

Artrite reumatoide: perspectivas atuais da imunopatogênese e implicações terapêuticas

Gabriel Cavalcante Calheiros de Melo¹, Daniella Acioli Lima de França¹, Marcos Farias Mota¹, Martha de Araujo Medeiros Pereira¹, Juliana de Carvalho Moreira¹, Jéssica Suellen Vieira Gonçalves¹, Lydio Clark de Carvalho Barbosa¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre², Nelson Tenorio Costa³, Erik Gabriel Oliveira Almeida⁴, Sarah de Oliveira Santana Almeida⁴, Maria Adrielle Oliveira Teodozio⁴, Rafaela da Matta Monteiro Costa Pinheiro⁴.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica, caracterizada por uma inflamação persistente das articulações sinoviais, que eventualmente leva à destruição do tecido articular e incapacidade funcional. **Objetivo:** Avaliar a imunopatogênese e implicações terapêuticas da artrite reumatoide. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os aspectos imunopatogênicos e o manejo da AR, publicados entre 2011 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 23 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** Há diversos fatores patogênicos que contribuem para o advento da AR, como infiltração de células imunes adaptativas, a interação entre linfócitos T CD4+, células Th17 "patogênicas", e células reguladoras T (Treg) e células B. O manejo do quadro apresenta algumas medidas não farmacológicas, como exercícios físicos e terapia ocupacional. Dentre as intervenções farmacológicas, a primeira linha é composta pelos DMARDs, bem como o uso de AINEs e corticoides no controle da dor. **Considerações:** A compreensão da patogênese da AR avançou consideravelmente, infiltração de células imunes adaptativas revelando a complexidade dos mecanismos imunológicos subjacentes à doença. Apesar dos avanços terapêuticos, persistem desafios, como a identificação de marcadores precoces da doença e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: artrite reumatoide; imunopatogênese; tratamento; manejo.

Rheumatoid arthritis: Current perspectives on immunopathogenesis and therapeutic implications

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, described by persistent inflammation of the synovial joints, which eventually leads to the destruction of joint tissue and functional disability. **Objective:** To evaluate the immunopathogenesis and therapeutic implications of rheumatoid arthritis. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the immunopathogenic aspects and management of RA, published between 2011 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 23 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** There are several pathogenic factors that contribute to the advent of RA, such as infiltration of adaptive immune cells, the interaction between CD4+ T lymphocytes, "pathogenic" Th17 cells, and T regulatory cells (Treg) and B cells. some non-pharmacological measures, such as physical exercise and occupational therapy. Among pharmacological disciplines, the first line consists of DMARDs, as well as the use of NSAIDs and corticosteroids without pain control. **Considerations:** Understanding the pathogenesis of RA has advanced considerably, infiltration of adaptive immune cells revealing the complexity of the immunological mechanisms underlying the disease. Despite therapeutic advances, challenges remain, such as identifying early markers of the disease and developing more effective therapeutic interventions.

Keywords: rheumatoid arthritis; immunopathogenesis; treatment; management.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ²Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ³Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió, ³Acadêmico de Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. ⁴Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

Dados da publicação: Artigo recebido em 20 de Março e publicado em 10 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p758-770>

Autor correspondente: Gabriel Cavalcante Calheiros de Melo (gabrielc4lheiros@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma patologia autoimune crônica que incide nas articulações, manifestando-se por meio de inflamação sinovial e hiperplasia, além da produção de autoanticorpos como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo anti-proteína citrulinada (ACPA). O quadro apresenta alta prevalência, principalmente em mulheres (relação 2:1), além de incidir principalmente na sexta década de vida. Esta condição resulta em deformidades tanto cartilaginosas quanto ósseas, acompanhadas por manifestações sistêmicas, que abarcam desordens pulmonares, cardiovasculares, psicológicas, e cutâneas. Embora a afecção inicialmente se restrinja a poucas articulações, em fases avançadas, múltiplas articulações são impactadas e sintomas extraarticulares se tornam prevalentes (Smolen *et al.*, 2016; Littlejohn *et al.*, 2018).

