

## Avanços e perspectivas dos estudos da artrite reumatoide

Advances and prospects of studies of rheumatoid arthritis

Avances y perspectivas de los estudios de la artritis reumatoide

Gislaine Cristina Scodeler<sup>1</sup>, Fabíola Cunha Bernardes E Rezende<sup>2</sup>

---

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do trabalho foi fazer uma revisão sobre os avanços dos estudos da Artrite Reumatoide publicados em artigos científicos no período 2000 a 2016. **Métodos:** Para o levantamento de dados foram usadas as bases Pubmed, Lilacs, Scielo e Google Acadêmico usando os termos: artrite reumatoide, patogênese, diagnóstico, tratamento. **Resultados e Discussão:** A artrite reumatoide ainda é uma doença de etiologia desconhecida e mesmo com o avanço em pesquisas biomédicas, sabe-se apenas que está relacionada a fatores ambientais, comportamentais, hábitos de vida e alimentares. Dados recentes mostram que o processo patogênico a nível molecular está vinculado ao desenvolvimento de antígenos, de origem tanto endógena quanto exógena, que são responsáveis pelo desenvolvimento do processo inflamatório típico da doença. Os responsáveis pelo desenvolvimento exógeno podem ser os parvovírus, o vírus da rubéola, o Epstein-Barr vírus, o HTLV-1, micoplasmas e micobactérias. Além disso, são diversos os fatores imunológicos envolvidos na patogenia da artrite reumatoide que mantêm o processo inflamatório, o que torna difíceis as investigações fisiopatológicas da doença. **Considerações finais:** O diagnóstico é inespecífico e baseia-se em marcadores laboratoriais, exames de imagens e ainda achados durante os exames clínicos. Tratamentos não farmacológicos e preventivos servem como base da terapia para todos os pacientes. Diante do que foi mostrado há a necessidade do avanço de estudos específicos da artrite reumatoide.

**Palavras chave:** artrite reumatoide, patologia, imunologia

---

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to review the advances in Rheumatoid Arthritis studies published in scientific articles from 2000 to 2016. **Methods:** The databases Pubmed, Lilacs, Scielo and Google Scholar were used for the data collection using the terms : Rheumatoid arthritis, pathogenesis, diagnosis, treatment. **Results and Discussion:** Rheumatoid arthritis is still a disease of unknown etiology, and even with advances in biomedical research, it is only known that it is related to environmental, behavioral, lifestyle and alimentary factors. Recent data show that the pathogenic process at the molecular level is linked to the development of both endogenous and exogenous antigens, which are responsible for the development of the inflammatory process typical of the disease. Those responsible for exogenous development may be parvovirus, rubella virus, Epstein-Barr virus, HTLV-1, mycoplasmas and mycobacteria. In addition, there are several immunological factors involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis that maintain the inflammatory process, making the pathophysiological investigations of the disease difficult. **Final considerations:** The diagnosis is non-specific and is based on laboratory markers, imaging tests and still found during clinical exams. Non-pharmacological and preventive treatments serve as the basis of therapy for all patients. In view of what has been shown there is a need to advance specific studies of rheumatoid arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, pathology, immunology

---

<sup>1</sup> Egressa do 8º Período no Curso de Ciências Biológicas da Universidade do Vale do Sapucaí.

<sup>2</sup> Professora do Curso de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade do Vale do Sapucaí.

## RESUMEM

**Objetivo:** El objetivo fue revisar el progreso de los estudios de artritis reumatoide en los artículos científicos publicados entre 2000 y 2016. **Métodos:** Para la recolección de datos se utilizaron las bases de Pubmed, lilas, Scielo y Google Scholar utilizando los términos : la artritis reumatoide, patogenia, diagnóstico, tratamiento. **Resultados y Discusión:** La artritis reumatoide es todavía una enfermedad de etiología desconocida e incluso con los avances en la investigación biomédica, sólo se conoce que está relacionado con factores ambientales, de comportamiento, estilo de vida y alimentación. Datos recientes muestran que el proceso patogénico en el nivel molecular está vinculado con el desarrollo de antígenos de endógeno, así origen exógeno, que son responsables para el desarrollo de la característica proceso inflamatorio de la enfermedad. El exógeno responsable de desarrollo puede ser parvovirus, virus de la rubéola, virus de Epstein-Barr, HTLV-1, micobacterias y micoplasmas. Además, hay varios factores inmunológicos implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide que sostiene el proceso inflamatorio, lo que hace difíciles las investigaciones de enfermedades patofisiológicas. **Observaciones finales:** El inespecíficos y el diagnóstico se basa en los marcadores de laboratorio de imagen y otros hallazgos durante el examen clínico. Los tratamientos no farmacológicos y preventiva sirven como base para el tratamiento de todos los pacientes. En vista de lo que se muestra hay una necesidad de avanzar estudios específicos de la artritis reumatoide.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, patología, inmunología

