



Fisiopatologia e tratamento da artrite reumatoide: uma revisão narrativa

Pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis: a narrative review

Fisiopatología y tratamiento de la artritis reumatoide: una revisión narrativa

Mateus Facklam Augusto¹, Rhuan Victor Moreira da Silva¹, Juliana Teixeira Miquelito¹, Karine Grillo de Freitas¹, Victor Lucas Ferreira¹, Felipe Gomes Almeida Viana¹, Déborah Batista de Carvalho¹, Anderson Medeiros Filho¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar de forma didática a fisiopatologia e tratamento da Artrite Reumatoide (AR). **Revisão bibliográfica:** A AR é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune que se apresenta como uma poliartrite simétrica. Têm uma prevalência mundial e do Brasil de aproximadamente 1%. A fisiopatologia da AR está ligada à presença de um antígeno específico artritogênico que faz uma ativação de linfócitos T, que juntamente às citocinas inflamatórias liberadas, causam a doença. O diagnóstico da AR é feito através da clínica com a ajuda dos critérios criados pelo Colégio Americano de Reumatologia. O Fator Reumatoide (FR) e o Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado (anti-CCP) apresentam grande importância no diagnóstico da AR. A primeira linha de tratamento da AR são as Drogas Antirreumáticas Modificadoras do curso da Doença (DMARDs) em monoterapia ou juntamente aos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), analgésicos e/ou glicocorticoides. **Considerações finais:** A AR é uma patologia com uma complexa fisiopatologia. É necessário seu rápido diagnóstico para o melhor tratamento para o paciente.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Reumatologia, Poliartrite.

ABSTRACT

Objective: To review in a didactic way the pathophysiology and treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). **Bibliographic review:** RA is a chronic inflammatory autoimmune disease that presents as a symmetrical polyarthritis. They have a worldwide and Brazilian prevalence of approximately 1%. The pathophysiology of RA is linked to the presence of a specific arthritogenic antigen that activates T lymphocytes, which together with the inflammatory cytokines released, cause the disease. The diagnosis of RA is made through the clinic with the help of criteria created by the American College of Rheumatology. Rheumatoid Factor (RF) and Anti-citrullinated Peptide Antibody (anti-CCP) are of great importance in the diagnosis of RA. The first line of treatment for RA is Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) alone or together with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), analgesics and/or glucocorticoids. **Final considerations:** RA is a pathology with a complex pathophysiology. Its rapid diagnosis is necessary for the best treatment for the patient.

Key words: Rheumatoid arthritis, Rheumatology, Polyarthritis.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Revisar de forma didáctica la fisiopatología y tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR). **Revisión bibliográfica:** La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se presenta como una poliartritis simétrica. Tienen una prevalencia mundial y brasileña de aproximadamente 1%. La fisiopatología de la AR está ligada a la presencia de un antígeno artritogénico específico que activa los linfocitos T, que junto con las citoquinas inflamatorias liberadas, provocan la enfermedad. El diagnóstico de AR se realiza a través de la clínica con la ayuda de criterios creados por el Colegio Americano de Reumatología. El Factor Reumatoide (FR) y el Anticuerpo Antipéptido Citrulinado (anti-CCP) son de gran importancia en el diagnóstico de la AR. La primera línea de tratamiento para la AR son los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) solos o junto con fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINE), analgésicos y/o glucocorticoides. **Consideraciones finales:** La AR es una patología con una fisiopatología compleja. Su rápido diagnóstico es necesario para el mejor tratamiento del paciente.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Reumatología, Poliartritis.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que causa dano articular, perda funcional, dor e fadiga ao paciente. A causa da AR ainda é desconhecida, mas estudos mostraram ser uma doença de origem multifatorial tendo fatores genéticos e epigenéticos na sua gênese. Fatores ambientais como a fumaça do cigarro, exposição a poeira e a microbiota intestinal também se mostraram muito relevantes na patogênese da AR. A AR é uma artrite simétrica que inicialmente atinge pequenas articulações e posteriormente acomete grandes articulações, podendo também afetar olhos, pele, coração, pulmões e fígado (SCHERER HU, et al., 2020; BULLOCK J, et al., 2018).

