elas, a AR (DANTAS et al., 2009). A vitamina D atua na regulação e diferenciação de células do sistema imunológico (tais como linfócitos e macrófagos), além de envolver-se na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro* (DANTAS et al., 2009).

Diversos estudos relacionaram os baixos níveis de vitamina D ao desenvolvimento de doenças autoimunes, tais como: a esclerose múltipla, a diabetes tipo I, a esclerose sistêmica, o lúpus eritematoso sistêmico e a AR (a menor ingestão de vitamina D está ligada a um maior risco de desenvolvimento de AR) (BELLAN et

al., 2015). O contrário também é abordado pela literatura: pacientes com doenças autoimunes pré-existentes têm uma maior tendência à deficiência de vitamina D – porque possuem menor capacidade física, se expõem menos ao sol, efeito colateral de medicamentos usados no tratamento (DANTAS et al., 2009).

As células do sistema imunológico podem consumir grandes quantidades de vitamina D quando ocorre a inflamação crônica dos tecidos e, por isso, pode-se afirmar que o metabolismo ativo da vitamina D tem efeitos imunossupressores e imunorreguladores, (BELLAN et al., 2015). A ligação do metabolismo da vitamina D na patologia da AR, fundamenta-se nas análises que propõem uma ação local para os metabólitos da vitamina D na modulação da inflamação articular, assim como também a membrana sinovial de pacientes com AR expressam o Receptor de Vitamina D (BELLAN et al., 2015). Se comparados a camundongos com uma atividade normal da vitamina D, camundongos com este receptor de vitamina D inativado apresentam uma condição mais agressiva de AR induzida por TNF- $\alpha$  (BELLAN et al., 2015).

### **3.2.4 Doenças inflamatórias intestinais**

As doenças inflamatórias intestinais (DII) estão associadas a etiologia da AR como manifestações extraintestinais da Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (LANNA et al., 2006).

A DC é caracterizada por uma inflamação transmural da mucosa, que acomete qualquer região do trato gastrointestinal, principalmente o intestino delgado distal (íleo) (RESENDE et al., 2013), porém com potencial de atingir da boca até o ânus (MORENO, 2014). Demonstra-se de forma descontínua, podendo encontrar partes lesionadas, intercaladas com áreas sem lesão (MORENO, 2014), associadas as complicações, tais como fistula, estenoses e abscessos (BAUMGART, SANDBORN, 2007 apud MARCELINO, 2012; KHOR et al., 2011 apud MARCELINO, 2012). A DC, pode ser considerada clinicamente como leve, moderada e severa, dependendo do número de crises recorrentes, tais como: diarreias, febre, fortes dores abdominais, perda de peso e até complicações sistêmicas (CAMBUI et al., 2015). Apesar das mulheres terem tido a maior incidência para a DC, nos últimos dez anos, as taxas de DC foram mais elevadas em crianças pequenas do sexo masculino (BERNTEIN et al., 2015).

A RCU é descrito por um acometimento superficial e contínuo da mucosa colônica (REZENDE et al., 2013), que afeta primeiramente o reto e pode atingir o cólon e íleo, estendendo-se na direção proximal (MORENO, 2014). De acordo com a gravidade e extensão, a RCU pode ser classificada como leve, quando a inflamação é restrita ao reto ou retossigmoide (proctite ou proctossigmoidite); moderado, quando o cólon descendente está comprometido, assim como o reto (colite esquerda); grave, quando chega ao ceco (pancolite ou colite total) (RESENDE et al.,2013). Um de seus principais sintomas é a diarreia sanguinolenta e as fortes dores abdominais (MORENO, 2014). A RCU atinge mais homens do que mulheres e está associada a grupos socioeconômicos mais altos (MARCELINO, 2012). Sua prevalência ainda é menor do que a DC quando se trata de pacientes com manifestações extra-articulares da AR (CANÇADO & FERRARI, 2015).

A artrite associada às DII foi relatada pela primeira vez em 1929, por Bargen, mas, todavia, só a partir dos anos 50, foi considerada uma entidade diferente da AR, e sendo incluída no espectro de espondiloartropatias (CANÇADO & FERRARI, 2015). A similaridade entre o acometimento articular em pacientes com DII com os pacientes de espondiloartrites, que demonstram envolvimento subclínico do intestino, apontam a propabilidade de inflamação intestinal terem um papel patogénico na artrite (LANNA et al., 2006).