---

## INTRODUÇÃO

As estruturas ósseas que compõem o sistema esquelético, cuja principal função é estruturação, sustentação, conformação e proteção no indivíduo humano, são articuladas por um conjunto de tecido conjuntivo com a finalidade de permitir contato entre elas, além da mobilidade: as chamadas articulações podendo ser fibrosas sem mobilidade, cartilaginosa com pouca mobilidade e sinoviais com mobilidade. (CALÇADO; SLEUTIES, 2014; TOMITA, 2010; SMELTZER; BARE, 2002).

Na articulação tipicamente móvel (sinovial), as extremidades dos ossos em união são cobertas por cartilagem hialina lisa. São ainda circundados por uma bainha fibrosa vigorosa, chamada de cápsula articular, que por sua vez é revestida internamente pelas membranas sinoviais, responsáveis pela produção do líquido sinovial, que lubrifica a articulação e absorve impactos. Em algumas delas, como é o caso da articulação do joelho, coleções de tecido conjuntivo fibrocartilaginosa estão localizadas entre as superfícies cartilaginosa articulares, chamados de discos e meniscos. Todo esse arranjo é para que não haja contato direto entre os ossos articulados, evitando-se assim, dor e lesões no tecido ósseo. Existem ainda ligamentos e tendões musculares que passam sobre a articulação, fornecendo a estabilidade articular, além de ligamentos presentes no interior da cápsula de algumas delas, fornecendo estabilidade aumentada (CALÇADO; SLEUTIES, 2014; TOMITA, 2010; SMELTZER; BARE, 2002). Por fim, a bolsa ou saco sinovial, repleto de líquido sinovial, acolchoa o movimento de tendões, ligamentos e ossos em um ponto de atrito, encontrado nos joelhos, ombros, cotovelos e punhos, dentre outras articulações (TOMITA, 2010; SMELTZER; BARE, 2002).

Quando são identificadas alterações nas articulações, como dor, edema e limitação dos movimentos, pode haver um processo de doença na mesma. Se esse processo de doença apresentar características inflamatórias, denomina-se artrite. Podem-se identificar na literatura diversos tipos de artrite, como a traumática, a infecciosa, a gotosa, a degenerativa e a reumatoide (ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010; CALÇADO; SLEUTIES, 2014; SMELTZER; BARE, 2002).

A artrite reumatoide é uma das Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DTC). Essas doenças referem-se a um grupo de distúrbios de natureza crônica e caracterizados por inflamação e degeneração difusas dos tecidos conjuntivos (ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010; GOELDNER *et al.*, 2011). Em se tratando de fatores epidemiológicos, a artrite reumatoide é uma doença que ataca aproximadamente 0,5% e 1% da população

mundial adulta, sendo pouco comum nos continentes Africano e Asiático, se comparado às Américas e à Europa. No Brasil, cerca de 900 mil pessoas são portadoras da doença (ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010). Geralmente, manifesta-se em indivíduos entre os 40 e 60 anos de idade e é três vezes mais comum nas mulheres do que nos homens (ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010; FELLET *et al.*, 2002; HAMED *et al.*, 2012).

Embora de causas desconhecidas, as Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo, que em seus diversos tipos apresentam aspectos clínicos semelhantes, afetando órgãos idênticos, provavelmente derivam de anormalidades imunológicas diversas (ACR, 2010; ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010; FELLET *et al.*, 2002). É possível que inúmeros fatores estejam envolvidos no desenvolvimento e continuação do processo inflamatório crônico notado na artrite reumatoide, compostos principalmente por características genéticas, estímulos antigênicos infecciosos, fatores ambientais e alterações imunológicas. (GOELDNER *et al.*, 2011; ALEMAO *et al.*, 2016; ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010; BOONE; VAN DER HEIJDE, 2005; FELLET *et al.*, 2002; ACR, 2010; BARBOSA *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2006; BERNI *et al.*, 2015; CALÇADO; SLEUTIES, 2014; SMELTZER; BARE, 2002).

Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica que compreende os artigos publicados no período de janeiro do ano 2000 a janeiro ano de 2016, usando as bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo e Google Acadêmico. Foram incluídos no estudo 24 artigos que abordavam a artrite reumatoide nas mais diversas vertentes, como tratamento, a etiologia, fatores ligados ao sistema imunológico, além de fatores ambientais, comportamentais, de hábitos de vida e alimentares que interferem direta ou indiretamente no aparecimento e evolução da doença.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Fatores genéticos são importantes para o desenvolvimento da artrite reumatoide e se correlacionam e também para a resposta ao tratamento e evolução da doença (GOELDNER *et al.*, 2011; MANGINI; MELO, 2003; NURMOHAMED; DIJKMANS, 2005; SILVA *et al.*, 2006; VELDE *et al.*, 2011; BURSKA *et al.*, 2014; GOETZA *et al.*, 2011). Por outro lado, para Corbacho e Dapuetto (2010) são muitos os fatores ambientais que interferem no desenvolvimento de artrite reumatoide, como o tabagismo e a nutrição. Em geral, não apresenta agregação familiar, porém há certa coincidência entre parentes consanguíneos. A concordância entre gêmeos monozigóticos é entre 15% e 30%, sendo pouco expressiva.

Pesquisas recentes têm mostrado que alguns oligoelementos possuem influência de doenças autoimunes. A vitamina D, por exemplo, tem sua função no metabolismo do cálcio e da formação óssea, além de forte interação com o sistema imune. Sua atuação é sistêmica, sendo proeminente em órgãos como o cérebro, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e glândulas, como a paratireoide (MARQUES *et al.*, 2010; HAQUE; BATHON; GILES, 2012; HAMED *et al.*, 2012; GOELDNER *et al.*, 2011; WOLFE; MICHAUD, 2010).

Em se tratando especificamente da artrite reumatoide, a ausência de vitamina D está associada à exacerbação da resposta imunológica Th1, sendo que o evento inicial na doença se dá com ativação de células T dependente de antígenos, desencadeando resposta imunológica essencialmente do tipo Th1. Tal ativação leva a proliferação de células endoteliais e sinoviais, recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias e produção de anticorpos (MARQUES *et al.*, 2010; GOELDNER *et al.*, 2011). Lembrando que Na artrite reumatoide, as alterações autoimunes ocorrem, principalmente, no tecido sinovial (SMELTZER; BARE, 2002; EMERY, 1994; GOELDNER *et al.*, 2011; MANGINI; MELO, 2003).

Achados científicos apontam que para o desenvolvimento da doença além dos fatores genéticos e ambientais, seria necessária a presença de um antígeno específico, que desencadearia o processo inflamatório contra a membrana sinovial. Esse antígeno poderia ser endógeno e/ou exógeno, sendo que diversos agentes já foram arrolados como possíveis causadores: parvovírus, vírus da rubéola, Epstein-Barr

vírus, HTLV-1, micoplasma e micobactérias (SILVA *et al.*, 2006; VELDE *et al.*, 2011; BURSKA *et al.*, 2014; MANGINI; MELO, 2003).

A reação inflamatória contra as células sinoviais, dada por fatores imunológicos, pode ser desencadeada pela apresentação de um antígeno a um linfócito sinovial e mantida, presumivelmente, pela presença do próprio antígeno desencadeante e da produção de mediadores, tais como citocinas ou interleucinas. Os linfócitos T CD4 Th1 positivos (predominantes na membrana sinovial) são capazes de produzir citocinas, atraindo e ativando macrófagos. O processo inflamatório e o desenvolvimento da artrose reumatoide são mantidos pela produção de citocinas pelos macrófagos, como a Interleucina (IL) 1 e fator de necrose tumoral (TNF), além de outras citocinas como fatores de crescimento, sinoviócitos, fibroblastos e células endoteliais. Há inclusive a formação do fator reumatoide, que compõe-se de um complexo antígeno-anticorpo que ativa o sistema complemento (SMELTZER; BARE, 2002; GOELDNER *et al.*, 2011; FELLET; SCOTTON, 2004; MOTA *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2013)