Notoriamente, destaca-se que as manifestações clínicas divergem nos diferentes estágios da AR. O quadro em estágio inicial acompanha alterações laboratoriais, como elevados níveis de proteína C reativa (PCR) e elevadas taxas de hemossedimentação (VHS) caracteriza por manifestações clássicas da doença, ocasionando danos articulares. Contrariamente, quadros tardios corroboram para um aspecto crônico de inflamação, maior risco de mortalidade e apresentam manifestações clínicas sistêmicas ainda mais severas, como doença pulmonar intersticial, nódulos pulmonares, derrame pleural, vasculite, aterosclerose, linfoma, anemia, trombocitopenia, leucopenia, erosão óssea, redução de movimento e nódulos reumáticos. A progressão da AR é caracterizada por flutuações, com intervalos de exacerbação episódica. Na falta de um tratamento adequado, os sintomas tendem a agravar-se gradualmente, levando a danos irreversíveis nas articulações e impactando tanto o funcionamento físico quanto o psicológico (Brzustewicz *et al.*, 2017; Aletaha *et al.*, 2018).

A patogênese do quadro é complexa e não está completamente elucidada. Há múltiplos mecanismos moleculares atribuídos, sendo que a principal hipótese sugere que a desregulação da citrulinização ocasiona a síntese de ACPAs (anticorpos anti-proteína citrulinada). Bem como, a expansão sinovial e infiltração de células imunes adaptativas, células Th17 "patogênicas", e células reguladoras T (Treg) contribui para a modulação do sistema imunológico (Mellado *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2018; Lotfi *et al.*, 2019).

Os consideráveis avanços na indústria farmacêutica contribuiram nas novas abordagens

terapêuticas. Contudo, o entendimento parcial dos mecanismos moleculares que determinam a atuação dos anticorpos representa um desafio significativo na busca por uma terapia curativa. O manejo necessita de um rápido diagnóstico da AR, além da avaliação periódica da efetividade e segurança dos tratamentos, vistos as implicações dos fármacos utilizados. A terapia tem o objetivo de alcançar a remissão da doença e minimizar os efeitos adversos. Os agentes farmacológicos utilizados para preservar a função articular são: medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais (DMARDs), DMARDs biológicos e DMARDs sintéticos direcionados. A utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (GCs) em casos de controle ineficaz da sintomatologia, com o intuito de atenuar a inflamação (Moura *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2018).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2011 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a imunopatogênese o manejo da AR. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “rheumatoid arthritis”, “immunopathogenesis”, “treatment” e “management”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última instância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 23 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

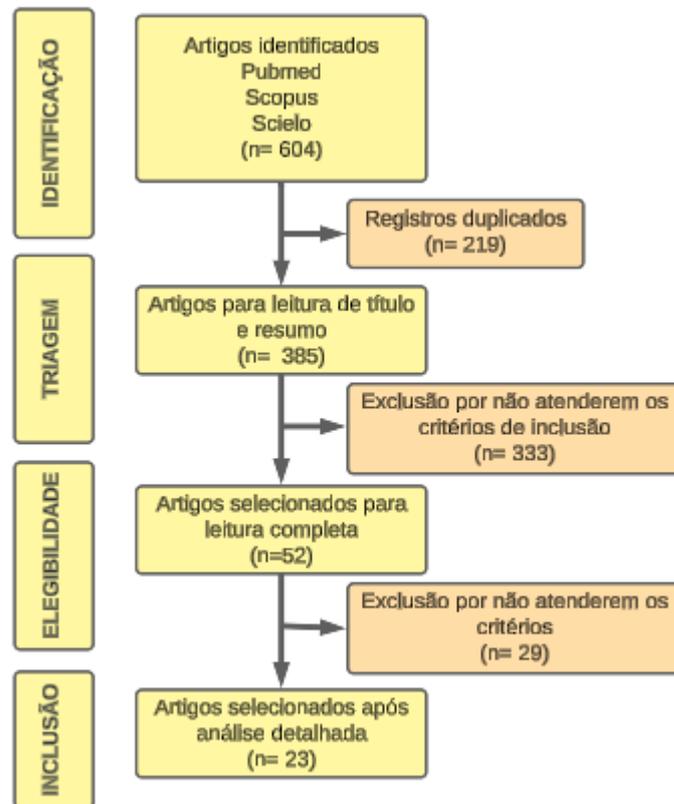


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor).

