



Apresentações Atípicas de Artrite Reumatoide: Uma Revisão Integrativa da Literatura

*Melina Maria Batista Silva¹; Larissa Peixoto Maia²; Bruna de Almeida Freixedelo³;
Larissa de Carvalho Bezerra⁴; Bruna Ádria Carvalho Bringel⁵; Caroline de Almeida Cabral Ribeiro⁶*

Resumo: A artrite reumatoide é uma doença inflamatória autoimune de caráter sistêmico que afeta predominantemente as pequenas articulações, apresentando frequentes manifestações extra articulares e, por vezes, atípicas. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura quanto apresentações atípicas da artrite reumatoide. Seguimos o método de revisão narrativa da literatura a partir de uma busca no banco de dados eletrônicos BVS para a identificação de artigos dos últimos 2 anos seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Na estratégia de busca utilizamos os seguintes descritores em saúde: “artrite reumatoide” and “sintomas incomuns” OR “clínica atípica”. Esta patologia possui uma ampla ocorrência de sintomas que se acumulam ao longo da vida do paciente e possuem características inespecíficas. As manifestações atípicas da artrite reumatoide elevam a piora do prognóstico e reduzem a sobrevida do indivíduo, logo são de suma importância clínica.

Palavras-chave: artrite reumatoide; manifestações atípicas; doença autoimune.

¹ Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – FMJ. Residência em Clínica Médica pela Escola de saúde Pública - CE. Residência em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Ceará, no Hospital Universitário Walter Cantídio. melinamariabs@gmail.com;

² Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte- FMJ. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Regional do Cariri – HRC. larissapeixotomaia@hotmail.com;

³ Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Ceará, campus de Sobral – Ceará, Brasil. freixedelobruna@gmail.com;

⁴ Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - FMJ. larissadecarvalho@hotmail.com;

⁵ Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – FMJ. brunaadria@outlook.com;

⁶ Residência em Clínica médica e Pós-graduação Cardiologia pela Universidade Federal do Cariri, pós -graduação em preceptoria médica pelo Hospital Sírio-libanês. carolinealmeidacabral@hotmail.com.

Atypical Presentations of Rheumatoid Arthritis: An integrative review of the literature

Abstract: Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune inflammatory disease that predominantly affects small joints, with frequent extra-articular and sometimes atypical manifestations. This work aims to carry out an integrative review of the literature regarding atypical presentations of rheumatoid arthritis. We followed the narrative literature review method from a search in the VHL electronic database to identify articles from the last 2 years following the items of the Guidelines for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). In the search strategy, we used the following health descriptors: “rheumatoid arthritis” and “unusual symptoms” OR “atypical clinic”. This pathology has a wide occurrence of symptoms that accumulate throughout the patient's life and have nonspecific characteristics. The atypical manifestations of rheumatoid arthritis increase the worsening of the prognosis and reduce the individual's survival, so they are of paramount clinical importance.

Keywords: rheumatoid arthritis; atypical manifestations; autoimmune disease.

Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) se caracteriza como uma doença autoimune de abrangência sistêmica, em que manifestações inflamatórias crônicas afetam as membranas sinoviais e estruturas das articulações periféricas, onde têm-se deformações advinda da destruição do tecido ósseo e cartilaginoso da área afetada. Trata-se de uma patologia de etiologia multifatorial, abrangendo desde fatores genéticos a ambientais que se somam e desencadeiam respostas celulares por todo o organismo (LOPES et al. 2021).

A característica mais comum da artrite inflamatória crônica é o aparecimento de dor e rigidez matinal, afetando inicialmente as pequenas articulações das mãos e dos pés. Contudo, devido ao caráter sistêmico, a AR, desencadeia uma série de manifestações atípicas extra-articulares, que inclui fadiga, serosite, vasculite, alterações hematológicas, nódulos subcutâneos, que podem envolver o parênquima pulmonar e neuropatia periférica (DAS; PADHAN 2017).

As manifestações extra-articulares, geralmente, acometem indivíduos do sexo masculino, tabagistas, pacientes com doença articular em estado grave, cujos exames apresentam altos níveis de marcadores de atividade inflamatória, com fator reumatoide, fator antinúcleo (FAN) e HLA DRB1 positivos. Como o sistema imune está atacando constantemente tecidos saudáveis pelo corpo, os sinais extra-articulares se tornam evidentes e somado aos sintomas articulares, a evolução da patologia acarreta incapacidade funcional e perda da qualidade de vida (CHANG; LIN; FU 2022).

