



## Uma análise sobre as características da Artrite Reumatoide: revisão de literatura

An analysis of the characteristics of Rheumatoid Arthritis: literature review

Un análisis de las características de la Artritis Reumatoide: revisión de la literatura

Gabriela Cesar de Oliveira Ferraz<sup>1</sup>, Emílio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Artrite Reumatoide (AR). **Revisão bibliográfica:** A AR acomete cerca de 0,5% e 1% da população mundial, com predomínio de 3 vezes mais no sexo feminino do que no masculino. Os principais sintomas da AR são dor, inflamação, inchaço e rigidez das articulações sinoviais. No entanto, os sintomas de todo o corpo desta doença podem incluir cansaço, temperatura elevada, perda de peso e perda de apetite. A AR tem um forte componente genético, entretanto há fatores de exposição ambiental como exposição a fumaça do tabaco. O tratamento pode ser realizado com Metrotexato, o qual muda a história natural da doença, além de anti-inflamatórios não esteroidais e imunobiológicos. **Considerações finais:** A AR é uma doença autoimune crônica que afeta as articulações, sendo caracterizada por inflamação simétrica progressiva das articulações afetadas, resultando em destruição da cartilagem, erosão óssea e incapacidade funcional. Podem-se citar também que há manifestações extra articulares como aumento do risco cardiovascular, lesões renais, alterações gastrointestinais e lesões oculares. Nesse sentido, torna-se fundamental o entendimento acerca da doença a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide, Reumatologia, Articulações.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Rheumatoid Arthritis (RA). **Bibliographic review:** RA affects about 0.5% and 1% of the world population, with a predominance of 3 times more in females than in males. The main symptoms of RA are pain, inflammation, swelling and stiffness of the synovial joints. However, the body-wide symptoms of this disease can include tiredness, high temperature, weight loss, and loss of appetite. RA has a strong genetic component, however there are environmental exposure factors such as exposure to tobacco smoke. Treatment can be performed with Metrotexate, which changes the natural history of the disease, in addition to non-steroidal and immunobiological anti-inflammatory drugs. **Final considerations:** RA is a chronic autoimmune disease that affects the joints, characterized by progressive symmetrical inflammation of the affected joints, resulting in cartilage destruction, bone erosion and functional disability. It can also be mentioned that there are extra-articular manifestations such as increased cardiovascular risk, kidney damage, gastrointestinal alterations and eye damage. In this sense, it is essential to understand the disease in order to provide an adequate diagnosis and treatment.

**Key words:** Arthritis rheumatoid, Rheumatology, Joints.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Artritis Reumatoide (AR). **Revisión bibliográfica:** La AR afecta alrededor del 0,5% y el 1% de la población mundial, con un predominio de 3 veces más en mujeres que en hombres. Los principales síntomas de la AR son dolor, inflamación, hinchazón y rigidez de las articulaciones sinoviales. Sin embargo, los síntomas de esta enfermedad en todo el cuerpo pueden incluir cansancio, temperatura alta, pérdida de peso y pérdida de apetito. La AR tiene un fuerte componente genético, sin embargo, existen factores de exposición ambiental como la exposición al humo del tabaco. El tratamiento se puede realizar con Metrotexate, que cambia la historia natural de la enfermedad, además de antiinflamatorios no esteroideos e inmunobiológicos. **Consideraciones finales:** La AR es una enfermedad autoinmune crónica que afecta las articulaciones, caracterizada por una inflamación progresiva y simétrica de las articulaciones afectadas, que resulta en destrucción del cartílago, erosión ósea y discapacidad funcional. También se puede mencionar que existen manifestaciones extraarticulares como aumento del riesgo cardiovascular, daño renal, alteraciones gastrointestinales y daño ocular. En este sentido, es fundamental conocer la enfermedad para poder realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, Reumatología, Articulaciones.

---

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença que se caracteriza por alterações inflamatórias do tecido sinovial das articulações, da cartilagem e do osso além de sítios extra-articulares. A AR surge com base em componentes genéticos e epigenéticos, mas também o ambiente desempenha papel importante como a fumaça do cigarro (SCHERER HU, et al., 2020).

A AR manifesta-se patologicamente como infiltração de células imunes, hiperplasia do revestimento sinovial, formação de pannus e destruição da cartilagem articular e do osso. Na atualidade, a AR afeta cerca de 0,5% a 1,0% da população mundial e, em particular, as mulheres apresentam maior risco da doença (duas a três vezes que os homens), é predominante na população com idade entre quarenta e sessenta anos (HUANG J, et al., 2021; ANDRADE TF e DIAS SRC, 2019).