A participação dos linfócitos B na patogênese da artrite reumatoide, pode ser um fator envolvido na patogenia, além das alterações endoteliais e a deficiência de inibidores (tais como inibidor de IL-1, IL-2 e de TNF) associado a superprodução de citocinas. No entanto, em resposta à inflamação tissular, a membrana sinovial sofre modificações, com hipertrofia e hiperplasia das células sinoviais e extensa neoangiogênese. As células endoteliais são ativadas para expressar moléculas de adesão. As citocinas e fatores de crescimento produzidos durante o processo inflamatório facilitam o influxo de células inflamatórias adicionais formando-se um infiltrado linfocitário proeminente. A fagocitose que ocorre de maneira exacerbada faz com que haja produção de enzimas dentro da articulação, que por sua vez clivam o colágeno, gerando o edema articular, um dos principais sintomas. Há também proliferação da membrana sinovial e formação de uma camada extra de células de tecido granulomatoso com características tumorais, capaz de invadir e destruir os tecidos cartilaginoso e ósseo e responsável pela extensa destruição articular frequentemente observada na artrite reumatoide. Em seguida ocorre destruição da cartilagem por proliferação do tecido granulomatoso, ocasionando erosão no osso (MAHTANI *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2010; BURSKA *et al.*, 2014; CHANG *et al.*, 2014; SMELTZER; BARE, 2002; GOELDNER *et al.*, 2011, ROCHA; ROCHA; BATISTA, 2010).

Com o progresso da doença ocorre o acúmulo de células polimornucleares neutrófilos no líquido sinovial sem invasão no tecido cartilaginoso, com presença de edema, aumento de temperatura local, além de nódulos e derrames articulares. (EMERY, 1994; SMELTZER; BARE, 2002; NURMOHAMED; DIJKMANS, 2005). Posteriormente, ocorre a proliferação dos linfócitos T, além de aumento na produção de linfócitos B. Nessa fase da doença, é notada uma intensa angiogênese no revestimento sinovial. Essas alterações fazem com que os portadores da doença apresentem edema nas pequenas articulações, associado à dor, rigidez e fadiga articular (SMELTZER; BARE, 2002; BURSKA *et al.*, 2014).

A sequência de fatos anteriormente exposta leva às consequentes perdas da superfície articular e da movimentação das mesmas. Concomitante a este processo, as fibras musculares sofrem alterações degenerativas, ocasionando perda da elasticidade e da força de contração (SMELTZER; BARE, 2002; GOELDNER *et al.*, 2011).

Na fase seguinte, o processo inflamatório na articulação sinovial se instala e desenvolve-se definitivamente (sinovite), juntamente com aumento da proliferação celular, que nessa fase é tão intensa a ponto de levar à formação do tecido granulomatoso. Ocorre então ativação dos condrócitos e posterior degradação da cartilagem articular por enzimas. E por fim, a fase de evolução ocorre erosão do osso subcondral. As células continuam a se proliferar até que invadem o tecido cartilaginoso. Os ligamentos articulares têm suas fibras degradadas, levando à sua frouxidão e os sintomas então passam a ser sistêmicos, e as articulações ficam extremamente prejudicadas, levando a sério comprometimento do movimento e ocorrência de contraturas (GOELDNER *et al.*, 2011; SMELTZER; BARE, 2002; WOLFE; MICHAUD, 2010; WOLFE; MICHAUD, 2010).

Estudos recentes indicam um novo marcador no diagnóstico da Artrite reumatoide, denominado anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti- CCP), este teste apresenta sensibilidade que varia entre 60 e 80% e possui especificidade de 98%. Sugere-se que os anticorpos anti- CCP possuam valores prognósticos e indiquem a presença de Artrite Reumatoide antes mesmo das manifestações de sintomas clínicos, além de suas propriedades diagnósticas (RODRIGUES, DAL BÓ, TEIXEIRA, 2005).

## CONCLUSÕES

A artrite reumatoide ainda é uma doença de etiologia desconhecida e mesmo com o avanço em pesquisas biomédicas, sabe-se apenas que está relacionada a fatores ambientais, comportamentais, hábitos de vida e alimentares. Dados recentes mostram que o processo patogênico a nível molecular está vinculado ao desenvolvimento de antígenos, de origem tanto endógena quanto exógena, que são responsáveis pelo desenvolvimento do processo inflamatório típico da doença. No entanto, são diversos os fatores imunológicos envolvidos na patogenia da artrite reumatoide que mantêm o processo inflamatório, o que torna difíceis as investigações fisiopatológicas da doença.