RESULTADOS

A AR apresenta uma patogênese ampla, baseada em diversos mecanismos imunológicos que corroboram para o advento da patologia. Na membrana sinovial da AR há duas relevantes modificações patogénicas. Primariamente, a sinóvia apresenta uma ampla expansão decorrente do incremento e da ativação simultânea de ambos os subtipos de sinoviócitos, como os sinoviócitos semelhantes a macrófagos (MLSs) e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLSs), os quais se destacam como fornecedores de citocinas e proteases, como integrinas, selectinas e imunoglobulinas. Diversas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) - α são sintetizados pelos MLSs. As FLSs, por sua vez, não apenas apresentam expressão de IL-6, mas também exibem elevadas concentrações de metaloproteinases de matriz (MMPs), prostaglandinas e leucotrienos (Smolen *et al.*, 2018). Adicionalmente, as FLSs desempenham um papel crucial na ativação das respostas imunológicas, sinalizando com as células do sistema imune e promovendo a síntese de centros linfoides ectópicos (ELS) nos tecidos sinoviais. Bem como, a infiltração de células imunes adaptativas na membrana sinovial, resultando na notável formação de "pannus" nas

junções cartilagem-osso, que atuam da indução de danos e erosões, composto por macrófagos, FLSs, células dendríticas ou plasmáticas, e mastócitos (Yoshitomi *et al.*, Ouboussad *et al.*, 2019).

Os linfócitos T CD4+ está intimamente associado à AR, sendo a IL-6 é um mediador crucial da destruição óssea na AR, uma vez que controla a síntese e a inflamação desses células. Dentre as células T CD4+, as células Th17 se dividem em dois tipos celulares: Th17 "patogênicas" e células Th17 "não patogênicas", cuja diferenciação é influenciada pelo ambiente de citocinas presentes. As Th17 patogênicas atuam como impulsionadoras positivas das respostas imunológicas, devido à sua síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-17A, IL-17F e IL-22. Contrariamente, as "não patogênicas" atuam na secreção de imunossuppressores, com o propósito de modular negativamente a resposta imune. Pesquisas demonstram que a via do do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), produzido pelas células TH17 "patogênicas", no desenvolvimento da AR. Logo, observa-se uma significativa das células Th17 "patogênicas" na AR (Wu *et al.*, 2018; Lotfi *et al.*, 2019).

As células reguladoras T (Treg), em contextos autoimunes inflamatórios, podem manifestar uma diminuição de funcionalidade ou até mesmo adquirir um perfil patogênico. Exemplifica-se a IL-1 β e a IL-6 atenuam a capacidade inibitória das Treg e induzem influências negativas sobre a expressão da proteína forkhead box P3 (Foxp3). A Foxp3 desempenha um papel crucial como supressor imunológico nas células Treg, sendo vital para sua expressão gênica, função e sobrevivência celular (Mellado *et al.*, 2015).

Além disso, as células B apresentam grande importância na AR. Os autoanticorpos são predominantemente secretados e produzidos por células B autorreativas ativadas através do receptor Toll-like (TLR) após sua diferenciação em células plasmáticas. A reatividade cruzada de certas proteínas com modificações pós-traducionais (PTM) e antígenos estranhos pode ocasionar a expansão de células B autorreativas na AR (Dekkers *et al.*, 2017). Os principais autoanticorpos associados à AR compreendem principalmente fator reumatoide (RF), anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (ACPA), anticorpos anti-proteína carbamilada, anticorpos anti-PAD-4, anticorpos anti-vimentina citrulinada modificada e anticorpos anti-GPI. Dentre esses, entre pacientes sintomáticos de risco, o ACPA apresenta significativo valor prognóstico ao início da AR (Rönnelid *et al.*, 2021). Observações em estudos *in vitro* evidenciaram que o ACPA desempenha uma função biológica, principalmente ao se ligarem aos receptores Fc presentes em células imunes da linhagem mieloide e, através das vias

clássica e alternativa, ativar o sistema complemento (Kurowska *et al.*, 2017). A membrana sinovial na AR contém os complexos formados por fibrinogênio citrulinado e ACPA, que atuam na ativação de macrófagos, através do envolvimento simultâneo dos receptores Toll-like 4 (TLR-4) e FcγR, ocasionando uma indução sinérgica na produção de TNF-α. Logo, os mecanismos sugerem uma atuação significativa da citrulinação na potencialização da eficácia dos ligantes imunes inatos endógenos (Sokolove *et al.*, 2011).

