

Avanços recentes na compreensão da patogênese da Artrite Reumatoide: insights e implicações terapêuticas

Recent advances in understanding the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: insights and therapeutic implications

DOI:10.34119/bjhrv6n4-037

Recebimento dos originais: 05/06/2023

Aceitação para publicação: 04/07/2023

Beatriz Figueiredo Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário IMEPAC - Araguari

Endereço: Rua Marciano Santos, 493, Araguari - MG

E-mail: bibafsilva98@gmail.com

João Ricardo Junqueira

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG)

Endereço: Av. Abílio Augusto Távora, 2134, Luz, Nova Iguaçu - RJ, CEP: 26260-045

E-mail: jr.junqueiraclinica@gmail.com

Greice Mara Barbosa Pinheiro

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniBrasil

Endereço: R. Konrad Adenauer, 442, Tarumã, Curitiba - PR, CEP: 82820-540

E-mail: pinheiro50med@gmail.com

Anna Luiza Corazza Eisenberger

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Endereço: Rua Francisco Teles, 250

E-mail: annaluizace21@gmail.com

Ana Carolina Leite Hanna

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário IMEPAC - Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: anacarolhanna@gmail.com

Gabriela Neves Vital Santoro Autran

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins

Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus - AM,

CEP: 69058-030

E-mail: gnautran@gmail.com

Matheus Felipe Wu

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande (FURG)

Endereço: Km 8, Avenida Itália Carreiros, Rio Grande - RS, CEP: 96203-900

E-mail: matheus.1111@hotmail.com

Keniel Carlos Pereira dos Reis

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Av 24 de Outubro, 1972, Campinas, Goiânia - GO

E-mail: kenielcarlos@gmail.com

Renata de Freitas Coelho

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande (FURG)

Endereço: Manoel Pereira de Almeida, 718

E-mail: renafcoelho@gmail.com

Vinícius Silva Garcia

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande (FURG)

Endereço: Rua General Bacelar, 462, Centro, Rio Grande - RS, CEP: 96200-370

E-mail: silvagarciavinicius@gmail.com

Daniela Bittecourt dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Pará (CESUPA)

Endereço: Parque Verde, Belém - PA

E-mail: danimated2016b@gmail.com

Maria Fernanda Drumond Barbosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Av. Dr. José Caetano de Carvalho, 2199, Jardim Central, São João Del Rei - MG,
CEP: 36307-251

E-mail: mariafernandadb16@gmail.com

Uanderson Pereira da Silva

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Logos University International (UNILOGOS)

Endereço: 4300 Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos

E-mail: dr.uandersops@gmail.com

Fernando Buzeti Garcia

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO)

Endereço: Rod. Sen. Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba - SP, CEP: 16016-500

E-mail: fernandobuzeti_medt4@unisalesiano.com.br

Leonardo Ambrosio Domingues

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO)
Endereço: Rod. Sen. Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba - SP, CEP: 16016-500
E-mail: leo_domingues22@outlook.com

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica que afeta cerca de 1% da população mundial. Caracterizada por inflamação sinovial crônica e erosões ósseas progressivas, a AR provoca deformidade articular e incapacidade funcional, prejudicando seriamente a qualidade de vida dos pacientes. A patogênese da AR é complexa e envolve uma interação dinâmica entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Nesta revisão, analisamos aprofundadamente o papel da imunidade inata e adaptativa na patogênese da AR e exploramos os avanços recentes na terapêutica da doença, com destaque para os medicamentos modificadores da doença (DMARDs), tanto biológicos quanto sintéticos. Discutimos também as perspectivas futuras para a pesquisa em AR e o desenvolvimento de terapias, com o objetivo de identificar as áreas de pesquisa mais promissoras e as lacunas ainda presentes no nosso entendimento.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, imunidade inata, imunidade adaptativa, DMARDs, terapêutica.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease affecting approximately 1% of the global population. Characterized by chronic synovial inflammation and progressive bone erosions, RA results in joint deformity and functional disability, significantly impacting patients' quality of life. The pathogenesis of RA is complex, involving a dynamic interplay between genetic, immune, and environmental factors. In this review, we delve into the role of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of RA and explore recent therapeutic advances in the disease, with a focus on disease-modifying drugs (DMARDs), both biological and synthetic. We also discuss future perspectives for RA research and therapeutics development, aiming to identify the most promising research areas and the gaps that still exist in our understanding.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, innate immunity, adaptive immunity, DMARDs, therapeutics.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Caracterizada por inflamação sinovial crônica e erosões ósseas progressivas, a AR resulta em deformidade articular e incapacidade funcional, com sérias implicações para a qualidade de vida do paciente (SMOLEN et al., 2015). Apesar dos avanços terapêuticos significativos nas últimas décadas, a AR continua a ser uma doença com um fardo significativo, tanto em termos de morbidade quanto de custos de saúde. A complexidade da patogênese da AR, que envolve uma interação dinâmica entre genética,

imunidade e fatores ambientais, representa um desafio contínuo para os pesquisadores e clínicos.