O diagnóstico é inespecífico e baseia-se em marcadores laboratoriais, exames de imagens e ainda achados durante os exames clínicos. Tratamentos não farmacológicos e preventivos servem como base da terapia para todos os pacientes. Diante do que foi mostrado há a necessidade do avanço de estudos.

---

Recebido em: 12/2016

Aceito em: 1/2017

Publicado em: 3/2017

---

## REFERÊNCIAS

1. ACR - COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Rev Bras Reumatol.* v.50, n.5, p.481-86, 2010.
2. ALEMAO, E; JOO, S; KAWABATA, H; AL, M. J; ALLISON, P. D; MOLKEN, M. P. M. H. R; FRITS, M. L; IANNACCONE, C. K; SHADICK, N. A; WEINBLATT, M. E. Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life, and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data. *Arthritis Care & Research.* v. 68, n. 3, p. 308-17, 2016.
3. BARBOSA, C. M. P. L; NAKAMURA, C; TERRERI, M. T; LEE, M. L. M; PETRILLI, A. S; HILÁRIO, M. O. E. Manifestações musculoesqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *Jorn Pediatría.* v.78, n.6, p.481-4, 2002.
4. BERNI, V. V; PADILLA, L. D; VEGA, N. F; SALAZAR, H. P; MENDOZA, C. A; BARANDA, L; AMARO, R. G. Proportions of several types of plasma and urine microparticles are increased in patients with rheumatoid arthritis with active disease. *Clinical and Experimental Immunology.* v. 180, p. 442-51, 2015.
5. BÉRTOLO, M. B; BRENOL, C. V; SCHAINBERG, C. G; NEUBARTH, F; LIMA, F. A. C; LAURINDO, I. M. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.* v.47 n.3, p.6-14, 2007.
6. BOONE, A; VAN DER HEIJDE, D. Conventional x-ray in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* v.31, n.4, p. 681-98, 2005.
7. BURSKA, A. N; HUNT, L; BOISSINOT, M; STROLLO, R; RYAN, B. J; VIDAL, E; NISSIM, A; WINYARD, P. G; EMERY, P; PONCHEL, F. Autoantibodies to Posttranslational Modifications in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation.* v. 1, n. 1, 2014.
8. CALÇADO, F. J; SLEUTIES, L. Anatomia e Fisiologia Humanas. In: FIGUEIREDO, N. M. A; VIANA, D. L; MACHADO, W. C. A. *Tratado Prático de Enfermagem – Volume I.* 2.ed. São Caetano do Sul: Yendis, cap.1, p.1-82, 2008.
9. CHANG, H; DOCHEVA, D; KNOTHE, U. R; TATE, M. L. K. Arthritic Periosteal Tissue From Joint Replacement Surgery: A Novel, Autologous Source of Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine.* v. 3, p. 308-17, 2014.
10. CORBACHO, M. I; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Rev.Bras Reumatol.* v.50, n.1, p.31-43, 2010.
11. CURTIS, J. R; SINGH, J. A. The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther.* v. 33, n. 6, p. 679-707, 2011.
12. EMERY, P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *British Journal of Rheumatology.* v.33, p.765-8, 1994.
13. FELLET, A. J; SCOTTON, A. S. Como Diagnosticar e Tratar Artrite Reumatóide. *Rev Brasileira Med.* v. 61, n. 12, p.39-48, 2004.
14. FELLET, A. J; SCOTTON, A. S; OLIVEIRA; W. M. L; SCOTTON, A. C. B. S; FRAGA, R. O. Artrite na mulher. *Rev Brasileira Med.* v.59, n.5, p. 307-319, 2002.
15. GOELDNER, I; SKARE, T. L; REASON, I. T. M; UTIYAMA, S. R. R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab.* v.47, n.5, p.495-503, 2011.
16. GOETZA, I; CARTERA, G. C; LUCEROB, M; ZAROTSKY, V; ALATORREA, C. I; CANTRELLA, R. A; PACZKOWSKIA, R; STERLINGA, K. L. Review of treatment response in rheumatoid arthritis: assessment of heterogeneity. *Current Medical Research and Opinion.* v. 27, n. 4, p. 697-711, 2011.