Além disso, macrófagos, monócitos e células dendríticas contribuem para a resposta inflamatória observada na AR, além de desencadear a ativação do sistema imunológico adaptativo. Salienta-se a relevante atuação do mecanismo em estágios tardios da AR. Adicionalmente, os macrófagos podem ser divididos em macrófagos ativados de forma clássica (M1), que desencadeiam a erosão articular ao secretar predominantemente citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF-α. Por outro lado, macrófagos (M2) atuam na regulação da inflamação e corroboram para processos como remodelação, angiogênese e reparo tecidual. Observa-se que uma disfunção na relação de macrófagos presentes no líquido sinovial em indivíduos com AR, apresentando uma proporção elevada de M1 comparativamente aos M2 (Edilova *et al.*, 2021; Tardito *et al.*, 2019).

O manejo do quadro envolve intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as condutas não farmacológicas, destacam-se o terapia ocupacional, repouso e exercícios físicos. Pesquisas investigaram o papel da atividade física e das intervenções psicológicas em pacientes com fadiga associada à AR evidenciaram sua efetividade e, quando combinadas com períodos de repouso, podem reduzir a carga inflamatória nos tecidos e retardar o avanço da patologia. Dados científicos indicam que termoterapia, acupuntura, massagem, posicionamento, crioterapia, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e relaxamento muscular progressivo são terapias complementares que apresentam eficácia no manejo não medicamentoso da dor. A intervenção cirúrgica é reservada principalmente para estágios avançados da AR. As intervenções cirúrgicas visam aliviar a dor e restaurar a funcionalidade articular. No entanto, é importante notar que as taxas de procedimentos cirúrgicos para AR permanecem relativamente baixas em pacientes com menos de 60 anos (Martin *et al.*, 2020; Cramp *et al.*, 2019).

As intervenções farmacológicas desempenham um papel crucial na atenuação da sintomatologia, na desaceleração do avanço da AR e na prevenção de complicações. Os DMARDs são agentes farmacológicos empregados para induzir a remissão, inibindo a

atividade autoimune e atenuando ou prevenindo a deterioração articular. É essencial a rapidez no início da terapia, pois a intervenção precoce está associada a resultados mais favoráveis, particularmente porque os DMARDs têm um início de ação lenta, geralmente ocorrendo entre 6 semanas e 6 meses. Os DMARDs são categorizados em DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) e DMARDs biológicos (bDMARDs). Os csDMARDs são frequentemente prescritos como primeira linha para recém-diagnosticados com AR. Os bDMARDs ou os tsDMARDs são recomendados em caso de falha ou intolerância do csDMARDs. Os csDMARDs compõem uma classe diversificada de medicamentos, que inclui leflunomida (LEF), metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ) e hidroxiquina (HCQ). Tais fármacos são preferencialmente utilizados, visto sua elevada eficácia e perfil de segurança comparativamente à outras classes (Bywall *et al.*, 2020; Bullock *et al.*, 2019).

O tratamento da dor baseia-se na utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e esteroidais. Os AINEs, como naproxeno e ibuprofeno, são empregados durante a fase aguda da resposta inflamatória para atenuar a dor ao diminuir a inflamação. Contudo, esses medicamentos podem induzir a sintomas adversos graves, incluindo ulceração gastrointestinal, disfunção renal, hemorragia, insuficiência cardíaca, convulsões, tonturas, entre outros. Os corticosteroides possuem um efeito potencial maior, comparativamente aos AINEs, atuando principalmente como terapia de ponte para os DMARDs, visto a ação lenta da classe; bem como podem ser utilizados como terapia complementar. No entanto, a longo prazo, os corticoides apresentam uma infinidade de reações adversas, tais como ganho de peso, astenia, diabetes, e enfraquecimento ósseo (Moura *et al.*, 2018; Hua *et al.*, 2020).

O tratamento da AR passou por mudanças substanciais ao longo dos últimos anos, resultando em melhorias significativas na qualidade de vida e nos desfechos para os pacientes. As descobertas bem-sucedidas de várias vias relacionadas à patogênese da doença possibilitaram avanços na terapêutica. Contudo, apesar dos progressos alcançados, é necessário o maior entendimento dos mecanismos associados à inflamação e a atuação das moléculas terapêuticas, como esclarecer as razões pelas quais alguns pacientes tornam-se menos responsivos ao tratamento ao longo do tempo; identificar marcadores precoces da AR e estabelecer intervenções terapêuticas eficazes e precoces. Alvos terapêuticos estão atualmente sob investigação, e potenciais agentes terapêuticos encontram-se em diferentes estágios de testes clínicos, visando a maior possibilidade de remissão e qualidade de vida dos

