

# ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO DOS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS\*

RHAFANEL SILVA DE MORAIS, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO, CLAYSON MOURA GOMES, VALÉRIA BERNADETE L. QUIXABEIRA, WILSON DE MELO CRUVINEL

*Resumo: a artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada por fisiopatologia complexa com desenvolvimento de lesões progressivas. A AR caracteriza-se primariamente por alterações de componentes imunológicos como células apresentadoras de antígenos, células T e células B. O objetivo deste estudo foi revisar alterações imunológicas relacionadas com a fisiopatologia da AR. A compreensão da base imunológica da doença favorecerá mais avanços terapêuticos.*

*Palavras-chave: Artrite reumatoide. Imunopatologia. Autoimunidade.*

**A** artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica e autoimune, caracterizada por evolução crônica e progressiva. Acomete preferencialmente a membrana sinovial articular podendo levar à destruição cartilaginosa e óssea de pequenas e grandes articulações (MC-INNES; SCHETT, 2011; MOTA et al., 2012). Nos casos em que a doença evolui desfavoravelmente, verifica-se considerável limitação nas atividades diárias dos pacientes com sérios prejuízos na qualidade de vida (WEINBLATT et al., 2007) e com significativo impacto social devido a elevada morbimortalidade (GLOCKER et al., 2006). Quanto mais precoce o diagnóstico melhor a evolução da enfermidade (MOTA et al. 2012).

A prevalência de AR é estimada entre 0,5 a 1% da população (MARQUES-NETO et al., 1993; ALAMANOS et al., 2006; GIBOFISKY, 2012) sendo que a doença afeta três vezes mais mulheres do que homens e com maior incidência entre os 30 e 50 anos de idade (MARQUES-NETO et al., 1993; ALAMANOS et al., 2006).

As manifestações clínicas da AR são reflexo do processo fisiopatológico, onde é evidente a forte relação entre a atividade da doença e a lesão

tecidual (MOTA et al., 2012). Nos últimos anos verificou-se um significativo avanço nos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos da doença o que subsidiou o desenvolvimento de novas abordagens e estratégias terapêuticas com maior êxito no controle clínico da enfermidade (MOTA, et al., 2012). Neste contexto, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da AR é de suma importância para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento que buscam a remissão clínica, com subsequente melhora na qualidade de vida dos pacientes. Deste modo o presente estudo tem por finalidade revisar conceitos básicos dos mecanismos imunopatológicos da AR, facilitando a compreensão das bases da enfermidade por acadêmicos e profissionais da saúde.

## METODOLOGIA

Este artigo de revisão, é produto de pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados internacionais PubMed (US National Library of Medicine) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), através da consulta a artigos publicados nos últimos 13 anos (2000 - 2013). Tendo com foco a fisiopatologia da AR. Na busca, foram utilizados, isoladamente e em combinação, os seguintes termos contemplados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *rheumatoidarthritis, immunopathogenesis, pathophysiology*. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de abril do ano de 2013 a abril do ano de 2014. Do material pesquisado encontrado, foram selecionadas as referências que apresentavam conteúdos que contribuíram para o cumprimento do objetivo deste trabalho, reforçando o embasamento teórico-conceitual do assunto em questão. A investigação foi encerrada quando surgiram sinais de saturação teórica do tema da pesquisa.

## ASPECTOS ETIOLÓGICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é influenciada por fatores genéticos o que vem sendo demonstrado em estudos familiares onde comprova-se maior susceptibilidade de desenvolvimento da doença em gêmeos (monozigóticos e dizigóticos) de irmãos acometidos (SVENDSEN et al., 2013). Tal predisposição se explica pela transferência na população de alelos de susceptibilidade que apresentam importante relação com a enfermidade (SCOTT et al., 2011). Entre estes alelos, destacam-se os genes dos antígenos leucocitários humanos (HLA) também conhecidos como Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC). Os alelos HLA-DR1 ou DR4 do MHC estão presentes em 80% dos pacientes caucasianos com AR, sendo que vários outros alelos também tem relação com a suscetibilidade genética à doença (REVEILLE, 2005). Os genes do MHC codificam moléculas de superfície celular responsáveis pela apresentação de antígenos às células T levando à ativação celular. Tem sido demonstrado que alelos HLA (DRB1, por exemplo) expressam epítomos na fenda da molécula que servem de pontos de ligação para os autoantígenos da AR, o que estaria diretamente relacionado com o desencadeamento da doença. Tal fato justifica o porque da expressão de alguns alelos do MHC predispor ao desenvolvimento da enfermidade (BANG et al., 2010; TSAI; SANTA-MARIA, 2013). Mesmo assim têm sido evidenciados vários genes de susceptibilidade em pacientes com AR não relacionados ao MHC, também identificados como fatores

preditores para o desenvolvimento da doença (SCOTT et al., 2011), sendo os mesmos normalmente relacionados à resposta imunológica (GORONZY; WEYAND, 2009).