17. GONÇALVES, M; TERRERI, M. T. R. A; BARBOSA, C. M. P. L; LEN, C. A; LEE, L; HILÁRIO, M. O. E. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. **São Paulo Med J.** v.123, n.1, p.21-3, 2005.
18. HAMED, S. A; SELIM, Z. I; ELATTAR, A. M; ELSEROGY, Y. M; AHMED, E. A; MOHAMED, H. O. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology.** v. 31, n. 1, p. 123-32, 2012.
19. HAQUE, U. J; BATHON, J. M; GILES, J. T. Association of Vitamin D with Cardiometabolic Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken).** v. 64, n. 10, p. 1497-504, 2012.
20. HAQUE, U.J; BATHON, J. M. The role of biological in early rheumatoid arthritis. **Best Pract & Res Clin Rheum.** v.19, p. 179-89, 2005.
21. MAHTANI, K. R; MILLER, A; RIVEIRO-ARIAS, O; HENEGHAN, C; PRICE, C. P; THOMPSON, M; PLUDEMANN, A; LUQMANI, R. Autoimmune markers for the diagnosis of rheumatoid arthritis in primary care: primary care diagnostic technology update. **British Journal of General Practice.** v.63, p. 553-4, 2013.
22. MANGINI, C; MELO, F. A. F. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. **Rev Bras Reumatol.** v.43, n.6, p.11-5, 2003.
23. MARQUES, C. D. L; DANTAS, A. T; FRAGOSO, T. S; DUARTE, A. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev.Bras Reumatol.** v.50, n.1, p.67-80, 2010.
24. MARZZOCO, A; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica.** 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
25. NURMOHAMED, T.M; DIJKMANS, A. C. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. **Drugs.** v.65, n.5, p.661-94, 2005.
26. ROCHA, O. M; ROCHA, F. C. G; BATISTA, A. A. P. Manifestações neurológicas nas colagenoses. **Jorn Bras Medicina.** v.98, n.1, p. 22-5, 2010.
27. RODRIGUES, C.R.F; DAL BÓ, S; TEIXEIRA, R.M. Diagnóstico precoce da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Anal. Clin.** 2005.
28. SCHEINBERG, M. O infliximab no tratamento de artrite reumatoide: quando e como usar. **Einstein.** v.1, n.38, p. 138-9, 2003.
29. SILVA, A. F; MATOS, A. N; LIMA, A. M. S; LIMA, E. F; GASPARG, A. P; BRAGA, J. A. F; CARVALHO, E. M. Valor diagnóstico do anticorpo antipeptídeo citruliniano cíclico na artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol.** v.46, n.3, p. 174-80, 2006.
30. SMELTZER, S. C; BARE, B. G. Histórico da Função Imune. In:\_\_\_\_\_. **Brunner & Suddarth – Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.46, p.1269-80, 2002.
31. SMELTZER, S. C; BARE, B. G. Histórico da função musculoesquelética. In:\_\_\_\_\_. **Brunner & Suddarth – Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.60, p.1689-1702, 2002.
32. SMELTZER, S. C; BARE, B. G. Histórico e Tratamento de Pacientes com Distúrbios Reumáticos. In:\_\_\_\_\_. **Brunner & Suddarth – Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.60, p.1689-1702, 2002.
33. TOMITA, R. Y. **Atlas Visual do Corpo Humano.** 1.ed. São Paulo: Rideel, 2010.
34. VELDE, G. V. D; PHAM, B; MACHADO, M; IERACI, L; WITTEMAN, W; BOMBARDIER, C; KRAHN, M. Cost-Effectiveness of Biologic Response Modifiers Compared to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. **Arthritis Care & Research.** v. 63, n. 1, p. 65-78, 2011.
35. VERHEYEN, J; MAIZUS, K; FEIST, E; TOLMAN, Z; KNOPS, E; SAECH, J; SPENGLER, L; WATERBOER, T; BURMESTER, G. R; PAWLITA, M; PFISTER, H; RUBBERT-ROTH, A. Increased frequency of JC-polyomavirus detection in rheumatoid arthritis patients treated with multiple biologics. **Med Microb and Immun.** v. 204, n. 5, p. 613-8, 2015.
36. VISSER, H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. **Best Pract & Res Clin Rheum.** v. 19, p. 55-72, 2005.
37. WOLFE, F; MICHAUD, K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. **Arthritis Research & Therapy.** v. 12, n. 35, 2010.
38. ZHANG, Y; DING, Y; HUANG, Y; ZHANG, C; JIN, B; ZHANG, R. Expression of leukocyte-associated immunoglobulin like receptor-1 (LAIR-1) on osteoclasts and its potential role in rheumatoid arthritis. **Clinics.** v. 68, n. 4, p. 475-81, 2013.