Manifestações extra-articulares de acordo com órgão ou tecido afetado:

1. As manifestações constitucionais, abrangem sintomas menos específicos como perda de peso, fadiga, mal-estar e presença de febre, que podem aparecer antes das manifestações articulares. O processo inflamatório sistêmico piora o prognóstico e aumenta o risco de mortalidade entre os pacientes (MOURA et al. 2016);
2. **Manifestações cutâneas:** o aparecimento de nódulos reumatoides acomete até 30% dos pacientes e estão presentes de forma exclusiva dos doentes com positividade para o fator reumatoide. Podem ocorrer devido à vasculite em vasos de pequeno e médios e associar-se as manifestações mais severas como úlceras, gangrena, petéquias, púrpuras e em casos de piora do diagnóstico ao fenômeno de Raynaud (GILES, 2019);
3. **Manifestações oftalmológicas:** Frequentemente ocorre a ceratoconjuntivite seca (que está associada à síndrome de Sjögren, comum em pacientes com artrite reumatoide), xerostomia, episclerite e esclerite - relacionada a quadros graves (GILES, 2019);
4. **Manifestações respiratórias:** trata-se de manifestações assintomáticas, acometendo 10% dos pacientes, porém os dados analisados de autópsias realizadas sugeriram que 50% dos pacientes que evoluíram para óbito possuíam complicações pulmonares, revelando a importância do diagnóstico precoce por exames de rotina. No pulmão tem-se o aparecimento de fibrose intersticial, nodulações reumatoides ao longo do tecido pulmonar e derrame pleural. A tosse seca e a dispneia por esforço podem indicar alterações desse órgão (DUMBRA et al. 2018);
5. **Manifestações cardíacas:** o pericárdio é o tecido mais afetado, com complicações que levam a pericardite e derrame pericárdico. Pode ocorrer, também, acometimento da aorta, aneurismas, disfunção de válvulas e lesões semelhantes a nódulos reumatoides (CHANG; LIN; FU 2022);
6. **Manifestações hematológicas:** a anemia é o principal achado clínico, podendo se apresentar celular hipocrômias e microcíticas, assim como baixos níveis séricos de ferritina. A redução da hemoglobina parece estar relacionada a curso crônico inflamatório da doença, afetando mais da metade dos pacientes. A neutropenia e esplenomegalia podem acontecer em uma condição rara conhecida como Síndrome de Felty, que com os sintomas da AR, pioram o prognóstico (CHENG et al. 2021);

7. **Manifestações neurológicas:** as principais causas são o aparecimento de mielopatia cervical, na porção superior da coluna cervical, devido ao desgaste dessa área mais móvel, decorridas de processos inflamatórios persistentes e ao surgimento de neuropatias compressivas nas articulações periféricas (SANDSTRÖM et al 2020);
8. **Manifestações renais:** o aparecimento de sintomas renais está associado, muitas vezes, a amiloidose secundária, onde se tem o depósito da proteína amiloide sobre os glomérulos. A amiloidose é uma das complicações que levam a insuficiência renal devido a seu potencial nefrótico (CHEN et al. 2020);
9. **Manifestações psiquiátricas:** os diversos fatores relacionados a dor crônica, deformidades da pele e incapacidade de realizar atividades diárias (laborais e sociais), são fatores que levam a mudanças no comportamento do paciente com a ocorrência de depressão e ansiedade (CHEN et al. 2020).

Dessa forma percebe-se que a artrite reumatoide possui uma ampla ocorrência de sintomas que se acumulam ao longo da vida do paciente e possuem características inespecíficas. As manifestações atípicas da AR elevam a piora do prognóstico e reduzem a sobrevida do indivíduo e são de suma importância clínica. Portanto, o objetivo da presente revisão foi a buscar na literatura das causas e consequências das apresentações atípicas da artrite reumatoide e os impactos que elas geram sobre o paciente.

Tabela 1. – Manifestações clínicas extra-articulares da artrite reumatoide (AR).

Órgão ou tecido afetado	Manifestações não severas	Manifestações severas
Pele	Nódulos subcutâneos Fenômeno de Raynaud	Petéquias, púrpura, úlceras, gangrena
Pulmões	Bronquiolite obliterante Pneumonia organizativa	Pleurite Doença do Interstício Pulmonar
Coração	Doença valvular Miocardite Arritmias	Pericardite Vasculite coronária e aortite
Sistema Nervoso	-	Mono/ Polineurite múltipla Vasculite SNC
Olhos	Sjögren Secundário Síndrome <i>sicca</i>	Episclerite ou esclerite Vasculite retiniana
Sistema hematológico	Anemia Neutropenia	Síndrome Felty
Rins	-	Glomerulonefrite Nefrite Intersticial Amiloidose

Fonte: Autores, 2022.