Os principais sintomas da AR são dor, inflamação, inchaço e rigidez das articulações sinoviais. No entanto, os sintomas de todo o corpo desta doença podem incluir cansaço, temperatura elevada, perda de peso e perda de apetite (SCHERER HU, et al., 2020; MACFARLANE FR, et al., 2019).

Existem vários mecanismos envolvendo fatores genéticos e ambientais que contribuem para a patogênese da AR, mas as interações complexas entre esses mecanismos ainda não são totalmente compreendidas. Sabe-se que a predisposição congênita é um fator de risco para a AR, sendo a herdabilidade da AR estimada em cerca de 60%. A doença é caracterizada por respostas imunes inatas e adaptativas descontroladas que levam à apresentação de autoantígenos e produção aberrante de citocinas pró-inflamatórias (MACFARLANE FR, et al., 2019).

Devido ao grau de morbidade da AR, é essencial o conhecimento acerca da fisiopatologia, diagnóstico, fatores de risco modificáveis e tratamento, além das manifestações extra articulares da doença. O objetivo do estudo foi analisar as características da Artrite Reumatoide.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia

A AR é uma doença autoimune crônica que afeta as articulações. É caracterizada por uma inflamação simétrica progressiva das articulações afetadas, resultando em destruição da cartilagem, erosão óssea e incapacidade. Embora inicialmente apenas algumas articulações sejam afetadas, em estágios posteriores muitas articulações são afetadas e os sintomas extra-articulares são comuns (LIN YJ, et al., 2020).

Esta é caracterizada por inflamação sinovial e hiperplasia, produção de autoanticorpos, incluindo Fator Reumatoide (FR) e Anticorpo Antiproteína Citrulinada (ACPA), deformidades da cartilagem e do osso e

características sistêmicas, incluindo distúrbios cardiovasculares, pulmonares, psicológicos, cutâneos e esqueléticos (JANG S, et al., 2022).

A AR é uma das formas mais comuns de artrite, com taxas de prevalência entre 0,3-4,2%, dependendo da população. Em países da América Latina tem alta prevalência com 1,25% de casos (GERMANO JL, et al., 2021; ZHANG A e LEE YC, 2018). No Brasil, estudos demonstraram que o percentual por pessoas acometidas varia de 0,46 a 2% (ANDRADE TF e DIAS SRC, 2019).

É mais comum em mulheres, com o risco cumulativo ao longo da vida de desenvolver AR com início na idade adulta estimado em aproximadamente 3,6% para mulheres e 1,7% para homens (JANG S, et al., 2022). Além disso, a AR afeta predominantemente caucasianos (YIP K e NAVARRO-MILLÁN I, 2021).

### Fatores de risco

A AR tem um forte componente genético. Estudos com gêmeos estimaram a herdabilidade da AR em aproximadamente 60%. Esse número é observado em pacientes ACPA-positivos, enquanto as estimativas de doenças soronegativas são menores. No entanto, a concordância da doença de gêmeos idênticos é de apenas 12-15%, indicando que fatores ambientais também desempenham um papel importante na suscetibilidade (JANG S, et al., 2022). O papel dos riscos genéticos no desenvolvimento da AR é reconhecido desde a década de 1980, quando os alelos HLA-DRB1 (human leukocyte antigen isotype DRB1) foram identificados (MACFARLANE FR, et al., 2019).

Fumar, exposição à sílica, exposição à nanopartículas derivadas de carbono e doença periodontal são fatores de risco ambientais para o desenvolvimento de AR. Estudos mostraram uma associação entre asma e AR. Além disso, rinite alérgica e infecções virais também aumentam o risco de AR, o que pode ser de particular relevância, dada a pandemia de coronavírus. A pneumonia por *Mycoplasma* também foi recentemente associada à AR incidente, especialmente em idosos e nos dois anos seguintes à infecção (JANG S, et al., 2022; KRONZER VL e DAVIS JM, 2021; MACFARLANE FR, et al., 2019).

Além disso, a obesidade contribui para o aumento do risco de AR. Um estudo demonstrou que mesmo o excesso de peso (IMC>25) aumentava o risco de AR, principalmente em adultos com menos de 50 anos de idade. Uma metanálise mais recente mostrou não apenas o IMC, mas também o aumento da circunferência do peso, aumento do risco de AR (KRONZER VL e DAVIS JM, 2021).