Uma grande variedade de fatores exógenos (ambientais) também têm sido relacionados com a patogênese da enfermidade, com destaque para alterações nos hormônios sexuais, gravidez, periodontite, obesidade, tabagismo, agentes infecciosos (vírus e bactérias), consumo de álcool, entre outros (KALLBERG et al., 2007; KOBAYASHI et al., 2008; MICHOU et al., 2008; BANG et al., 2010; IMBODEN, 2009). A origem exata da enfermidade permanece obscura e não há clareza quanto a correlação entre fatores genéticos e ambientais, sobretudo levando-se em consideração a heterogeneidade da doença (SVENDSEN et al., 2013). Conforme pode ser observado na figura 1 indivíduos predispostos geneticamente e expostos à fatores ambientais desenvolvem a doença a partir de alterações imunológicas que levam à ativação de subpopulações de células T, B e macrófagos resultando na produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórias. Tais componentes promovem uma resposta inflamatória que será amplificada no tecido articular e culminará com o dano ósseo e articular (YOSHIDA; TANAKA, 2014; GORONZY; WEYAND, 2009).



Figura 1: Representação esquemática da base imunopatogênica da artrite reumatóide.

Nota: Indivíduos predispostos geneticamente e mediante estímulo ambiental desenvolvem alterações imunológicas contra antígenos citrulinados envolvendo a participação de células dendríticas, macrófagos, células T e células B. A partir da ativação da resposta imunológica são produzidos diversos mediadores e citocinas os quais ativam as células do tecido sinovial que uma vez ativadas, produzem mediadores que sustentam o processo inflamatório articular induzindo a degradação tecidual.

## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE

O desenvolvimento da AR decorre de uma sequência de eventos patológicos que evoluem a partir da perda da tolerância imunológica de células T e B contra autoantígenos, a partir da influência de fatores genéticos e ambientais (SCOTT et al., 2011; TSAI; SANTAMARIA, 2013; SVENDSEN et al., 2013 ). A resposta é deflagrada contra autoantígenos citrulinados, gerados mediante síntese proteica e que posteriormente associam-se à moléculas de MHC para apresentação à células T (YOSHIDA; TANAKA, 2014). Os linfócitos T ativados estimulam células B com concomitante produção de autoanticorpos anti-citrulina e mediadores inflamatórios no tecido articular (sinovite) com a participação de diversas células e mediadores como TNF- , IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32, IL-33 entre outros (MCINNES; SCHETT, 2011; PABLOS; CAÑETE, 2013; YOSHIDA; TANAKA, 2014). Tal processo é amplificado por várias células do sistema imunitário e por seus produtos (PASCUAL et al., 2010; CHERVONSKY, 2010; YOSHIDA; TANAKA, 2014; KLA-RESKOG et al., 2014).

A lesão tecidual na AR não é imunologicamente mediada diretamente pelas células T ativadas ou pelos autoanticorpos produzidos por células B. Desenvolve-se a partir do processo de remodelação do tecido sinovial em resposta aos estímulos inflamatórios (GORONZY; WEYAND, 2009) que fazem com que o tecido se torne proliferativo e com a estrutura alterada pela ação dos osteoclastos ativados que promovem reabsorção óssea (GORONZY; WEYAND, 2009). Gradativamente o tecido sinovial torna-se espesso e infiltrado. Os fibroblastos são ativados produzindo localmente mediadores que darão sustentação ao processo inflamatório (IL-6, TGF , IL-15, quimioquinas, fatores de crescimento de fibroblastos), além de produzirem enzimas proteolíticas que promoverão a degradação da matriz extracelular (ROSENGREN et al., 2007; BARTOK; FIRESTEIN, 2010).