A definição de critérios de diagnóstico nas doenças reumatológicas é um exercício complexo pelo facto de apresentarem um espectro fenotípico bastante amplo, optando-se, na maior parte das situações, pelo termo de critérios de classificação. O diagnóstico é clínico, sendo apoiado pelos critérios que abaixo se podem ler, e por outros não formais. Os critérios atualmente utilizados foram revistos em 2010 pela ACR-EULAR e devem ser aplicados a doentes com pelo menos uma articulação com sinovite clínica e cuja sinovite não seja mais bem explicada por outra patologia. Um doente que cumpra 6 ou mais pontos cumpre critérios de classificação definitivos de AR, ainda que os possa preencher de forma cumulativa ao longo do tempo.

Para efeitos de classificação, a utilização de exames imagiológicos não está preconizada por rotina. Contudo, em doentes sem classificação e com doença inativa de longa duração (que falham falsamente o preenchimento dos critérios) há indicação para obtenção de imagens articulares. A presença de erosões típicas permite classificação em AR, ainda que não preencha os critérios na totalidade. A evidência sugere que o uso de power-Doppler poderá ser útil para avaliar a atividade da doença, apresentando um valor preditor na progressão radiológica da doença.

Tabela 2. Critérios de Classificação AR pela ACR-EULAR.

Distribuição articular (0-5)	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes articulações não incluídas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes articulações não incluídas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5
Serologia (0-3)	
FR e ACCP negativos	0
FR ou ACCP de baixo título	2
FR ou ACCP de alto título	3

Duração sintomas (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Agentes de fase aguda (0-1)	
PCR e VS normais	0
PCR ou VS elevadas	1

Fonte: Autores, 2022.

Metodologia

Foi utilizada a ferramenta PICO para delineamento da pergunta da revisão, estabelecendo como objetivo de resposta: “Quais evidências a literatura apresenta quanto aos sinais e sintomas atípicos de artrite reumatoide?”. Baseamo-nos no método de revisão narrativa da literatura a partir de uma busca no banco de dados eletrônicos BVS para a identificação de artigos dos últimos 2 anos seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Na estratégia de busca utilizamos os seguintes descritores em saúde: “artrite reumatoide” and “sintomas incomuns” OR “clínica atípica”. Os critérios de inclusão foram estudos publicados em inglês, adequação ao objetivo desta revisão, rigor metodológico aplicado e texto completo disponível gratuitamente. Foram excluídos artigos de revisão, bem como comentários sobre literatura, editoriais, comunicações e cartas ao editor.

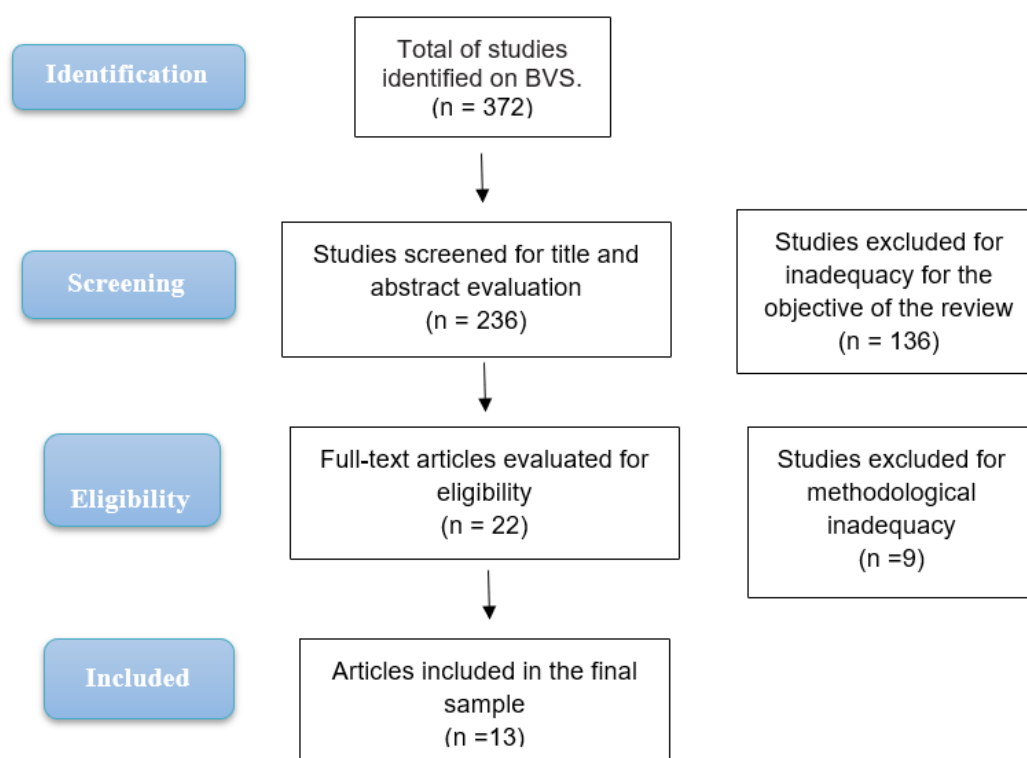
Cada artigo foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em planilha no programa Microsoft Excel, incluindo ano de publicação, autores, base de dados, periódico, país de estudo, objetivo, metodologia, resultados e conclusão. Posteriormente, os principais achados de cada artigo selecionado na amostra final foram compilados nesta revisão, sendo discutidos de acordo com a literatura.