Segundo Cançado e Ferrari (2015), cerca de 70% dos pacientes com espondiloartropatias têm manifestações no trato gastrointestinal e que aproximadamente 7% desenvolveram DII; por isso, a associação entre as DII e as articulações está sendo cada vez mais estudada.

Mecanismos auto-imunes patogénicos idênticos são propostos para as DII e as espondiloartropatias, tais como: fatores genéticos ligados a manifestação anormal de antígenos, presença de autoanticorpos contra antígenos específicos distribuída pelo cólon e outros tecidos extracolônicos, além do aumento da permeabilidade intestinal (GRINMAN, 2012). Consideram-se fatores comuns na relação entre as DII e as articulações: mutações dos genes NOD2 – que talvez representem o elo de ligação; e a associação com antígenos de histocompatibilidade presentes nas patogénias (CANÇADO & FERRARI, 2015). O envolvimento com a proteína transmembrana CD163, expressa nos macrófagos, também tem sido estudada, pois a mesma está aumentada na DC, no líquido sinovial e na mucosa intestinal não inflamada de pacientes com espondiloartropatias (CANÇADO & FERRARI, 2015).

Estudos mostram uma incidência mais alta de artrite em pacientes com DC; e, em pacientes RCU, aqueles com proctite (inflamação de reto e ânus) tinham mais articulações afetadas do que aqueles com colon-proctite (inflamação de cólon, reto e ânus) (LANNA et al., 2006).

As manifestações articulares nas DII são separadas em artrite periférica ou axial. A artrite periférica enteropática, atinge cerca de 10 a 20% dos pacientes com DII e é dividida em pauciarticular (ou tipo I), aguda e auto-limitada, ocorrendo em períodos de exarcebação das DII e que não está ligada ao antígeno HLA-B27 (OLIVEIRA, 2011) e afeta menos de cinco articulações (LANNA et al, 2006). Já a poliarticular (ou tipo II), com sintomas que podem durar meses ou até anos, com curso independente da DII (OLIVEIRA, 2011), atinge mais de cinco articulações (LANNA et al., 2006).

A artrite axial, inclui a espondilite anquilosante primária e a sacroileíte (MOTA, 2007). Normalmente ela é mais comum em pacientes com DC (5% a 22%) do que na RCU (2% a 6%) (LANNA et al., 2006). Neste grupo é observada a existência de uma maior incidência do antígeno de histocompatibilidade HLA- B27, o que mostra uma predisposição genética dos pacientes para apresentar as manifestações já citadas (MOTA, 2007). Frequentemente, as manifestações articulares não se relacionam com a atividade da doença intestinal e os sintomas axiais geralmente precedem aos intestinais (GRINMAN, 2012).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Considerando todo o estudo realizado, conclui-se que a AR é uma doença autoimune, com um impacto socioeconômico significativo e, mais ainda, no que diz respeito a qualidade de vida do indivíduo doente. A doença não possui um diagnóstico específico, o que agrava ainda mais o quadro clínico, considerando que, muitas vezes, o tratamento inicia-se tardiamente.

Do ponto de vista clínico, a doença oscila entre momentos de progressão e regressão e não tem cura. Apesar de todos os estudos que já foram feitos e os avanços desde a descoberta, a etiologia da AR ainda permanece obscura, visto que são vários os fatores que podem ser determinantes no aparecimento e na progressão da doença. Dentre estes, destacam-se as doenças autoimunes do intestino, cuja prevalência na população mundial tem crescido nos últimos anos e,



conforme destacado no texto, podem desenvolver quadros articulares graves, o que limita ou diminui ainda mais a qualidade de vida do paciente.

## ETIOLOGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, incurable, inflammatory and systemic illness that causes high socioeconomic impact. Not only the patients suffer from restrictions to activities due to pain, edema and deformities but also impact on their quality of life. It afflicts up to 1% of the population, especially women: 3: 1). Its etiology is still unknown, although risk factors such as genetic, environmental, hormonal, and extra intestinal manifestations contribute to trigger the inflammatory response of RA. Its diagnosis is supported combining the presence or the absence of clinical, laboratorial and radiological abnormalities. There are further articular frames such as cutaneous, ocular, respiratory, cardiac, renal, neurological manifestations. The purpose of the treatment is to prevent, mitigate and control articular damage, reduce pain and edema, improve functional life capacity. Moreover, to seek clinical remission. It seems there is a long way ahead for the study the etiology of rheumatoid arthritis, since there are still several hypotheses, nevertheless none confirmed in order to find a definitive diagnosis, heading to an appropriate treatment or even the cure of this pathology.