A AR é uma doença com uma prevalência mundial de 0,5-1%. Pode ocorrer em qualquer raça e grupo étnico, no entanto, afeta majoritariamente norte-americanos e a população do norte da Europa. As mulheres possuem uma probabilidade de desenvolver AR ao longo da vida três vezes maior do que os homens (LORA V, et al., 2018).

Em relação à fisiopatologia da AR, existem vários mecanismos agindo em conjunto. Um paciente com predisposição genética apresentando células T e B autorreativas, junto a um fator desencadeante como infecções ou lesões teciduais, o que levará às células apresentadoras de antígenos a ativar os linfócitos autorreativos mencionados anteriormente levando a destruição de tecidos e órgãos. Mais de 100 fatores incluindo citocinas, receptores e células estão envolvidos na fisiopatologia da doença, sendo estes relacionados principalmente com mecanismos imunes e genes regulatórios (LIN YJ, et al., 2020; MCINNES IB e SCHETT G, 2017).

O tratamento da AR consiste em combinações medicamentosas, exercícios físicos, educação sobre a doença e dieta. Estudos mostraram que a prática de atividade física moderada na AR obteve resultados positivos com diminuição das dores e retardo da perda funcional sem causar danos às articulações. Em relação à dieta, apesar da quantidade escassa de estudos, se mostrou efetiva na ação anti-inflamatória e na prevenção da AR. A dieta estudada com efeitos anti-inflamatórios na AR foi a Dieta do Mediterrâneo e a de ação preventiva foi o consumo moderado de álcool (3-5 vezes na semana) (BULLOCK J, et al., 2018; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ MV e DÍAZ-GONZÁLEZ F, 2016; GIOIA C, et al., 2020).

Portanto, diante do exposto, esse artigo visou discutir a fisiopatologia e as abordagens terapêuticas, com base em uma revisão do meio científico, que garantam a correta conduta diante dos quadros de AR.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

A AR é uma patologia ainda de origem desconhecida, estando relacionada a vários fatores, sendo eles genéticos ou não. Apesar disso, existem diversos estudos que elucidam a epidemiologia dessa condição crônica pelo mundo. Os tipos de estudos são diversos, dentre eles, os transversais, por questionários, pesquisa telefônica, etc. (LOPES, 2019; RADU AF e BUNGAU SG, 2021).

No Brasil, um estudo multicêntrico realizado demonstrou uma prevalência entre 0,2% e 1% de AR em adultos. Alguns fatores como idade e sexo aumentam a chance de AR. Pesquisas relatam que a AR tem incidência maior entre a terceira e quinta décadas de vida. Aproximadamente 80% dos pacientes com AR apresentam o início da doença no intervalo descrito anteriormente (SANTOS, 2019; RADU AF e BUNGAU SG, 2021; LORA V, et al., 2018).

Estudos mostraram que uma das principais causas de morte na AR é a doença cardiovascular. Devido a isso, foi observado uma íntima relação entre a AR e as patologias cardíacas. Pacientes com AR e doença cardiovascular necessitam de uma maior atenção devido à mesma alterar significativamente o prognóstico desses pacientes. Um estudo realizado por um grupo canadense demonstrou que a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares se elevou em aproximadamente 50% em pacientes com AR comparados à população geral (MEYER PWA, et al., 2018).

Fisiopatologia

As causas da AR ainda são desconhecidas, o que acaba gerando inúmeras especulações dos fatores que desencadeiam a mesma. Porém, estudos mostram a existência da pré-AR, fase na qual agentes imunológicos antecedem, muitas vezes por anos, os sinais e sintomas típicos da inflamação. Sendo assim, a doença caracteriza-se por ser de caráter inflamatório, atribuída ao sistema imunológico do paciente, sendo, portanto, de origem autoimune. Várias são as consequências geradas, variando desde quadros de dor, até alterações na forma das articulações (VIÑOLAS LDV, 2018; RADU AF e BUNGAU SG, 2021).