### Patogênese

A patogênese é determinada pela indução e progressão da resposta anormal das células T reguladoras (Treg) com um desvio para uma resposta das células Th17. As células Treg (CD4 + CD25 +) desempenham um papel na manutenção da homeostase mediando a tolerância imunológica e suprimindo linfócitos autorreativos. Esta homeostase foi encontrada alterada na AR ativa. As células Th17 são os outros atores na patogênese da AR e secretam certas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-17A (IL-17A). Tanto a IL-17A quanto o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) atuam induzindo a produção de quimiocinas e citocinas a partir de fibroblastos sinoviais, resultando na destruição da cartilagem (RIADH EM, et al., 2021).

### Anticorpos da Artrite Reumatoide

O primeiro anticorpo associado a AR observado foi o FR, um autoanticorpo dirigido contra uma região das moléculas de imunoglobulina. Além disso, um marcador chave para subtipos de AR é a presença ou ausência de ACPAs, que pode ser detectado muito antes dos sintomas articulares, por exemplo, dor e inchaço. Esses ACPAs podem ser encontrados em quase 67% dos pacientes com AR e indicam uma forma mais agressiva de AR que responde a células imunes e tratamentos, de forma diferente da forma ACPA-negativa da doença. A presença ou ausência desses anticorpos pode estar ligada a fatores genéticos e ambientais. Além disso, esses antígenos podem ativar as células T que, por sua vez, ajudam as células B a produzir mais ACPA, levando à perda óssea, inflamação e indução de dor nas articulações (MACFARLANE FR, et al., 2019).

### Quadro Clínico e Diagnóstico

A AR tem a dor articular crônica grave como uma manifestação debilitante. A dor ocorre classicamente nas pequenas articulações das mãos, punhos e pés e, às vezes, nos cotovelos, ombros, pescoço, joelhos,

tornozelos ou quadris. Como a dor da AR é tradicionalmente considerada um resultado direto da inflamação periférica, esta é considerada um marcador de inflamação (HULEN E, et al., 2017; ZHANG A e LEE YC, 2018).

A doença é marcada por intervalos de remissão e exacerbação. Os pacientes com AR geralmente apresentam rigidez matinal. Se não tratadas, podem aparecer pequenas necroses focais, aderências de granulação e tecido fibroso na superfície articular, que levam à anquilose articular progressiva, destruição, deformidades e incapacidade (HUANG J, et al., 2021; ANDRADE TF e DIAS SRC, 2019).

A fadiga é um problema importante e comum para pessoas com AR. Pessoas com AR descreveram fadiga como cansaço extremo e persistente, fraqueza ou exaustão mental, física ou ambos. A fadiga é uma experiência frustrante e avassaladora que pode ser frequente, imprevisível e sem resolução, e muitas vezes tão grave ou mais grave do que a dor. As taxas de fadiga grave e clinicamente relevante variam de 42% a mais de 80% (CRAMP F, 2019).

O diagnóstico da AR é feito através de exames laboratoriais, clínicos e radiográficos. Entretanto, diversas vezes o diagnóstico é incerto em decorrência das alterações gradativas da doença ao longo tempo com períodos de exacerbação e remissão e, principalmente, da falta de parâmetros laboratoriais clínicos para uma correta definição (ANDRADE TF e DIAS SRC, 2019).

Alguns critérios podem ser utilizados no diagnóstico da AR. Entre eles estão: a duração dos sintomas, tipo e número de articulações afetadas além de biomarcadores laboratoriais de inflamação e autoimunidade. A população-alvo para o cumprimento de tais requisitos é formada com um paciente que apresente ao menos uma articulação com edema, identificado com sinovite clínica que não pode ser explicada por outras doenças. Através do exame de sangue, a determinação do FR e dos anticorpos anti-CCP (proteínas citrulinadas cíclico) possuem especificidade e sensibilidade, sendo bons métodos para o diagnóstico da doença (ANDRADE TF e DIAS SRC, 2019; ZHANG A e LEE YC, 2018).

### **Tratamento**

Atualmente, não há cura conhecida para a AR, no entanto, os tratamentos podem reduzir a progressão da doença, aliviar os sintomas e prevenir mais danos nas articulações (MACFARLANE FR, et al., 2019). No contexto da AR, os Anti Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) são usados para reduzir a dor e a inflamação nas articulações. Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco e inibidores de COX-2 são os AINEs mais comuns prescritos para pacientes com AR. Os AINEs podem reduzir o revestimento do estômago, tendo que ser utilizados junto dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), que reduzem a quantidade de ácido estomacal (MACFARLANE FR, et al., 2019).