Um componente central na patogênese da AR é a resposta imunológica. A participação tanto da imunidade inata quanto da adaptativa tem sido bem documentada e é agora reconhecida como um alvo chave para a terapia da AR. As células do sistema imunológico inato, como os macrófagos e as células dendríticas, desempenham um papel crucial na iniciação e perpetuação da inflamação na AR. Ao mesmo tempo, a imunidade adaptativa, incluindo as células B e T, contribui para a produção de autoanticorpos e para a manutenção da inflamação a longo prazo (McINNES e SCHETT, 2018).

Os avanços na compreensão da patogênese da AR têm levado ao desenvolvimento de novas terapias. Em particular, a introdução de medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), como o metotrexato, e mais recentemente, DMARDs biológicos e sintéticos direcionados, revolucionaram o manejo da AR. No entanto, apesar desses avanços, muitos pacientes com AR não alcançam remissão, ou experimentam efeitos colaterais significativos, destacando a necessidade contínua de novos agentes terapêuticos e estratégias de tratamento (SINGH et al., 2016)..

2 MÉTODO

A pesquisa para esta revisão foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library até junho de 2023. Os termos de pesquisa incluíram "artrite reumatoide", "patogênese" e "terapêutica". Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em inglês. Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente a patogênese da AR, os que não foram publicados em revistas revisadas por pares, e estudos em animais.

3 RESULTADOS

Os resultados dos estudos revisados proporcionam uma visão aprofundada e atualizada da patogênese da artrite reumatoide (AR), especialmente no que diz respeito aos componentes da imunidade inata e adaptativa. Os estudos também destacam os avanços recentes no tratamento da AR, enfatizando os desenvolvimentos em medicamentos modificadores da doença (DMARDs), tanto biológicos como sintéticos. As descobertas ressaltam a importância das estratégias de pesquisa voltadas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e individualizadas, levando em conta as particularidades imunológicas e genéticas de cada

paciente. A seguir, detalharemos os principais resultados destes estudos, agrupando-os por tipo de intervenção, população-alvo ou desfecho.

3.1 IMUNIDADE INATA E ARTRITE REUMATOIDE

A AR está associada à ativação anormal da imunidade inata, uma linha primária de defesa do corpo contra patógenos. Os componentes da imunidade inata que têm sido implicados na patogênese da AR incluem células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células natural killer, além de mediadores inflamatórios, como citocinas e componentes do complemento.

As células dendríticas (CD) são células apresentadoras de antígenos e desempenham um papel crucial na ativação do sistema imunológico. Klareskog e Catrina (2018) sugeriram que o início da AR pode estar relacionado à ativação da imunidade inata pelas células dendríticas da pele e do pulmão. Estas CD podem apresentar autoantígenos às células T, iniciando uma resposta imunológica que eventualmente leva à inflamação das articulações.

Os macrófagos são outra célula-chave da imunidade inata implicada na AR. São células efetoras que produzem uma ampla gama de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6, que são cruciais para a inflamação articular na AR. Huang et al. (2009) relataram que os macrófagos desempenham um papel crucial na patogênese da AR, facilitando a inflamação articular e a erosão óssea.

Os neutrófilos, as células mais abundantes do sistema imunológico inato, também desempenham um papel crucial na patogênese da AR. Essas células são as primeiras a ser recrutadas para o local de inflamação e podem causar danos às células do tecido saudável através da liberação de enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio (NEMETH et al., 2016). Um estudo de Wright et al. (2014) sugeriu que os neutrófilos na AR são anormalmente ativados e têm vida prolongada, o que pode contribuir para a inflamação persistente.