As células T desencadeiam uma resposta inflamatória crônica, levando ao desequilíbrio de sinalização celular quando ocorre reparo do DNA. Algumas outras células estão presentes no tecido sinovial e são importantes nas respostas patogênicas, são elas: TCD4+, TCD8+, células natural killer (NK) e células B. Assim, o processo degenerativo das articulações e do osso se desenvolve através da liberação de mediadores solúveis, da ação das células T nas células sinoviais dos macrófagos e das proteases nas respostas inflamatórias sinoviais. Evidentemente, a AR é uma doença controlada por macrófagos sinoviais, que são a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias nas articulações, como TNF- α e interleucinas, IL-1, IL-6 e IL-12 (OLIVEIRA ALAV, et al., 2017).

Dessa forma, ocorre vários eventos, culminando em um dano articular progressivo. O pannus é formado pela sinóvia hiperplásica, que contém células inflamatórias e está sob a superfície articular, estimulando, assim, a reabsorção da cartilagem adjacente. Por fim, o pannus faz uma destruição da cartilagem e erosão do osso subcondral (RODRIGUES WF, et al, 2017).

Como já citado, há inúmeros estudos que discutem as possíveis causas da AR. Uma das hipóteses, se baseia na susceptibilidade do hospedeiro frente a um antígeno específico (artritogênico). Dessa forma, há uma “super ativação” de linfócitos T, que somado com a grande circulação de citocinas e mediadores inflamatórios, acabam por desenvolver a doença. (RODRIGUES WF, et al., 2017). Fica claro, portanto, o empenho necessário na descoberta mais aprofundada na etiopatogenia da AR, para que meios mais eficazes de tratamento sejam desenvolvidos e elucidados (RADU AF e BUNGAU SG, 2021).

Diagnóstico

Os sinais e sintomas mais característicos da AR são dor, rigidez e inchaço nas articulações durante algumas semanas. Isso tudo ocorre devido aos sinais de inflamação, os quais são dor, edema, calor e rubor nas articulações. Inicialmente a AR pode ter um acometimento apenas monoarticular, porém geralmente ela é poliarticular e simétrica. Um outro sintoma bem importante é a rigidez matinal que ocorre em torno de uma hora e vai melhorando ao longo do dia. Nódulos reumatóides nos cotovelos são comuns em até 1/3 dos pacientes com AR (LOPES ABLG, 2019).

Para facilitar o diagnóstico da AR, o Colégio Americano de Reumatologia-Associação Europeia contra o Reumatismo criou vários critérios para auxiliar na descoberta da AR. Os critérios são o envolvimento articular que pode pontuar de 0 a 5 pontos, a presença e concentração de anti-CCP e FR que pode pontuar de 0 a 3 pontos, até 1 ponto para a presença de VHS ou PCR alterados e até 1 ponto se a duração dos sintomas for maior que 6 semanas. A pontuação máxima é de 10 pontos e o diagnóstico da AR pode ser feito se atingir 6 pontos e for possível excluir outras causas de sinovite (LIN YJ, et al., 2020).

Para o diagnóstico da AR não existe nenhum exame padrão-ouro, porém, existem muitos exames complementares para auxiliar no diagnóstico da mesma, como os sorológicos e radiológicos. O FR é um dos exames mais utilizados na busca da AR, encontrado em 69% dos pacientes com AR e com uma especificidade variando de 60-85%. Por poder se apresentar positivo em outras doenças como alguns tipos de câncer, infecções e outras patologias reumáticas, o FR não é um exame que determina o diagnóstico de AR. Outro exame muito importante para o diagnóstico da AR é o anti-CCP, por apresentar uma especificidade maior que o FR. Outros exames como hemograma, Velocidade de Sedimentação (VHS), fibrinogênio e proteína C reativa podem estar alterados na presença da AR (VIÑOLAS LDV, 2018; LIN YJ, et al., 2020)