**Keywords:** Inflammatory disease. Etiologic factors. Autoimmunity.

### REFERÊNCIAS

ALETAHA, D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. **Arthritis & Rheumatism**, Malden, v. 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010. In: MEZZARI, M.; OLIVEIRA, J.; DOMENECH, S.; NOE JR; GEVAERD, M. Avaliação da amplitude de movimento na Artrite Reumatoide: uma revisão de literatura. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, Florianópolis- SC, v.25, n.2, p. 387-400, 2017.

BARBOSA, V. S.; RÊGO, J.; SILVA, N. A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 271-287, 2012.

BATISTA, A. I. F. **Artrite Reumatoide – Relação com HLA-DRB I e seus efeitos na produção de anticorpos anti-ccp**. 2012. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Coimbra, 2012.

BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P.P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/ hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.

BERNTEIN, C. et al. Doença Inflamatória Intestinal. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines**, p. 34, 2015.

BOKAREWA, M.; BOKAREW, D.; et al. **Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis**. Ann Rheum Dis, v. 62, n. 10, p. 952-956. In: BARBOSA, V. S.; RÊGO, J.; SILVA, N. A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 271-287, 2012.

CAMBUI, Y. R. S.; NATALI, M. R. M. Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão Narrativa da Literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba- SP, v. 17, n. 3, p. 116- 119, 2015.

CANÇADO, G. G. L.; FERRARI, M. L. A. Artropatia periférica associada à doença infamatória intestinal. **VI Curso pré-congresso do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil**, São Paulo, c. 21, p 145-151, 2015.

CAMPOS, D.L.; PONTES, L.F.; TORRES, F.; SILVA, J.; TERRA JR, A. T. Uma abordagem sobre a inter-relação de citocinas na artrite reumatoide. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Ariquemes- RO, v. 7, n. 1, p. 93-102, 2016.

CASTRO-SANTOS, P.; DÍAZ-PENÃ, R. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em população latino-americanas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 171-177, 2015.

DANTAS, A. T.; DUARTE, A. L. B. P.; MARQUES, C. D. L. A vitamina D na artrite reumatoide e no lúpus eritematoso sistêmico. **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 53-59, 2009.

DEINGTON, C. M.; et al. **The contribution of HLA to rheumatoid arthritis**. Clin Genet, v. 36, n. 3, p. 178-182, 1989. In: BATISTA, A. I. F. **Artrite Reumatoide – Relação com HLA-DRB I e seus efeitos na produção de anticorpos anti-ccp**. 2012. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Coimbra, 2012.

FIGUEREDO, M.; SOARES, V.; CARDOSO, R. M.; ALVES, M. J.; DIAS, S. Artrite Reumatoide: um estudo sobre a importância na artrite reumatoide da depressão e do ajustamento psicossocial a doença. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, Portugal, v. 6, n. 1, p. 151, 2004.

GOELDNER, I.; SKARE, T. L.; REASSON, I. T. M.; UTIYAMA, S. R. R. Artrite Reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.

GORDON, D. A.; STEIN, J.L.; BRODER, I. **The extra-articular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases.** Am J Med, v. 54, p. 445-452, 1973. In: TALBOT, J. **Estudo de associação entre polimorfismos genéticos no Receptor de Hidrocarbonetos de Arila (AhR) e o desenvolvimento da Artrite Reumatoide.** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2011.

GRINMAN, A. B. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, p. 22- 26, 2012.

LANNA, C. C. D.; FERRARI, M. L. A.; CARVALHO, M. A. P.; CUNHA, A.S. Manifestações articulares em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, supl. 1, p. 45-51, 2006.

LAURBERG, T. B.; FRYSTYK, J.; ELLINGSEN, T.; et al. **Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease- modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls.** J Rheumatol, v. 36, n. 9, p. 1885-1891, 2009. In: BARBOSA, V. S.; RÊGO, J.; SILVA, N. A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 271-287, 2012.