As células natural killer (NK) são outra parte crucial da imunidade inata e têm sido implicadas na patogênese da AR. As células NK podem secretar uma variedade de citocinas pró-inflamatórias e contribuir para a inflamação na AR. Um estudo de Dalbeth e Callan (2002) sugeriu que as células NK na AR podem estar disfuncionais, possivelmente contribuindo para a inflamação persistente. Além das células, os componentes solúveis do sistema imunológico inato, como citocinas e complementos, também desempenham um papel crucial na patogênese da AR. As citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, IL-1 e IL-6, são abundantes no fluido sinovial de pacientes com AR e estão envolvidas na mediação da inflamação e destruição articular (FELDMANN et al., 1996). Além disso, o sistema complemento, uma parte integral da imunidade inata, é frequentemente ativado na AR e contribui para a inflamação através da

opsonização e lise celular, bem como da recrutamento de células inflamatórias para as articulações (SINGH et al., 2017).

A ativação anormal dos receptores do tipo Toll (TLRs), uma parte crucial da imunidade inata, também foi implicada na AR. Os TLRs reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e desencadeiam respostas inflamatórias. No entanto, na AR, os TLRs podem ser anormalmente ativados, levando à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (TAKEUCHI e AKIRA, 2010). Huang et al. (2009) sugeriram que a ativação anormal dos TLRs pode contribuir para a patogênese da AR.

3.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA E ARTRITE REUMATOIDE

A imunidade adaptativa, que envolve células T e B, tem um papel central na patogênese da AR. Ao contrário da imunidade inata, a imunidade adaptativa é caracterizada por sua especificidade e memória, o que significa que ela pode montar uma resposta direcionada a antígenos específicos e reagir mais rapidamente a exposições subsequentes a esses antígenos.

As células T desempenham um papel crítico na AR, sendo as células T auxiliares (Th) particularmente relevantes. Estas células são responsáveis pela ativação das células B e pela produção de citocinas que medeiam a inflamação. McInnes e Schett (2008) sugeriram que as células Th1 e Th17 são particularmente importantes na patogênese da AR, enquanto que as células Treg, que normalmente atuam para suprimir a resposta imunológica, podem ser disfuncionais na AR.

As células B também têm um papel fundamental na AR. Elas produzem anticorpos, incluindo fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), que são marcadores diagnósticos da AR. Além disso, as células B podem atuar como células apresentadoras de antígenos, ativando as células T. Bugatti, Manzo e Montecucco (2007) sugerem que a depleção de células B pode ser uma estratégia terapêutica eficaz na AR, como demonstrado pelo uso de rituximab.

A imunidade adaptativa e a inata estão intrinsecamente ligadas na patogênese da AR. As células dendríticas apresentam autoantígenos às células T, que em seguida podem ativar as células B para produzir anticorpos. Estas interações célula-célula são fundamentais para a iniciação e perpetuação da resposta imunológica na AR.

Uma linha de pesquisa promissora na AR tem focado nos folículos linfoides ectópicos que se formam na membrana sinovial inflamada. Estas estruturas, que se assemelham aos centros germinativos de órgãos linfoides secundários, contêm células B e T e podem contribuir para a produção local de autoanticorpos e perpetuação da inflamação (MANZO et al., 2015).

Além disso, o desequilíbrio na população de células T, particularmente entre as células Th17 pró-inflamatórias e as células Treg anti-inflamatórias, tem sido implicado na patogênese da AR. McInnes e Schett (2008) observaram que um aumento na relação Th17/Treg pode contribuir para a inflamação na AR.

Finalmente, a sinalização de coestimulação, que é crucial para a ativação das células T, também tem sido explorada como um potencial alvo terapêutico na AR. O bloqueio de moléculas de coestimulação, como CTLA-4, tem se mostrado eficaz em modelos experimentais de AR (PARK et al., 2009).

3.3 AVANÇOS TERAPÊUTICOS NA ARTRITE REUMATOIDE

Os avanços recentes no entendimento da patogênese da AR têm impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que visam modular a resposta imunológica e reduzir a inflamação.

O tratamento padrão para a AR envolve o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), como o metotrexato, que têm como objetivo reduzir a inflamação e retardar ou parar a progressão da doença (Smolen et al., 2015). Nos últimos anos, o desenvolvimento de DMARDs biológicos, que têm como alvo moléculas específicas envolvidas na resposta imunológica, revolucionou o tratamento da AR.

Os antagonistas do TNF, como o infliximab e o etanercept, foram alguns dos primeiros DMARDs biológicos desenvolvidos para a AR (Breedveld et al., 1997). Esses medicamentos bloqueiam a ação do TNF, uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel crucial na patogênese da AR.

Desde então, vários outros DMARDs biológicos foram desenvolvidos, incluindo abatacept, que bloqueia a coestimulação das células T (Kremer et al., 2003), rituximab, que depleta as células B (Edwards et al., 2004), e tocilizumab, que bloqueia a IL-6 (Yokota et al., 2005). Estes medicamentos têm demonstrado eficácia em pacientes que não respondem adequadamente aos DMARDs tradicionais.