### Linfócitos T

As respostas mediadas por células T são de grande importância na iniciação do processo inflamatório na AR e também na cronificação da inflamação a partir da ativação de monócitos/macrófagos na produção de citocinas pró-inflamatórias (SHI et al., 2001). Os linfócitos T destacam-se entre as principais células envolvidas na imunopatogênese da AR sendo capazes de ativar outras células do sistema a induzir o processo de lesão tecidual (SHI et al., 2001).

Entre os linfócitos T auxiliares (Th), as subpopulações Th1 e Th17 tem sido relacionadas com a patogênese da AR por apresentarem perfil de produção de citocinas pró-inflamatórias, ao contrário das células Th2 e Treg que apresentam um perfil anti-inflamatório (MADDUR, 2012; CHEN et al., 2012). Tais clones estão predominantemente dentro de tecidos linfóides e infiltrados na membrana sinovial das articulações onde desenvolvem uma resposta imune local com produção das citocinas Interferon gama (IFN-g) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) pelas células Th1 e IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e TNF pelas células Th17 (SAMSON et al., 2012; LI et al., 2013).

As células Th17 são indutoras de inflamação tecidual e por isso têm sido associadas à patogênese de muitas doenças autoimunes experimentais e humanas (MESQUITA JR et al., 2009). Há consenso que são centrais na patogênese da AR, pois produzem por exemplo a IL-17A com seus efeitos inflamatórios, de desenvolvimento da osteoclastogênese e reabsorção óssea (LUBBERTS et al., 2004; BOISSIER et al., 2012; OUYANG; KOLLS; ZHENG, 2008), atuando também no recrutamento e geração de neutrófilos a partir da produção do fator estimulador de colônias de granulócitos (LUBBERTS et al., 2004; BOISSIER et al., 2012; OUYANG; KOLLS; ZHENG, 2008). Agem ainda promovendo a ativação de fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos (MESQUITA JR et al., 2009).

Tanto as células Th17 quanto níveis elevados de IL-17 foram evidenciadas em lesões teciduais de pacientes com AR, contribuindo para a exacerbação e progressão da doença (NAKAE, 2003; HIROTA et al., 2007; SAMSON et al., 2012). A presença de citocinas inflamatórias como a IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23 e TGF- $\beta$  proporcionam um ambiente inflamatório na AR, que estimula a polarização de linfócitos T virgens em linfócitos Th17 efetores, evento que suprime a diferenciação de células T reguladoras contribuindo com o processo fisiopatogênico (EGAN et al., 2008; ZHOU et al., 2008).

As células Th1 participam também dos mecanismos fisiopatogênicos da AR. É fato que a produção de citocinas, em particular o INF- $\gamma$ , intensifica a resposta inflamatória em especial pela ativação de macrófagos (MESQUITA JR et al., 2010).

O processo inflamatório articular na AR é dependente da ação do IFN-g secretado pelas células Th1 durante a fase efetora da resposta imune adquirida (CORNELISSEN et al., 2009). Tais linfócitos são regulados positivamente por células apresentadoras de antígenos residentes na articulação, mediante captura e apresentação de auto-antígenos em moléculas do MHC de classe II com conseqüente expressão de sinais co-estimulatórios (CORNELISSEN et al., 2009). Tem sido sugerido um baixo limiar de ativação celular dos linfócitos de pacientes com AR o que conduz a respostas imunes exacerbadas contra autoantígenos (MCINNES; SCHETT, 2011).

## Linfócitos B

As células B desempenham múltiplas funções que colaboram com a fisiopatologia da AR o que fica evidente ao observar-se a eficácia da terapia de depleção de células B, com a anticorpo monoclonal anti-CD20 (COHEN et al., 2006). Estas células encontram-se em ativação policlonal diferenciando-se em plasmócitos e produzindo autoanticorpos (CARROLL, 2004). Atuam como células apresentadoras de antígenos para células T específicas (MARTINEZ-GAMBOA et al., 2006) e produzem autoanticorpos, formando complexos imunes circulantes que se depositam em diversos tecidos ativando a via clássica do sistema complemento e favorecendo a lesão tecidual (THURLINGS et al., 2008).