LIMA, L.L. **Artrite Reumatoide, tabagismo e dano articular: Revisão Sistemática da Literatura.** 2016. 27f. Monografia (curso de Medicina) – Universidade Federal da Bahia – Bahia, 2016.

MARCELINO, M. Y. **Emprego de terapia celular em modelo experimental de doença inflamatória intestinal.** 2012. 58 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2012.

MARTINS, A. E. S.; SANTOS, W. M. A. **Aspectos imunogenéticos da Artrite Reumatoide**: Uma revisão da literatura. Faculdades Integradas de Patos – Paraíba, v.3, n.2, f. 1000-1004, 2018.

MENDES, G. S.; MACHADO, R. A. F.; NAKAMURA, O. K. Achados radiológicos de Artrite Reumatoide com acometimento de punho: relato de caso. **Revista Thêma et Scientia**, Edição Especial de Medicina, v. 6, n. 1, p. 19-27, 2016.

MEZZARI, M.; OLIVEIRA, J.; DOMENECH, S.; NOE JR; GEVAERD, M. Avaliação da amplitude de movimento na Artrite Reumatoide: uma revisão de literatura. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, Florianópolis- SC, v.25, n.2, p. 387-400, 2017.

MONTEIRO, A. A. C. **Artrite Reumatoide**: Impacto da terapêutica com agentes biológicos nos parâmetros clínicos e laboratoriais. 2013. 122 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade da Beira Rio – Covilhã, 2013.

MONTEIRO, R. D. C. **Análise de custo do tratamento medicamentoso da Artrite Reumatoide**. 2006. 164 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Universidade de São Paulo – São Paulo, 2006.

MORENO, B. J. L. B. G. **Doença Inflamatória Intestinal**: Desafios do diagnóstico. 2014. 36 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior – Covilhã, 2014.

MOTA, E. S. **Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença**. 2007. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2007.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C.V.; et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 201 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C.V.; et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 135-174, 2012.

OLIVEIRA, L. G. **Manifestações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal**. 2011. 12 f. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Portugal, 2011.

OLIVEIRA, S. C. **Itinerário terapêutico de pacientes com artrite reumatoide em uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos**. 2017. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo – São Paulo, 2017.

PERSINOTI, G. F. **Auxílio ao diagnóstico de Artrite Reumatoide: através de técnicas de inteligência artificial**. 2009. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, 2009.

RESENDE, G. G.; LANNA, C. C. D.; BORTOLUZZO, A. B.; et al. Artrite enteropática no Brasil: dados do registro brasileiro de espondiloartites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 6, p. 452- 459, 2013.

SEVEN, A.; GUZEL, S.; ASLAN, M.; et al. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, v. 29, n. 7, p. 743-747, 2009. In: BARBOSA, V. S.; RÊGO, J.; SILVA, N. A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 271-287, 2012.

TALBOT, J. **Estudo de associação entre polimorfismos genéticos no Receptor de Hidrocarbonetos de Arila (AhR) e o desenvolvimento da Artrite Reumatoide**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2011.

TORQUETTI, A. et al. Programas de proteção articular para indivíduos com artrite reumatóide: uma revisão da literatura. **Revista Terapia Ocupacional Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 76-84, 2008. In: MEZZARI, M.; OLIVEIRA, J.; DOMENECH, S.; NOE JR; GEVAERD, M. Avaliação da amplitude de movimento na Artrite Reumatoide: uma revisão de literatura. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, Florianópolis- SC, v.25, n.2, p. 387-400, 2017.

TURESSON, C.; JACOBSSON, L.; BERGSTROM, U. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a population –based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, v. 29, p. 62-67, 2002. In: TALBOT, J. **Estudo de associação entre polimorfismos genéticos no Receptor de Hidrocarbonetos de Arila (AhR) e o desenvolvimento da Artrite Reumatoide**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2011.

WEYAND, C. M.; XIE, C.; GORONZY, J. J. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. **The Journal of**

**clinical investigation**, v. 89, n. 6, p. 2033-2039, 1992. In: MARTINS, A. E. S.; SANTOS, W. M. A. **Aspectos imunogenéticos da Artrite Reumatoide**: Uma revisão da literatura. Faculdades Integradas de Patos – Paraíba, v.3, n.2, f. 1000-1004, 2018.