Fator reumatoide

O FR é um dos principais anticorpos presentes na AR e está presente nos mais importantes critérios de classificação. É uma classe de imunoglobulina que é capaz de se relacionar com a porção de fragmento cristalizável da IgG. É possível encontrar diferentes isotipos de FR, como o IgM, IgG e IgA sendo o IgM e o IgA os mais estudados. Apesar de os níveis de FR normalmente diminuírem após o tratamento com DMARDs não se pode necessariamente correlacioná-lo com melhora clínica. O FR se encontra positivo em grande parte dos pacientes com AR, mas não pode ser usado para fechar o diagnóstico de AR pois pode positivar em outras doenças (VOLKOV M, et al., 2019; DELFT MAM e HUIZINGA TWJ, 2020).

Dos fatores ambientais de risco da AR o tabagismo é considerado o principal deles. Foi também observada grande relação entre o tabagismo, a presença do gene HLA-SE, do anti-CCP e do FR. A presença de FR positivo em pacientes com AR sugere um prognóstico ruim em relação à agressividade da doença no decorrer da sua evolução (DERKSEN VFAM, et al., 2017; ATZENI F, et al., 2017).

Anticorpo anti-peptídeo citrulinado

O anti-CCP é um anticorpo muito importante no diagnóstico da AR por ser raramente encontrado em pacientes sem AR e ter uma especificidade extremamente alta, a qual é maior que a do RF (95% para o anti-CCP e 85% para o RF). É possível encontrar o anti-CCP positivo antes do início da AR, logo se pode vê-lo positivo por anos em indivíduos assintomáticos, mas não necessariamente irão desenvolver a doença. A presença de anti-CCP positivo em pacientes com AR está relacionada com uma maior gravidade da doença, danos mais visíveis nas radiografias e manifestações extra-articulares como as cardíacas e pulmonares (VOLKOV M, et al., 2019).

Tratamento

A partir do diagnóstico da AR em um paciente, o objetivo no geral é conseguir uma remissão completa da doença em até 6 meses de tratamento, com o intuito de prevenir danos articulares, incapacidade funcional, fadiga e manifestações extra-articulares da AR. O tratamento da AR é feito de forma individual para cada paciente dependendo do estágio da doença e de quais articulações estão envolvidas e se existem manifestações sistêmicas da mesma. Dentre as opções farmacológicas para o tratamento da AR, as mais utilizadas são as DMARDs, Glicocorticóides, AINEs, Analgésicos e agentes imunobiológicos. Estudos mostraram que a droga “âncora” no tratamento da AR são os DMARDs, sendo o principal deles o metotrexato (MTX), junto a glicocorticóides por curtos períodos de tempo (BULLOCK J, et al., 2018; LIN YJ, et al., 2020; FERRO F, et al., 2017).

AINEs e analgésicos

Os AINEs e analgésicos tem grande eficácia como sintomáticos para a AR, os analgésicos diminuem apenas a dor e os AINEs além de diminuir a dor também reduzem a rigidez. Antigamente essas duas classes de medicamentos eram utilizadas como primeira linha para a AR. Entretanto, a longo prazo esses medicamentos não estavam alterando o curso da doença e apresentavam grande toxicidade para o sistema cardiovascular e gastrointestinal, logo, no decorrer dos anos foram substituídos pelos DMARDs. Diante disso, os AINEs e analgésicos são utilizados apenas como terapia adjuvante e por curtos períodos de tempo (LOPES ABLG, 2019).

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são úteis no controle da dor, inchaço e rigidez, mas no geral não na evolução da doença a longo prazo. Devem ser utilizados por curto período de tempo devido aos seus diversos efeitos colaterais como o afinamento ósseo, ganho de peso, imunossupressão e diabetes. Os glicocorticoides devem ser sempre administrados em conjunto com os DMARDs e nunca sozinhos, para que exista efeito sobre a patologia a longo prazo (LOPES ABLG, 2019; BULLOCK J, et al., 2018).