Além do Fator Reumatóide, foram descritos na AR autoanticorpos contra antígenos epiteliais da mucosa oral (anti-filagrina e anti-profilagrina) e o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP) - (NIELEN et al., 2004). Esses autoanticorpos têm em comum o fato de reagirem contra epítomos de proteínas contendo o

aminoácido citrulina e podem ocorrer muito precocemente no curso da AR (NISHIMURA et al., 2007; VAN DER WOUDE et al., 2010). Tem sido sugerido que fatores ambientais como o tabagismo e algumas infecções induzem a citrulinização de proteínas próprias mediante modificação enzimática em indivíduos geneticamente suscetíveis (NIELEN et al., 2004).

## Macrófagos

O sistema imune inato encontra-se cronicamente ativado na AR, evidenciado pela expressão contínua de citocinas derivadas de macrófagos e células dendríticas, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 (GIERUT et al., 2010). Os mecanismos efetores da imunidade inata conduzem o processo autoimune a medida que ativam a resposta imune adaptativa (células T e B) induzindo a produção de autoanticorpos e a formação e expansão de clones autorreativos (GIERUT et al., 2010).

A participação dos macrófagos na imunopatologia da AR é evidenciada a partir da observação que quanto mais infiltradas por estas células as articulações sinoviais maior a destruição óssea (MIOSSEC, 2004; MORAND et al., 2003). Tanto terapias convencionais (Metotrexato) quanto a inibição de citocinas como TNF, IL-1 e IL-6 agem proporcionando menores níveis desses mediadores que são sintetizados e secretados, principalmente, por macrófagos (RUDERMAN, 2005).

De maneira geral os macrófagos podem apresentar fenótipo mais inflamatório, chamados de M1 ou macrófagos classicamente ativados, ou podem apresentar atividade anti-inflamatória, Macrófagos M2 ou alternativamente ativados (GIERUT et al., 2010). A maioria dos macrófagos na AR expressam perfil de citocinas pró-inflamatórias sendo caracterizados como macrófagos M1 ou ativados classicamente. As terapias que promovam o equilíbrio em favor de um fenótipo M2 poderão ser úteis no melhor controle da AR (GIERUT et al., 2010).

O TNF- $\alpha$  influencia diferentes células na membrana sinovial como sinoviócitos, condrócitos e osteoclastos que produzem metaloproteínase, colagenase e estromelina induzindo inflamação local com lesão tecidual da cartilagem e destruição óssea (MA; XU, 2013). Os fibroblastos semelhantes a sinoviócitos são células prevalentes na inflamação sinovial e produzem grandes quantidades de IL-6 quando estimulados por citocinas inflamatórias, tais como a IL-1 $\beta$ , TNF e IL-17 (HASHIZUME; MIHARA, 2011; YOSHIDA; TANAKA, 2014). Tais células proliferam-se durante o processo inflamatório sinovial expressando níveis elevados de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, ocasionando hiperplasia e destruição articular (KIENER et al., 2006).

A avaliação histológica da membrana sinovial na AR demonstra expressiva infiltração de células da linhagem mieloide e linfóide, hiperplasia de fibroblastos e formação de pequenos vasos sanguíneos (angiogênese) que induzem a formação uma camada de tecido fibrovascular anormal (*pannus*) que altera a estrutura e a funcionalidade das articulações sinoviais (FIRESTEIN, 2003; PABLOS; CANETE, 2013). Além de macrófagos, linfócitos T e B, o ambiente articular é infiltrado por demais células com perfil inflamatório como células dendríticas, células Natural Killers, mastócitos (HITCHON; EL-GABALAWY, 2011). Fatores de crescimento, intermediários reativos do

oxigênio e proteinases participam ativamente da destruição das estruturas articulares e peri articulares (CHOY; PANAYI, 2001; TOH et al., 2007; LI et al., 2013).

A cartilagem sinovial e tecidos ósseos sofrem um processo de degradação que pode levar à completa destruição da cartilagem e posterior erosão óssea (JIMENEZ-BOJET et al., 2007). Além de erosão osteoclástica sinovial, ocorre um infiltrado inflamatório no osso, na proximidade da articulação, contribuindo para o processo de reabsorção óssea (JIMENEZ-BOJET et al., 2007). Estas alterações ósseas contemplam a participação dos osteoclastos, linfócitos T e citocinas e são importantes no desenvolvimento das deformidades articulares e da incapacidade funcional características de estágios avançados da enfermidade (NAKASHIMA et al., 2003).