Resultados

Inicialmente 372 trabalhos foram identificados em BVS. Após exclusão por título e resumo foram selecionados 22 artigos para análise em texto completo. Ao final, 13 artigos

foram eleitos como relevantes para compor a síntese qualitativa (Figura 1). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA para síntese da estratégia de busca por estudos.



Fonte: Autores, 2022.

Tabela 3. Apresentação dos estudos incluídos na amostra final.

AUTOR/ANO	OBJETIVO
Natalia Mena Vázquez et al., (2021)	Analisar a utilidade diagnóstica da ultrassonografia pulmonar (US) para detectar doença pulmonar intersticial (DPI) em pacientes com artrite reumatoide (AR) em comparação com pacientes com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)
Fernando Henrique Azevedo Lopes et al., (2021)	Investigar as associações entre qualidade do sono, fadiga, atividade da doença e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide (AR).
Natalia Mena Vázquez et al., (2021/2022)	Estudar as diferenças entre pacientes com artrite reumatóide (AR) -doença pulmonar intersticial (DPI) e pacientes com AR sem DPI em marcadores de gravidade e atividade da doença e identificar fatores associados à presença de DPI em pacientes com AR.

Remzi Ekici et al., (2021)	O objetivo deste estudo foi determinar a frequência de sarcopenia no momento do diagnóstico em pacientes com artrite reumatoide (AR), avaliar a atividade da doença e os fatores que podem estar associados à sarcopenia e observar os efeitos do tratamento na sarcopenia.
Chiaki Hosoda et al., (2021)	Uma alta frequência de infecções complicando a artrite reumatoide (AR) tem sido relatada devido ao efeito imunomodulador da AR ou a agentes com efeitos imunossupressores utilizados em seu tratamento. Nosso objetivo foi avaliar as características clínicas e radiológicas da criptococose pulmonar em pacientes com e sem AR.
Hyun Jee Kim et al., (2021)	Este estudo utilizou um grande banco de dados nacional para investigar as associações entre ceratose actínica e doenças inflamatórias sistêmicas.
Luis Fernando Perez Garcia et al., (2021)	O impacto da artrite inflamatória (AI) na fertilidade masculina permanece inexplorado. Nosso objetivo foi avaliar o impacto da IA em vários desfechos de fertilidade masculina; taxa de fertilidade (número de filhos biológicos por homem), planejamento familiar, esterilidade e problemas de fertilidade.
Joanna Kedra et al., (2021)	Estudar as características do linfoma não-Hodgkin de células B (NHL) ou linfoma de Hodgkin complicando a artrite reumatoide (AR) e identificar fatores relacionados à AR associados à sua ocorrência.
Melih Pamukcu et al., (2021)	Investigar a correlação entre sintomas de ansiedade-depressão, características mistas, atividade da doença e estado funcional em pacientes com artrite reumatóide (AR) à luz da etiologia subjacente compartilhada em ambos os transtornos.
Bonilla Hernán et al., (2021)	Na Espanha, estudos epidemiológicos sobre a prevalência de doença pulmonar intersticial difusa (DPI) na artrite reumatoide (AR) são limitados. Nosso objetivo foi estimar a prevalência de DPI sintomática na AR e suas características em nosso meio.
Behrens et al., (2022)	Avaliar se o tratamento com tocilizumabe está associado a alterações nos sintomas de depressão em pacientes com artrite reumatóide (AR) durante os cuidados diários de rotina.
Ana Gabriela Sánchez Medrano et al., (2022)	Os objetivos desta pesquisa foram 1) estudar a associação entre artrite reumatóide recém-diagnosticada e cárie dentária e 2) identificar dentes com cárie mais frequentes em grupos de estudo.
Panagiotis Dervenis et al., (2021)	É apresentado um caso raro de ceratomalácia paracentral aguda estéril e perfuração da córnea em uma paciente de 86 anos, uma semana após cirurgia para catarata sem intercorrências. Também são discutidos possíveis mecanismos de patogênese e a literatura relevante é revisada.

Fonte: Autores, 2022.