Uma via de administração com ótima eficácia é a intra-articular, a qual pode ser considerada em qualquer fase do tratamento, principalmente em pacientes com poucas articulações acometidas e em agudizações da AR. Após a utilização de glicocorticoides em pacientes com AR não está indicada a retirada abrupta do mesmo após a perda da necessidade do medicamento. Deve-se retirar o glicocorticoide aos poucos (desmame) para que não ocorra insuficiência do eixo-hipólamoadrenal (LOPES ABLG, 2019; BULLOCK J, et al., 2018).

DMARDs sintéticos

O MTX é considerado a primeira linha de tratamento para a AR. É um análogo do ácido fólico que inibe competitivamente a ligação do ácido diidrofolico à enzima que converte o ácido diidrofolico em ácido folínico. Devido a isso a produção das poliaminas e aminoácidos é inibida. É utilizado na dosagem de 7.5 a 25 mg semanalmente. Está indicado a adição de glicocorticoides no início do tratamento da AR para um rápido efeito anti-inflamatório e alívio dos sintomas da AR inicialmente, pois o MTX inicialmente demora de 4 a 8 semanas para atingir seu pico de ação e levar à remissão da AR (VIÑOLAS LDV, 2018; BULLOCK J, et al., 2018; LIN YJ, et al., 2020; LOPES ABLG, 2019).

Dentre os efeitos adversos do MTX, os mais frequentes são náuseas, alopecia, estomatite, diarreia, fadiga pós administração, hepatotoxicidade e deterioração da medula óssea. Uma forma de reduzir os efeitos colaterais do MTX é a administração de ácido fólico na dose de 1-5 mg/dia via oral na manhã seguinte da administração do MTX (VIÑOLAS LDV, 2018; BULLOCK J, et al., 2018; LIN YJ, et al., 2020; LOPES ABLG, 2019).

Além do MTX existem outros DMARDs sintéticos importantes para o tratamento da AR, como a Leflunomida (LEF), Sulfassalazina (SSZ), Hidroxicloroquina (HCQ). A LEF é um fármaco que em seu metabolismo é convertida em malononitrilamida, a qual inibe a síntese de ribonucleotídeo uridina monofosfato pirimidina. Estudos mostraram que a LEF gera resultados semelhantes ao MTX e deve ser usada como uma terapia complementar ao MTX. É utilizada por via oral na posologia de 100 mg diários por três dias, e após isto uma dose de manutenção de 20 mg/dia. Os efeitos adversos são alopecia, diarreia, elevação de enzimas hepáticas, agravamento da Hipertensão Arterial Sistêmica, exantema cutâneo, neuropatia, leucopenia e danos na medula óssea (VIÑOLAS LDV, 2018; BULLOCK J, et al., 2018; LOPES ABLG, 2019)

A SSZ, assim como o MTX, também interfere no metabolismo dos folatos, mas o seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. Acredita-se que a forma reduzida do medicamento, a sulfapiridina, tem a habilidade de reduzir a secreção de interleucina 8 e proteína quimioatrativa de monócitos. Além disso, tanto a sulfapiridina como o ácido 5-aminosalicílico mostraram propriedades anti-inflamatórias e antibióticas. Apresenta uma eficácia semelhante ao MTX, porém a longo prazo se mostrou menos eficaz. A administração da SSZ é por via oral na posologia inicial de 500 mg diários. Os efeitos colaterais da SSZ são dispepsia, náuseas, diarreia, manifestações neurológicas, exantema cutâneo e mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) (VIÑOLAS LDV, 2018; BULLOCK J, et al., 2018; LIN YJ, et al., 2020; LOPES ABLG, 2019).