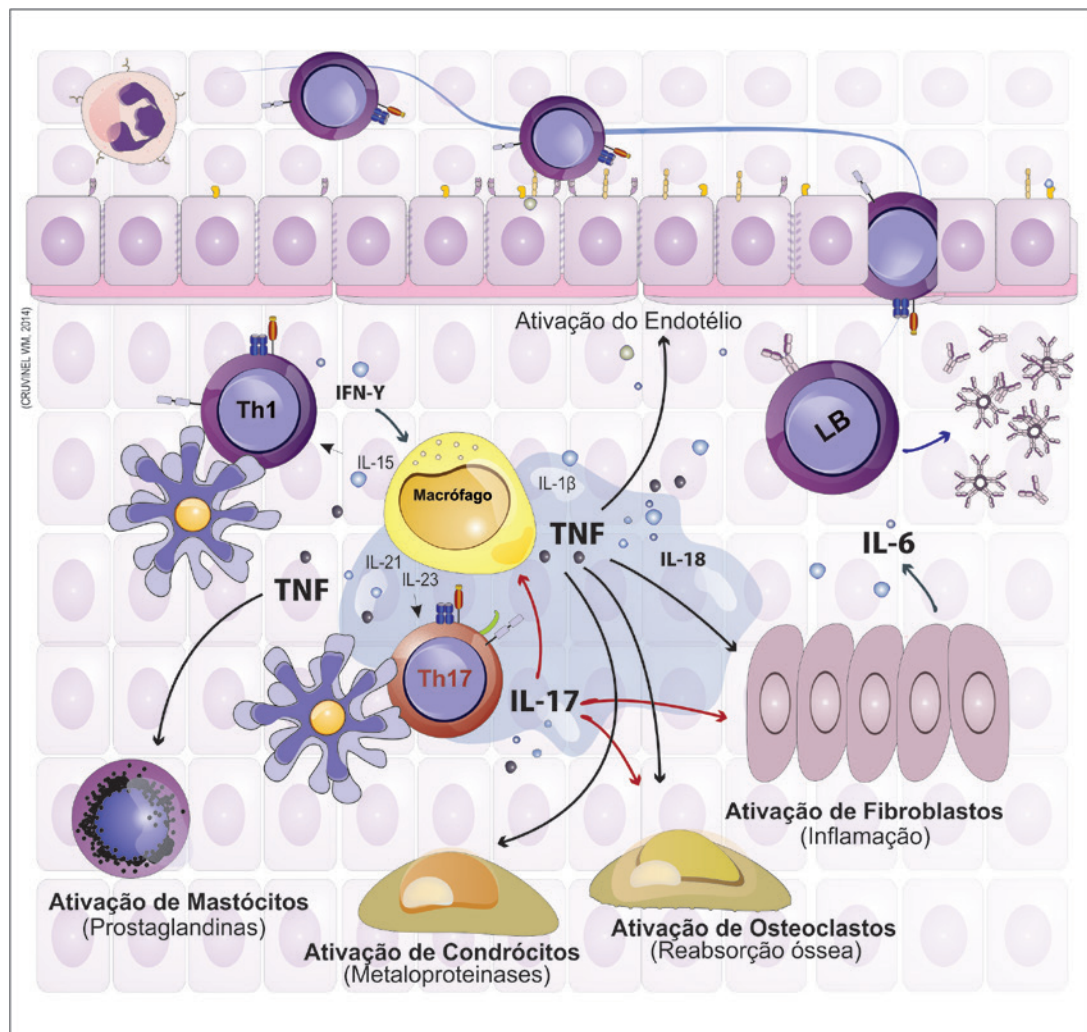


Figura 2: Representação esquemática ilustrando o mecanismo imunopatológico da artrite reumatóide.

Nota: Células B (LB) ativadas por autoantígenos produzindo autoanticorpos contra antígenos citrulinados e Fator Reumatóide. Linfócitos Th1 produzindo IFN-γ e Linfócitos Th17 produzindo IL-17 estimulando macrófagos a produzirem diversas citocinas com destaque para o TNF-α com efeitos diversos: ativação endotelial, ativação de fibroblastos a produzirem IL-6, ativação de osteoclastos, condrocitos e mastócitos. Destaque também para o efeito da IL-17 na AR, agindo sobre macrófagos, fibroblastos e osteoclastos.