Discussão

a) Manifestações dermatológicas e neoplásicas

Estudos de Kim et al. (2021) demonstraram aumento do risco de desenvolvimento de ceratose actínica (CA) em pacientes com artrite reumatoide e psoríase. A CA é uma doença cutânea pré-maligna comum entre os idosos, caracterizada por proliferação transformada de queratinócitos e inflamação crônica devido à exposição crônica ao ultravioleta (UV). A CA pode evoluir para carcinoma escamoso invasivo (CEC) por meio de mutações de oncogenes e genes imunossupressores, incluindo mutações do gene supressor de tumor p53 induzidas por ultravioleta B (UVB). Embora a CA seja causada principalmente por danos ao DNA induzidos por UV, a inflamação induzida por UV e a imunossupressão também desempenham um papel na sua patogênese (LEE et al., 2018).

Os principais mecanismos de desenvolvimento de CA são inflamação, imunossupressão, mutagênese, estresse oxidativo, desregulação do ciclo celular e proliferação celular, apoptose prejudicada e papilomavírus humano (HPV). A primeira ligação possível entre artrite reumatoide e CA foi identificada no papilomavírus humano (HPV), considerado um pro-carcinógeno no desenvolvimento de CA. Em pacientes com CA, as proteínas E6 e E7 do HPV previnem a apoptose de maneira independente de p53. Células resistentes à apoptose estão sujeitas a acúmulo adicional de dano ao DNA induzido por UV, levando à proliferação celular desregulada. Além disso, a proteína E6 pode regular negativamente a expressão de interleucina (IL)-8 em queratinócitos primários, o que enfraquece a resposta aos danos ao DNA induzidos por UV. Em pacientes com artrite reumatoide, considera-se que a infecção por HPV afeta a AR por meio de reações cruzadas entre autoantígenos, proteínas virais e encurtamento dos telômeros (BERMAN; COCKERELL, 2013).

A segunda possível ligação entre artrite reumatoide e CA é o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)), que estão envolvidas na fisiopatologia da AR e da CA. A liberação dessas citocinas é induzida pela exposição aos raios ultravioleta, levando a alterações na expressão gênica em pacientes com CA, e essas citocinas apresentam expressão aumentada na sinóvia da AR (BERMAN; COCKERELL, 2013). Entre os medicamentos biológicos direcionados às moléculas (TNF, IL1 e IL6) envolvidas na patogênese da AR, o inibidor de TNF α é relatado como um fator de risco aditivo para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma em pacientes com AR por meio de

imunossupressão. Foi relatado o desenvolvimento de CA após o início do inibidor de TNF α para AR. Mais estudos são necessários para esclarecer esta questão (KIM et al., 2021).

Em relação às doenças neoplásicas, o risco de linfoma é 1,5 a 3 vezes maior em pacientes com AR do que na população geral. Os linfomas são principalmente linfoma não-Hodgkin de células B (NHL), particularmente linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), mas o risco de linfoma de Hodgkin também é aumentado. Os fatores associados à ocorrência de linfoma foram doenças atividade e a presença radiográfica de erosões no tempo de pareamento entre casos e controles; uso de MTX e agentes biológicos não foi associado com risco aumentado de linfoma (KEDRA et al., 2021).

b) Manifestações oftalmológicas

A artrite reumatoide e outras doenças vasculares do colágeno afetam a córnea. Embora a ulceração periférica da córnea seja a manifestação corneana mais comum da artrite reumatoide, ulceração central e paracentral da córnea e perfuração (IMAGEM 1) também podem ocorrer (DERVENIS et al., 2021).

Figura 2 - Perfuração aguda da córnea em paciente com artrite reumatoide.



Fonte: Dervenis et al. (2021)

A artrite reumatoide pode afetar drasticamente a córnea de um ser humano de duas maneiras diferentes: ceratite ulcerativa periférica (PUK) e ceratólise central/paracentral. A PUK ocorre devido ao desequilíbrio local entre a concentração da collagenase MMP-1 e seu inibidor, TIMP-1, como resultado de uma microangiopatia imune e extravasamento de mediadores inflamatórios presentes no limbo. A ausência de vasculite límbica distingue ceratólise paracentral de PUK. Além da expressão irregular do antígeno HLA-II, ocorre acúmulo de IgG e IgM no epitélio da córnea e infiltração de células T no estroma. As principais moléculas associadas são CD-11c e CD3. Além disso, um anticorpo reage contra a mieloperoxidase de

glóbulos brancos polimorfonucleares. O mecanismo da inflamação é uma disfunção da barreira epitelial que permite que complexos imunes entrem no estroma e provoquem ceratólise.