pacientes (Smolen *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da patogênese da AR avançou consideravelmente, revelando a complexidade dos mecanismos imunológicos subjacentes à doença. A sinovite, caracterizada pela expansão sinovial e infiltração de células imunes adaptativas, desempenha um papel crucial na progressão da AR, resultando na formação de pannus e danos articulares. A interação entre linfócitos T CD4+, células Th17 "patogênicas", e células reguladoras T (Treg) contribui para a modulação do sistema imunológico na AR. A disfunção dessas células pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada e à progressão da doença.

As células B também desempenham um papel importante na AR, a presença de autoanticorpos como ACPA tem valor prognóstico na identificação de pacientes de risco. Além disso, macrófagos, monócitos e células dendríticas desempenham papéis distintos na resposta inflamatória e na ativação do sistema imunológico adaptativo, influenciando o curso da doença.

O manejo da AR envolve uma abordagem multifacetada, que inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Os DMARDs são fundamentais para controlar a atividade autoimune e prevenir a deterioração articular, bem como corticoides e AINEs podem ser utilizados no manejo da dor, enquanto terapias não farmacológicas como exercícios físicos e terapia ocupacional podem complementar o tratamento. Apesar dos avanços terapêuticos, persistem desafios, como a identificação de marcadores precoces da doença e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes. A pesquisa contínua sobre os mecanismos da AR e o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos são cruciais para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com AR.

REFERÊNCIAS

Aletaha, D., Ramiro, S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, v. 320, p. 1360–1372, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.

Brzustewicz, E. et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Central European Journal of Immunology*, v. 42, p. 259–268, 2017. DOI: 10.5114/ceji.2017.70968.



Bullock, J. et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*, v. 27, p. 501–507, 2019. DOI: 10.1159/000493390.

Bywall, K. S. et al. Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: A discrete choice experiment of Swedish patients. *Arthritis Research & Therapy*, v. 22, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1186/s13075-020-02391-w.

Cramp, F. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid-arthritis-related fatigue. *Rheumatology*, v. 58, p. 22–28, 2019. DOI: 10.1093/rheumatology/kez310.

Dekkers, J. S. et al. Breach of autoreactive B cell tolerance by post-translationally modified proteins. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 76, p. 1449–1457, 2017. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210772.

Edilova, M. I. et al. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomedical Journal*, v. 44, p. 172–182, 2021. DOI: 10.1016/j.bj.2020.06.010.

Guo, Q. et al. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, v. 6, p. 1–15, 2018. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9.

Hua, C. et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*, v. 6, e000536, 2020. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000536.

Kurowska, W. et al. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Central European Journal of Immunology*, v. 42, p. 390–398, 2017. DOI: 10.5114/ceji.2017.72807.

Littlejohn, E. A., Monrad, S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 45, p. 237–255, 2018. DOI: 10.1016/j.pop.2018.02.010.

Lotfi, N. et al. Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update.



Frontiers in Immunology, v. 10, p. 1265, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01265.

Martin, A., Chopra, R., Nicassio, P. Nonpharmacologic pain management in inflammatory arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 47, p. 277–295, 2021. DOI: 10.1016/j.rdc.2020.12.009.

Mellado, M. et al. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, v. 6, p. 384, 2015. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00384.

Moura, M. D. G. et al. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine*, v. 97, e12658, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000012658.

Ouboussad, L. et al. Synovial Tissue Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis and Changes With Biologic and Targeted Synthetic Therapies to Inform Stratified Therapy. *Frontiers in Medicine*, v. 6, p. 45, 2019. DOI: 10.3389/fmed.2019.00045.

Rönnelid, J. et al. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis—Laboratory and Clinical Perspectives. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 685312, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685312.

Smolen, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, p. 1–23, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1.

Smolen, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, v. 388, p. 2023–2038, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

Sokolove, J. et al. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis & Rheumatology*, v. 63, p. 53–62, 2011. DOI: 10.1002/art.30081.

Tardito, S. et al. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic



review. *Autoimmunity Reviews*, v. 18, p. 102397, 2019. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102397.

Wu, X. et al. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 1112, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01112.

Yoshitomi, H. Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 1395, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01395.