A HCQ tem como mecanismo de ação inibir a degradação do antígeno lisossomal, o que leva à redução da apresentação dos complexos peptídeo derivados do antígeno, o MHC II. Tudo isso gera uma menor ativação das células T autorreativas e suas respostas inflamatórias. Ela também diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias que provém de monócitos. A HCQ se mostrou com eficácia reduzida quando administrada em monoterapia, logo é recomendado que quando utilizada seja em associação com o MTX. Em relação aos efeitos colaterais da HCQ, o principal é a retinopatia, dessa forma, pacientes em uso da HCQ necessitam de acompanhamento oftalmológico, sendo este inicialmente após o início do medicamento e

posteriormente 1 a 2 vezes ao ano. Outros efeitos colaterais da HCQ são manifestações gastrointestinais, neurológicas e tegumentares (VIÑOLAS LDV, 2018; BULLOCK J, et al., 2018; LIN YJ, et al., 2020; LOPES ABLG, 2019).

DMARDs biológicos

Após uma melhor compreensão do processo inflamatório da AR, surgiram os DMARDs biológicos. O esclarecimento da função das citocinas pró-inflamatórias nas sinovites levou à descoberta de novos e importantes alvos terapêuticos. O primeiro DMARD utilizado no tratamento da AR foi o anti-TNF- α . Os DMARDs biológicos mais utilizados atualmente são os anti-TNF- α , como o Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab e Certolizumab. Na maioria das vezes os DMARDs biológicos são utilizados juntamente aos DMARDs sintéticos devido a uma maior eficácia em conjunto em comparação à monoterapia (VIÑOLAS LDV, 2018; LOPES ABLG, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das informações relatadas acima, é de extrema importância a melhor elucidação da fisiopatologia da AR, sendo ainda uma complexidade com diversos fatores. Além disso, cabe ao médico saber diagnosticar de forma correta essa patologia, se atentando aos sinais clínicos e utilizando de forma correta os exames complementares. Por fim, deve-se ter o conhecimento da ampla gama de tratamentos, sendo farmacológicos e não farmacológicos, com intuito de garantir uma conduta de alívio e que garanta uma boa qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. ATZENI F, et al. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *The Israel Medical Association journal*, 2017; 19(8): 512-516.
2. BULLOCK J, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University*, 2018; 27(6): 501-507.
3. DELFT MAM, HUIZING TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 2020; 110: 102392.
4. DERKSEN VFAM, et al. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in immunopathology*, 2017; 39(4): 437-446.
5. FERRO F, et al. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2017; 35(5): 721-734.
6. GIOIA C, et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations?. *Nutrients*, 2020; 12(5): 1456.
7. HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ MV, DÍAZ-GONZÁLEZ F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia clinica*, 2017; 13(4): 214-220.
8. LIN YJ, et al. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 2020; 9(4): 880.
9. LOPES ABLG. Imunoterapia e artrite reumatoide. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019; 43 p.
10. LORA V, et al. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, 2018; 153(2): 243-255.
11. MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2017; 389(10086): 2328-2337.
12. MEYER PWA, et al. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular journal of Africa*, 2018; 29(5): 317-321.
13. OLIVEIRA ALAV. Fisiopatologia da Artrite Reumatoide e seu impacto funcional como doença crônica incapacitante. SEMPESq-Semana de Pesquisa da Unit-Alagoas, 2020; 8.
14. RADU AF, BUNGAU SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 2021; 10.
15. RODRIGUES, WF et al. Artrite reumatoide: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Saúde Multidisciplinar*, 2017; 4: 37-57.
16. SANTOS JBR. Uso dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide no sistema único de saúde: uma análise epidemiológica e econômica. Tese (Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019, 147p.
17. SCHERER HU, et al. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 2020; 110: 102400.
18. VIÑOLAS LDV. Artrite Reumatoide – Abordagens Terapêuticas. Relatório de Estágio e Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018, 48 p.
19. VOLKOV M, et al. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological reviews*, 2020; 294(1): 148-163.