Há também uma correlação entre AINEs e ulceração da córnea. Diferentes mecanismos também foram propostos, incluindo ativação de metaloproteinase, cicatrização prejudicada de feridas e efeito neurotrófico alterado devido à analgesia. Embora o nepafenaco e o ceterolaco tenham sido associados principalmente à ulceração estéril, outros relatos também demonstraram que o bromofenaco tem o mesmo efeito

c) Manifestações bucais e osteometabólicas

Em relação às manifestações bucais, distúrbios da articulação temporomandibular, doença periodontal, disfagia, síndrome de Sjögrens, hipossalivação, xerostomia, cárie dentária e perda dentária foram identificados em pacientes com AR (GONZÁLEZ-CHÁVEZ et al., 2019).

Pesquisadores associaram uma alta frequência de cáries em pacientes com AR. As alterações salivares e as limitações articulares são variáveis relacionadas à presença e gravidade da cárie dentária nos pacientes. A xerostomia, a hipossalivação e as alterações do pH da saliva estão associadas ao aumento de bactérias como *streptococcus mutans*, à desmineralização do esmalte e ao desenvolvimento de lesões cariosas nos diferentes dentes. Por outro lado, as limitações articulares dos pacientes com AR estão relacionadas à higiene bucal diminuída ou nula, técnica de escovação inadequada e manuseio incorreto da escova de dentes (MEDRANO et al., 2022).

Estudos de Medrano et al. (2022) ao comparar indivíduos com artrite reumatóide recém-diagnosticada e indivíduos sem AR em relação à cárie dentária, identificaram uma alta frequência de cárie (faixa de cárie: 11-15 dentes, 38%) em indivíduos com artrite reumatóide recém-diagnosticada em comparação com o grupo controle (intervalo de cárie: 0-4 dentes, 62%). Esse achado parece coincidir com relatos anteriores em pacientes mexicanos. Por exemplo, González-Chávez et al. (2019) relataram alta frequência de cárie (98,3%) em pacientes com diagnóstico de AR com tempo médio de evolução da doença de 8 anos. Em ambos os estudos, observou-se alta frequência de cárie para os sujeitos com diagnóstico recente e para os sujeitos com média de 8 anos de evolução da doença, entretanto, González-Chávez et al. (2019) identificaram 53% de casos com cárie severa e 73% de perda dentária devido à presença de cárie.

Em relação à saliva oral, Medrano et al. (2022) mostraram diminuição do fluxo salivar e um pH mais ácido em pacientes com AR. As alterações nos parâmetros salivares estão associadas a bactérias acidogênicas, à desmineralização do esmalte dentário e ao desenvolvimento de lesões cáries.

A sarcopenia é definida como a perda de massa e força muscular e está associada a morbidade e mortalidade. É uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada da força e massa muscular, consequentemente, levando à incapacidade, deterioração da qualidade de vida e até a morte. Embora a frequência da sarcopenia aumente com a idade, a etiologia é multifatorial. Falta de atividade física, alterações endocrinológicas, fome, desnutrição e drogas estão entre os fatores causais (AN et al., 2020).

A sarcopenia ocorre principalmente em idosos como condição primária, mas também pode ser observada em adultos jovens durante o curso de doenças crônicas. Da mesma forma, na doença autoimune crônica há o aumento da frequência de sarcopenia devido à inflamação crônica, diminuição da atividade física e dor crônica. Distúrbios reumatológicos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), AR, espondilartrite e esclerose sistêmica são conhecidas por serem propensas a desenvolver sarcopenia (AN et al., 2020).

Estudos de Ekici et al. (2021) mostraram que uma proporção notável de pacientes com AR apresentava sarcopenia no momento do diagnóstico. Portanto, a sarcopenia não deve ser negligenciada no curso clínico da AR. O reconhecimento precoce da redução da massa muscular e a regulação da dieta, exercícios e tratamentos médicos podem prevenir mais incapacidades. Além disso, a sarcopenia melhorou significativamente com o tratamento da AR. A avaliação da sarcopenia pode ter um lugar na avaliação da resposta ao tratamento como um parâmetro objetivamente quantificável. Mais estudos são necessários quanto a esta forma.

d) Manifestações psiquiátricas

São comuns sintomas depressivos na Artrite Reumatoide (AR). A depressão é relatada em quase 17% dos pacientes. Muitas vezes, o diagnóstico de depressão nesses pacientes é complicado pelo fato de que os sintomas somáticos da depressão podem se sobrepor aos sintomas da AR, como a fadiga, uma característica comum da depressão, e que pode afetar 41% dos pacientes com AR. Os sintomas depressivos na AR têm sido associados ao aumento da incapacidade física, dor, redução da qualidade de vida e níveis mais altos de mortalidade (OVERMAN et al., 2015; BEHRENS et al., 2022).

Estudos de Lopes et al. (2021) encontraram que a presença de sintomas depressivos em pacientes com AR está associada a níveis mais elevados de atividade da doença. Tal resultado se relaciona aos estudos de Zautra e Smith (2001), que, ao investigar 87 mulheres idosas com AR, inicialmente avaliadas para depressão e semanalmente avaliadas para dor, evidenciaram que os sintomas depressivos se relacionam a elevações na dor.