Mais recentemente, os DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs), como os inibidores da Janus Quinase (JAK), surgiram como uma nova classe de medicamentos para AR. Os inibidores da JAK, como tofacitinib, baricitinib e upadacitinib, bloqueiam as vias de sinalização da citocina que são essenciais para a resposta imunológica (Burmester et al., 2017). Estes medicamentos têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos e proporcionam uma opção oral para pacientes que preferem não usar medicamentos injetáveis (Burmester et al., 2017).

Além de medicamentos, a terapia física e ocupacional desempenham um papel crucial no manejo da AR. Estas abordagens podem ajudar a manter a função articular, reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Hammond et al., 2014).

Os avanços na cirurgia também forneceram opções adicionais para pacientes com AR avançada. As técnicas cirúrgicas, incluindo a substituição de articulações e a sinovectomia, podem ser úteis para pacientes cuja doença não é adequadamente controlada com medicamentos (Baker et al., 2012).

4 DISCUSSÃO

Os avanços na compreensão da patogênese da AR nos últimos anos foram notáveis. A descoberta do papel integral das células da imunidade inata e adaptativa na patogênese da AR mudou significativamente nossa visão da doença. Agora é amplamente aceito que a AR é uma doença do sistema imunológico, envolvendo a ativação anormal das células imunes tanto nas fases iniciais quanto nas tardias da doença.

Estas descobertas tiveram implicações diretas para o tratamento da AR. As terapias alvo dirigidas para o TNF, células B e Th17 refletem nosso conhecimento atualizado sobre a patogênese da AR. Estas terapias demonstraram ser eficazes e representam um avanço importante em relação aos tratamentos anteriores. No entanto, nem todos os pacientes respondem a estas terapias, indicando a necessidade de novas abordagens terapêuticas.

Existem várias limitações a serem consideradas. Primeiro, embora tenhamos feito avanços significativos, nossa compreensão da patogênese da AR ainda é incompleta. Além disso, a maioria dos estudos até agora tem se concentrado em populações de pacientes ocidentais, e pode haver diferenças na patogênese da AR em diferentes populações. Além disso, embora os tratamentos atuais sejam eficazes, eles não são curativos e muitos pacientes ainda experimentam uma doença ativa.

Para pesquisas futuras, seria importante explorar mais a fundo os mecanismos subjacentes à patogênese da AR. Isto pode envolver o estudo de outros componentes do sistema imunológico, além das células T e B. Além disso, seria benéfico explorar a patogênese da AR em diferentes populações para determinar se existem diferenças que possam impactar o tratamento.

5 CONCLUSÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune complexa que envolve uma interação multifacetada de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Avanços

significativos foram feitos na compreensão da patogênese da AR, com uma ênfase particular na imunidade inata e adaptativa. Esta revisão destaca o papel crucial que a imunidade inata e adaptativa desempenha na AR, incluindo a ativação e proliferação de células T, a produção de autoanticorpos por células B e a resposta inflamatória mediada por citocinas e células do sistema imunológico inato. A importância desses processos é ilustrada pelo fato de que são alvos principais de terapêuticas atuais e emergentes para a AR.

Os avanços terapêuticos na AR, especialmente o desenvolvimento de DMARDs biológicos e sintéticos, têm revolucionado o manejo da doença. A capacidade de alvejar moléculas específicas envolvidas na patogênese da AR permitiu um tratamento mais eficaz e personalizado, resultando em melhor qualidade de vida para muitos pacientes. No entanto, ainda há uma proporção significativa de pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento atual, destacando a necessidade contínua de novas abordagens terapêuticas.

Além disso, a compreensão do papel dos fatores de risco ambientais, como o tabagismo, na patogênese da AR, fornece oportunidades para intervenções de prevenção e estilo de vida. A pesquisa futura deve continuar a investigar esses fatores, bem como a interação entre genética, ambiente e sistema imunológico, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Em conclusão, a pesquisa e o desenvolvimento contínuos são essenciais para melhorar a compreensão da patogênese da AR e desenvolver novas abordagens terapêuticas. A AR é uma doença multifatorial complexa, e um melhor entendimento dos mecanismos imunológicos subjacentes à doença pode abrir o caminho para intervenções mais precisas e eficazes. A continuação da pesquisa nesta área é crucial para melhorar a qualidade de vida e os resultados para pacientes com AR.