Nos últimos anos, os avanços na compreensão da patogênese da AR por meio da identificação de células-chave e citocinas permitiram o desenvolvimento de novos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Esses medicamentos melhoraram consideravelmente os resultados do tratamento para a maioria dos pacientes. Além disso, numerosos estudos demonstraram que a terapia farmacológica com DMARDs biológicos (bDMARDs) promove, paralelamente à sua eficácia clínica, melhora significativa em todos esses mecanismos moleculares alterados (LOPEZ-PEDRERA C, et al., 2020).

Os bDMARDs atualmente aprovados e clinicamente demonstrados como mais eficazes incluem inibidores de TNF $\alpha$  (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, etc.), moduladores de coestimulação de células T (Abatacept), inibidores de IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab), inibidores de IL-1 (Anakinra) e drogas anti-CD20 (Rituximab). A maioria deles são inibidores diretos de citocinas pró-inflamatórias, enquanto outros desenvolvem sua função a montante da cascata inflamatória, interferindo assim na ativação de células T (Abatacept) ou na depleção de células B (Rituximab) (LOPEZ-PEDRERA C, et al., 2020).

Embora vários tratamentos eficazes tenham sido desenvolvidos recentemente, o metotrexato de baixa dose (MTX) continua sendo o agente âncora para o tratamento da AR, que geralmente é considerado como aumentando a eficácia da maioria dos produtos biológicos na AR. No entanto, uma grande proporção de pacientes com AR não responde ao MTX oral ou apresenta reações adversas graves, especialmente a toxicidade gastrointestinal (YAN H, et al., 2021).

O manejo farmacológico ideal da AR, com drogas antirreumáticas modificadoras da doença e terapias biológicas, parece fornecer apenas pequenos benefícios para a fadiga. Tais benefícios ocorrem de forma indireta através da redução da inflamação e/ou dor. Sem a melhoria dos fatores cognitivo-comportamentais e pessoais que contribuem para a fadiga da AR, é improvável que mesmo o gerenciamento ideal de drogas forneça grandes benefícios. Para abordar a natureza potencialmente complexa e multifatorial da fadiga da AR, é provável que ela seja melhor gerenciada como um sintoma por si só, usando uma abordagem multidimensional que incorpora abordagens farmacológicas e não farmacológicas (CRAMP F, 2019; HULEN E, et al., 2017).

Intervenções não farmacológicas podem alterar as possíveis vias causais da fadiga da AR. Intervenções psicossociais, como programas de autogestão, abordagens cognitivo-comportamentais e intervenções no estilo de vida, ou intervenções baseadas em atividade física, têm sido propostas como potencialmente benéficas (CRAMP F, 2019; CHOY EH, DURES E, 2019). Além disso, podem ser realizadas medidas não farmacológicas no tratamento da AR como a perda de peso e a cessação do tabagismo (KRONZER VL e DAVIS JM, 2021; HULEN E, et al., 2017).

### **Artrite reumatoide e risco cardiovascular**

A doença cardiovascular é responsável por maior mortalidade na artrite reumatoide, respondendo por 39,6% das mortes em uma revisão de 50 estudos que incluiu 91.618 pacientes e 33.250 mortes. Em duas grandes metanálises que juntas contribuíram com mais de 150.000 pacientes, a artrite reumatoide foi associada a um aumento de 48% no risco de eventos cardiovasculares e uma incidência 50% maior de eventos cardiovasculares mortalidade relacionada à doença em comparação com a população geral (MEYER PW, et al., 2018; ENGLAND BR, et al., 2018).

Apesar dos fatores de risco tradicionais para Doenças Cardiovasculares (DCV) comuns entre pacientes com AR em países desenvolvidos (tabagismo, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e outros), aqueles especificamente associados à AR incluem a presença de manifestações extra-articulares e erosões, bem como duração prolongada da doença com acompanhamento inflamação sistêmica e disfunção endotelial (MEYER PW, et al., 2018).