O sono de má qualidade foi encontrado em mais de dois terços dos participantes com AR e foi relacionado à atividade da doença (LOPES et al., 2021). Citocinas, incluindo TNF- α e IL-6, que também desempenham papel patogênico significativo na AR, podem estar envolvidas na gênese dos problemas de sono. A privação do sono pode aumentar a concentração do Toll-like receptor 4 (TLR-4) que, por sua vez, estimula a produção de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), duas citocinas pró-inflamatórias diretamente envolvidas na AR. Além disso, a privação do sono pode levar a uma maior expressão de genes relacionados a essas citocinas por meio da ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que é a principal via reguladora da transcrição gênica na cascata de sinalização inflamatória (TAYLOR-GJEVRE et al., 2011).

Há uma alta frequência de fadiga na AR (LOPES et al., 2021). Embora seja geralmente reconhecido que a inflamação desempenha um papel significativo no desenvolvimento da fadiga na AR, também há evidências de que vias não inflamatórias possam estar envolvidas. É provável que a fadiga em pacientes com AR tenha origem multifatorial, envolvendo uma ampla gama de fatores, como obesidade, sedentarismo, distúrbios do sono, perda de massa muscular e depressão (KATZ et al., 2015).

Estudos de Behrens et al. (2022) evidenciaram que os sintomas depressivos melhoraram substancialmente nas 52 semanas após o início da terapia com tocilizumabe em pacientes com AR e depressão. Dois terços dos pacientes com depressão moderada ou grave melhoraram para um subgrupo de depressão mais leve ou sem depressão, e cerca de um terço apresentou melhorias moderadas a grandes.

Além disso, a exposição a esteroides em altas doses, como a síndrome de Cushing, está associada a distúrbios comportamentais que variam de depressão grave a mania. Os esteroides são frequentemente usados para suprimir inflamação em pacientes com AR, cujos efeitos psiquiátricos e cognitivos estão bem definidos. Depressão, mania e hipomania, os sintomas primários do transtorno bipolar, também foram relatados como surgindo com o uso de esteroides. Embora não claramente demonstrado, o potencial mecanismo de ação é o efeito tóxico dos esteroides nos neurônios do hipocampo e outras regiões do cérebro, os efeitos pré-

sinápticos nos neurônios dopaminérgicos e colinérgicos e a inibição da liberação de serotonina (ALETAHA; SMOLEN, 2018). Estudos de Pamukcu et al. (2021) demonstraram que os escores de sintomas de depressão, ansiedade e hipomania foram maiores no grupo de pacientes tratados com esteroide.

e) Manifestações pulmonares e infecciosas

O pulmão é um dos órgãos mais frequentemente afetados pela artrite reumatoide, após as articulações, levando a significativa morbidade e mortalidade. A Doença pulmonar intersticial (DPI) é a manifestação pulmonar não pleural mais comum na AR e considerada a segunda causa de morte nesses pacientes, após a doença cardiovascular (KIM et al., 2020). Os fatores associados ao maior risco de progressão da DPI são sexo masculino, tabagismo, doença articular grave, e títulos de anticorpos positivos (HYLDGAARD et al., 2017).

O início do envolvimento respiratório na AR geralmente ocorre por volta dos 50-60 anos e a idade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DPI. Por outro lado, a idade ao diagnóstico da AR também está relacionada à DPI. Estudos de Hernán et al. (2022) encontraram que a média de idade ao diagnóstico de AR foi de 57 anos. Vale ressaltar que a prevalência de DPI é maior em pessoas com menos de 55 anos do que em pessoas mais velhas, embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas.

As recomendações atuais sobre o manejo da DPI aconselham que o diagnóstico seja baseado em testes de função pulmonar (LFT) e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). TCAR de tórax é um método sensível e reproduzível para avaliar a extensão e o padrão da fibrose pulmonar e é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de DPI em pacientes com AR (MENA-VÁSQUEZ et al., 2021).

Estudos antigos relacionavam o uso de metotrexato ao desenvolvimento de DPI. Contudo, estudos recentes mostram que, embora o metotrexato possa causar pneumonite de hipersensibilidade nos primeiros meses após o início do tratamento (CONWAY et al., 2014), um risco aumentado de DPI associado à AR em comparação com a AR em pacientes que não tomam metotrexato não foi demonstrado (IBFELT et al., 2020). Pesquisas de Mena-Vásquez et al. (2021) evidenciaram que o número de pacientes em uso de metotrexato na AR com DPI (51,4%) é menor do que na AR sem DPI (80,6%). No entanto, ainda muitos pacientes com diagnóstico de DPI são retirados do tratamento com metotrexato devido à crença de que pode ser prejudicial. Na verdade, não houve diferenças em um uso anterior de MTX entre pacientes

que desenvolveram DPI e aqueles que desenvolveram não, assim como em outras Drogas Modificadoras de Doença (DMARD) (IBFELT et al., 2020).