Fonte: Cruvinel (2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos tem sido evidenciado significativo avanço na compreensão das bases imunopatológicas da AR o que subsidiou o desenvolvimento de terapias utilizando bloqueadores de citocinas inflamatórias (TNF, IL-1, IL6) e de linfócitos B e T para tratamento da enfermidade. Os avanços científicos na compreensão de tais mecanismos abrem perspectivas para a descoberta de novas vias e alvos terapêuticos os quais espera-se que proporcionem um tratamento mais efetivo, com menos efeitos colaterais, ação mais rápida evitando a progressão das lesões e, sobretudo, efetivo na indução da remissão clínica. No cenário atual, de entendimento dos múltiplos fatores relacionados à AR, esforços estão sendo concentrados na tentativa de direcionamento da resposta imunitária ainda na fase pré-clínica, antes do desenvolvimento da doença tendo como referência os parâmetros genéticos, ambientais e imunológicos, particulares de cada indivíduo.

### Rheumatoid Arthritis: review OF IMMUNOLOGIC ASPECTS

*Abstract: rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by the development of complex pathophysiology with progressive lesions. RA is characterized primarily by changes in immune components as antigen-presenting cells, T cells and B cells The aim of this study was to review the immunological changes associated with the pathophysiology of RA. The understanding of the immunologic basis of the disease will favor more therapeutic advances.*

*Keywords: Rheumatoid arthritis. Immunopathology. Autoimmunity.*

### Referências

ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.*, v. 36, n. 3, p. 182-8, 2006.

BANG, S.Y. et al. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.*, v. 62, n. 2, p. 369-77, 2010.

BARTOK, B.; FIRESTEIN, G. S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*, v. 233, n. 1, p. 233-55, 2010.

BOISSIER, M. C. et al. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun*, v. 39, n. 3, p. 222-28, 2012.

CARROLL, M. C. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nature Immunology*, v. 5, n. 10, p. 981-6, 2004.

CHEN, J. et al. Comprehensive evaluation of different T-helper cell subsets differentiation and function in rheumatoid arthritis. *J Biomed Biotechnol*, 2012.

CHOY, E. H. S.; PANAYI, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.*, v. 12, n. 344, p. 907-915, 2001.



COHEN, S. B. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheumatology*, v. 54, n. 2, p. 2793-806, 2006.

CORNELISSEN, F.; VAN HAMBURG, J.P.; LUBBERTS, E. The IL-12/IL-23 axis TSLP in RA and its role in Th17 cell development, pathology and plasticity in arthritis. *Curr Opin Investig Drugs*, v. 10, p. 452-62, 2009.

EGAN, P. J. et al. Promotion of the local differentiation of murine Th17 cells by synovial macrophages during acute inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 58, n. 12, p. 3720-29, 2008.

FIRESTEIN, G. F. Evolving concepts of Rheumatoid arthritis. *Nature*, v. 423, n. 6937, p. 356-61, 2003.

GIERUT, A.; PERLMAN, H.; POPE R. Innate Immunity and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 36, n. 2, p. 271-296, 2010.

GLOCKER, M. O. et al. Rheumatoid arthritis, a complex multifactorial disease: on the way toward individualized medicine. *Med Res Rev.*, v. 26, n. 1, p. 63-87, 2006.

GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, v. 11, n. 5, p. 249-263, 2009.

HASHIZUME, M.; MIHARA, M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*, 2011.

HIROTA, K. et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*, v. 204, n. 12, p. 2803-12, 2007.

HITCHON, C. A.; EL-GABALAWY, H. S. The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*, v. 5, n. 1, p. 107-14, 2011.

IMBODEN, J. B. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annual Review of Pathology*, v. 4, n. 1, p. 417-434, 2009.

JIMENEZ-BOJ, E. et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 56, n. 4, p. 1118-1124, 2007.

KALLBERG, H. et al. Gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.*, v. 80, n. 1, p. 867-75, 2007.

KIENER, H. P. et al. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol.*, v. 168, n. 5, p. 1486-99. 2006.

KLARESKOG, L.; AMARA, K.; MALMSTRÖM, V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 26, n. 1, p. 72-9, 2014.

KOBAYASHI, S. et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J.*, v. 275, n. 18, p. 4456-4462, 2008.

LI, N. et al. Pathologic finding of increased expression of interleukin-17 in the synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Int. J Clin Exp Pathol.*, v. 7, n. 6, p. 1375-79, 2013.

LUBBERTS, E. et al. Treatment with a neutralizing antimurine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*, v. 50, n. 1, p. 650-59, 2004.