A Doença Cardiovascular (DCV) é bem reconhecida como a causa mais comum de mortalidade em pacientes com AR, estando associada à disfunção endotelial e rigidez arterial devido à perda de elasticidade da parede vascular associada à inflamação. Isso resulta de alterações nas proteínas estruturais, colágeno e elastina, levando à aterosclerose acelerada, geralmente detectada pela medida da espessura íntima-média da carótida. Acredita-se que a inflamação sistêmica crônica de baixo grau que leva à ativação endotelial prolongada e um estado pró-trombótico/pró-coagulante acompanhante seja o principal contribuinte para o aumento do risco de DCV na AR (HULEN E, et al., 2017; MEYER PW, et al., 2018).

Em um estudo nos Estados Unidos avaliou que a média de tempo de atividade da doença na faixa de remissão foi associada a um risco 53% menor de eventos cardiovasculares do que em alta atividade da doença, independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais e dos tratamentos de artrite reumatoide (ENGLAND BR, et al., 2018; MEYER PW, et al., 2018).

A atividade da doença da artrite reumatoide não é apenas preditiva de eventos cardiovasculares, mas também está fortemente correlacionada com a função cardíaca. Usando a ecocardiografia speckle-tracking, maior tensão ventricular esquerda foi observada em pacientes com artrite reumatoide do que em controles e foi associada à atividade da doença. Da mesma forma, maior atividade da doença da artrite reumatoide está associada à deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo, bem como à espessura da parede do ventrículo esquerdo. A disfunção diastólica também está super-representada em pacientes com artrite reumatoide e está associada a maiores concentrações circulantes de interleucina (IL)-6 (ZULFIQAR AA, et al., 2018; ENGLAND BR, et al., 2018).

O tratamento com Metotrexato reduziu a taxa de mortalidade em pacientes com AR em 70% e mostrou uma diminuição de 21% no risco cardiovascular total, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral. Isso confirma que se a inflamação sistêmica na AR for reduzida, o

risco de DCV também será reduzido. Portanto, é importante atingir a remissão ou baixa atividade da doença o mais rápido possível, não apenas para obter melhores resultados estruturais e funcionais, mas também para reduzir o risco de DCV nesses pacientes. Além disso, o tratamento da AR com agentes biológicos anti-TNF pode diminuir o risco de DCV ao inibir a disfunção endotelial e a progressão da aterosclerose ao diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão endotelial (MEYER PW, et al., 2018; ZULFIQAR AA, et al., 2018).

### **História ginecológica e obstétrica na AR**

A artrite reumatoide e a reprodução feminina estão relacionadas na literatura há décadas, sendo bem reconhecida a diminuição de seus sintomas durante a gravidez, com exacerbação da doença no puerpério. A história ginecológica e obstétrica tem sido estudada neste contexto; entretanto, resultados contraditórios foram obtidos. De acordo com uma investigação epidemiológica em uma coorte sueca, ter mais de uma gravidez amplificou o risco de AR negativo para anticorpo anti-proteína citrulinada (ACPA) em mulheres em idade reprodutiva. Entretanto, um estudo com 310 pacientes com AR e 1.418 controles e descobriram que as mulheres que pariram tinham cerca de 40% menos probabilidade de receber o diagnóstico de AR. Outro estudo, também mostrou que a maior paridade reduziu as chances de ser diagnosticado com AR. Além disso, foi encontrada uma relação entre maior número de gestações e atraso no início da AR (CAVALCANTE AFS, et al., 2021).

### **Manifestações gastrointestinais na Artrite Reumatoide**

Pacientes com AR podem desenvolver complicações digestivas e hepáticas de sua doença. Eles também podem desenvolver doenças autoimunes relacionadas que afetam o trato gastrointestinal. Entre essas complicações estão a vasculite reumatoide, amiloidose, Síndrome de Sjögren secundária, hepatomegalia (na síndrome de Felty, vasculite reumatoide), hepatite, cirrose, hipertensão portal (em amiloidose, hepatite autoimune, colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária) (CRAIG E e CAPPELLI LC, 2018).

### **Acometimento ocular na artrite reumatoide**

A incidência de lesões oculares na AR é de cerca de 39%. As manifestações oculares da AR decorrem da semelhança histológica nas articulações e tecidos oculares, como esclera e córnea, pois ambos contêm proteoglicanos e colágeno (ACHARYA M e DAVE A, 2021).