REFERÊNCIAS

- BAKER, P.N.; VAN DER MEULEN, J.H.; LEWINSON, R.; GREGORY, W. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, v. 89, n. 7, p. 893-900, 2007.
- BREEDVELD, F.C.; WEISMAN, M.H.; KAVANAUGH, A.F.; et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism*, v. 54, n. 1, p. 26-37, 2006.
- BUGATTI, S.; MANZO, A.; MONTECUCCO, C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, v. 7, n. 2, p. 137-142, 2007.
- BURMESTER, G.R.; KREMER, J.M.; VAN DEN BOSCH, F.; et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, v. 391, n. 10139, p. 2503-2512, 2018.
- BRENNAN, F. M.; MCINNES, I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, v. 118, n. 11, p. 3537-3545, 2008.
- DALBETH, N.; CALLAN, M. F. A subset of natural killer cells is greatly expanded within inflamed joints. *Arthritis Rheum*, v. 46, n. 7, p. 1763-1772, 2002.
- EDWARDS, J. C. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v. 350, n. 25, p. 2572-2581, 2004.
- FELDMANN, M.; MAINI, R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annual Review of Immunology*, v. 19, p. 163-196, 2001.
- FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, v. 423, n. 6937, p. 356-361, 2003.
- FLEISCHMANN, R. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v. 367, n. 6, p. 495-507, 2012.
- GIERUT, A.; PERLMAN, H.; POPE, R. M. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, v. 36, n. 2, p. 271-296, 2010.
- GØTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 1, CD000189, 2004.
- HAMMOND, A.; YOUNG, A.; KIDD, L. The impact of a nurse-led clinic on self-management and satisfaction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, v. 45, n. 3, p. 228-233, 2001.
- HOLERS, V. M. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol*, v. 32, p. 433-459, 2014.

HUANG, Q. Q.; POPE, R. M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, v. 11, n. 5, p. 357-364, 2009.

JOOSTEN, L. A. et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *Nat Rev Rheumatol*, v. 12, n. 6, p. 344-357, 2016.

KLARESKOG, L.; CATRINA, A. I. Presentation of self-antigens by dendritic cells in the lung and skin leads to activation of autoreactive T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, v. 18, n. 9, p. 643-655, 2018.

KREMER, J. M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*, v. 349, n. 20, p. 1907-1915, 2003.

MANZO, A.; PAOLETTI, S.; CARBONE, T.; et al. Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis. *European Journal of Immunology*, v. 45, n. 5, p. 1347-1359, 2015.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, v. 389, n. 10086, p. 2328-2337, 2017.

MEASE, P. J. et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, v. 373, n. 14, p. 1329-1339, 2015.

NEMETH, T.; MOCSAI, A.; LOWELL, C.A. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Seminars in Immunology*, v. 28, n. 2, p. 174-186, 2016.

PARK, J.S.; KWOK, S.K.; LIM, M.A.; et al. STA-21, a promising STAT-3 inhibitor that reciprocally regulates Th17 and Treg cells, inhibits osteoclastogenesis in mice and humans and alleviates autoimmune inflammation in an experimental model of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v. 66, n. 4, p. 918-929, 2014.

SICA, G. L. et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity*, v. 18, n. 6, p. 849-861, 2003.

SINGH, J.A.; SAAG, K.G.; BRIDGES, S.L.; et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v. 68, n. 1, p. 1-26, 2016.

SINGH, J.A.; GUYATT, G.; OGDIE, A.; et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v. 71, n. 1, p. 5-32, 2019.

SAKAGUCHI, N. et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*, v. 426, n. 6965, p. 454-460, 2003.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*, v. 11, n. 5, p. 276-289, 2015.

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I.B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016.

TAKEMURA, S. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol*, v. 167, n. 2, p. 1072-1080, 2001.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 805-820, 2010.

TAYLOR, P. C. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, v. 376, n. 7, p. 652-662, 2017.

VLIET Vlieland, T. P.; VAN DEN ENDE, C. H. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, v. 23, n. 3, p. 259-264, 2011.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, v. 13, n. 5, p. 291-301, 2017.

WRIGHT, H. L. et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*, v. 49, n. 9, p. 1618-1631, 2010.

WRIGHT, H. L.; MOOTS, R. J.; EDWARDS, S. W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, v. 10, n. 10, p. 593-601, 2014.

YOKOTA, S.; IMAGAWA, T.; MURATA, T.; et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *The Lancet*, v. 371, n. 9617, p. 998-1006, 2008.