- MADDUR, M. S. et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol.*, v. 181, n. 1, p. 8-18, 2012.
- MAINI, R. N.; FELDMANN, M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.*, v. 4, n. 2, p. 22-28, 2002.
- MARQUES-NETO, J. F. et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 33, p. 169-73, 1993.
- MARTINEZ-GAMBOA, L. et al. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmunity Reviews*, v. 5, n. 7, p. 437-42, 2006.
- MA, X.; XU, S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed Rep.*, v. 1, n. 2, p. 177-184, 2013.
- MCINNES, I. B.; AND SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *The New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 23, p. 2205-2219, 2011.
- MESQUITA, JR. et al. Autoimmune diseases in the TH17 era. *Braz J Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v. 42, n. 6, 2009.
- MESQUITA, JR, et al. Immune system - part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50, n. 5, 2010.
- MICHOU, L. et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and auto antibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum. Dis.*, v. 67, n. 4, p. 466-70, 2008.
- NAKAE, S. et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol.*, v. 171, n. 11, p. 6173-77, 2003.
- NAKASHIMA, T. et al. RankL and Rank as novel therapeutic targets for arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 15, n. 3, p. 280-7, 2003.
- NIELEN, M. M. J. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheumatology*, v. 50, n. 2, p. 380-6, 2004.
- NISHIMURA, K. et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, v. 146, n. 11, p. 797-808, 2007.
- OUYANG, W.; KOLLS, J. K.; ZHENG, Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, v. 28, n. 4, p. 454-67, 2008.
- PABLOS, J. L.; CAÑETE, J. D. Immunopathology of Rheumatoid Arthritis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 6, n. 13, p. 705-11, 2013.
- REVEILLE, J. D. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol*, v. 72, p. 10-13, 2005.
- ROSENGREN, S.; BOYLE, D. L.; FIRESTEIN, G. S. Acquisition, culture, and phenotyping of synovial fibroblasts. *Methods Mol Med.*, v. 135, p. 365-375, 2007.
- RUDERMAN, E. M. Current and future pharmaceutical therapy for rheumatoid arthritis. *Current Pharmaceutical Design*, v. 11, n. 5, p. 671-84, 2005.
- SAMSON, M. et al. Brief Report: Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 64, n. 8, p. 2499-2503, 2012.

SCOTT, I. C. et al. Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, v. 25, n. 4, p. 447-68, 2011.

SHI, F. D. et al. Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. *Trends in immunology*, v. 22, n. 2, p. 97-101, 2001.

SVENDSEN, A. J. et al. On the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes--a population based twin study. *PLoS One*, v. 8, n. 2, p. e57304, 2013.

TSAI, S.; SANTAMARIA, P. MHC Class II Polymorphisms, Autoreactive T-Cells, and Autoimmunity. *Front Immunol.*, v. 10, n.4, p. 321-2, 2013.

THURLINGS, R.M. et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*, v. 67, n. 7, p. 917-925, 2008.

TOH, M. L.; MIOSSEC, P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 19, n. 3, p. 284-88, 2007.

VAN DER WOUDE, D. et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, v. 69, n. 1, p. 1554-61, 2010.

WEINBLATT, M. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, v. 66, n. 2, p. 228-34, 2007.

ZHOU, L. et al. TGF-beta induced Foxp3 inhibits T (H) 17 cell differentiation by antagonizing ROR gamma function. *Nature*, v. 453, n. 7192, p. 236-240, 2008.

YOSHIDA, Y.; TANAKA, T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res. Int.*, 2014.

\*Recebido em: 25.06.2014 Aprovado em: 30.06.2014.

RHAFANEL SILVA DE MORAIS

Biomédico graduado pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO.

HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO, CLAYSON MOURA GOMES

Doutorando em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás e Professor Assistente dos Departamentos de Medicina e Biomedicina da PUC Goiás, Goiânia-GO.

VALÉRIA BERNADETE L. QUIXABEIRA

Mestre em Genética pela PUC Goiás. Professora Assistente do Departamento de Biomedicina da PUC Goiás, Goiânia-GO.

WILSON DE MELO CRUVINEL

Doutor em Ciências/Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professor Adjunto dos cursos de Biomedicina, Medicina e Farmácia da PUC Goiás.

*E-mail:* herminio.sobrinho@gmail.com.