As manifestações oculares mais comumente se apresentam como ceratoconjuntivite seca (KCS), que pode progredir para derretimento e perfuração corneana não inflamatória grave. As lesões esclerais apresentam-se como esclerite anterior não necrosante e necrosante e esclerite posterior. A ceratite ulcerativa periférica (PUK) associada à AR está frequentemente associada à esclerite necrosante, diferenciando-a da úlcera de Mooren. O acometimento ocular geralmente corresponde ao acometimento sistêmico avançado por vasculite sistêmica subclínica associada. O teste de Schirmer de rotina e a coloração Rose Bengal ajudam a detectar o início precoce da síndrome do olho seco em pacientes assintomáticos (ACHARYA M e DAVE A, 2021; ZHAO J, et al., 2021).

### **Manifestações renais na AR**

Aproximadamente 10,4% dos pacientes com AR apresentavam doença renal crônica (DRC) antes do tratamento e 89,6% após o início do tratamento. A amiloidose (28,1%) foi a variante mais comum em pacientes com AR, seguida de nefrite mesangioproliferativa (19,1%), nefropatia membranosa (6,1%), nefrite crescente (16,8%), glomerulosclerose segmentar focal (18,6%) e alterações mínimas (11,7%). Além disso, estudos mostraram que o Infliximab está relacionado com esclerose segmentar focal e amiloidose em pacientes com AR (CHEBOTAREVA NV, et al., 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A AR é uma doença autoimune crônica que afeta as articulações, sendo caracterizada por inflamação simétrica progressiva das articulações afetadas, resultando em destruição da cartilagem, erosão óssea e incapacidade funcional. Podem-se citar também que há manifestações extra articulares como aumento do

risco cardiovascular, lesões renais, alterações gastrointestinais e lesões oculares. Nesse sentido, torna-se fundamental o entendimento acerca da doença a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. ACHARYA M, DAVE A. Commentary: Corneal involvement in rheumatoid arthritis. *Indian J Ophthalmol*, 2021; 69(1): 73-74.
2. ANDRADE TF, DIAS SRC. Etiologia da artrite reumatoide: revisão bibliográfica. *Braz. J. Hea. Rev*, 2019; 2(4): 3698-718.
3. CAVALCANTE AFS, et al. Gynecological/Obstetric Background and Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study in Brazilian Patients. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*; 2021; 43(05): 357-361.
4. CHEBOTAREVA NV, et al. Renal lesions in rheumatoid arthritis: Variants and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021 Mar; 32(2): 588-589.
5. CHOY EH, DURES E. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(5): 1-2.
6. CRAIG E, CAPPELLI LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018; 44(1):89-111.
7. CRAMP F. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid-arthritis-related fatigue. *Rheumatology (Oxford)*, 2019; 58(5): 22-28.
8. ENGLAND BR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*, 2018; 361: k1036.
9. GERMANO JL, et al. Prevalência da artrite reumatoide na América do Sul: revisão sistemática e meta-análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021; 26(3): 5371-5382.
10. HUANG J, et al. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021; 12: 686155.
11. HULEN E, et al. Patient goals in rheumatoid arthritis care: A systematic review and qualitative synthesis. *Musculoskeletal Care*, 2017; 15(4): 295-303.
12. JANG S, et al. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(2): 905.
13. KRONZER VL, DAVIS JM. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*, 2021; 23(4): 21.
14. LIN YJ, et al. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 2020; 9(4): 880.
15. LOPEZ-PEDRERA C, et al. Effects of Biological Therapies on Molecular Features of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(23): 9067.
16. MACFARLANE FR, et al. Quantitative Predictive Modelling Approaches to Understanding Rheumatoid Arthritis: A Brief Review. *Cells*, 2019; 9(1): 74.
17. MEYER PW, et al. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*, 2018; 29(5): 317-321.
18. RIADH EM, et al. Immunologic Parameters for Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arch Razi Inst*, 2021; 76(4):1095-1105.
19. SCHERER HU, et al. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*, 2020; 110:102400.
20. YAN H, et al. Pharmacomicrobiology of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Gut Microbiome as Predictor of Therapeutic Response. *Front Immunol*, 2021; 12: 789334.
21. YIP K, NAVARRO-MILLÁN I. Racial, ethnic, and healthcare disparities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2021; 33(2):117-121.
22. ZHANG A, LEE YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep*, 2018; 16(5): 603-610.
23. ZHAO J, et al. Molecular and Cellular Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Clinical Implications. *Front Immunol*, 2021; 12: 790122.
24. ZULFIQAR AA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk factor: literature review. *Rev Med Liege*, 2018; 73(12): 634-639.