Outras manifestações pulmonares presentes em pacientes com AR são as secundárias as infecções. Uma alta frequência de infecções complicando a AR tem sido relatada devido ao efeito imunomodulador da AR ou agentes com efeitos imunossupressores usados em seu tratamento. Podemos citar como exemplo, a criptococose, que trata-se de uma infecção fúngica causada por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus* que entram no organismo humano por meio da inalação. Embora a criptococose pulmonar possa ser uma das complicações infecciosas mais importantes dos pacientes com AR, há poucos relatos de casos e estudos de criptococose pulmonar nesses pacientes. As características clínicas e radiológicas da criptococose pulmonar em pacientes com AR não foram totalmente elucidadas. Além disso, ainda não está claro se os medicamentos imunossupressores podem ser continuados e quais medicamentos antirreumáticos podem ser usados com segurança e eficiência quando a criptococose se desenvolve (LA HOZ; PAPPAS, 2013).

Hosoda et al. (2021) avaliaram as características clínicas, achados radiológicos e evolução da criptococose pulmonar em pacientes com AR. Encontrou-se que, entre os pacientes com criptococose pulmonar, 21,2% apresentavam AR. A prevalência de AR no Japão foi estimada entre 0,6% e 1,0%. No entanto, a proporção de pacientes com AR com criptococose pulmonar no estudo foi muito maior do que a prevalência de AR na população geral.

C. neoformans é um patógeno intracelular facultativo, e uma importante função protetora contra a infecção é a imunidade celular. A defesa do hospedeiro contra a infecção por *C. neoformans* é mediada pela imunidade celular T helper tipo 1, que é desencadeada pelo reconhecimento da célula hospedeira dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (ISHII; KAWAKAMI, 2012). Sugere-se que a inflamação reumatóide seja mediada por células T helper tipo 1 pró-inflamatórias ativadas e, portanto, o hospedeiro prejudicado, conforme definido por pacientes com AR, pode contribuir para a alta prevalência de criptococose pulmonar (HOSODA et al., 2021).

Sobre os achados radiológicos, entre pacientes imunocompetentes e indivíduos sem AIDS, a característica de TC mais comum é a presença de múltiplos nódulos ou massas pulmonares distribuídas perifericamente com envolvimento predominantemente do lobo inferior. Cavitação em nódulos ou massas e derrame pleural foram previamente descritos como características radiográficas limitadas a pacientes imunossuprimidos. No entanto, consolidação e atenuação em vidro fosco foram as principais características radiológicas em

pacientes com AR, sem diferenças na frequência de lesões cavitárias e derrame pleural, que foram compatíveis com nossos resultados (HOSODA et al., 2021).

Vários estudos mostraram que a ocorrência de infecção oportunista foi significativamente maior em pacientes com AR que receberam terapia de bloqueio de TNF. Como a produção de TNF é crítica na resposta imune contra a infecção criptocócica, a depleção de TNF pelo tratamento com terapia de bloqueio de TNF pode facilitar o desenvolvimento de criptococose. É importante que os médicos incluam a criptococose pulmonar no diagnóstico diferencial quando encontrarem pacientes com AR com achados radiológicos compatíveis ou achados clínicos com criptococose pulmonar em estágio inicial após o início da terapia de bloqueio de TNF (FA et al., 2019).

f) Manifestações reprodutivas

A artrite reumatóide (AR) é uma causa frequente de artrite inflamatória (AI), podendo afetar os homens antes ou durante o pico de sua idade reprodutiva. Embora a AI esteja associada à infertilidade masculina, disfunção erétil e hipogonadismo, o impacto da AI na fertilidade masculina permanece amplamente inexplorado. Isso é ainda mais impressionante se considerarmos que várias drogas anti-reumáticas frequentemente prescritas têm sido associadas a toxicidade testicular reversível ou irreversível.

Em mulheres diagnosticadas com AI, vários fatores têm sido associados a taxas de fertilidade mais baixas. Pode-se esperar que alguns desses fatores também possam influenciar a taxa de fertilidade de homens diagnosticados com AI, como função sexual prejudicada, menor frequência de relações sexuais, decisão de não ter uma família ou de famílias menores devido a preocupações com o impacto de IA ou tratamento anti-reumático.

Estudos de Perez-Garcia et al. (2021) demonstraram que o diagnóstico de AI antes e durante o pico da idade reprodutiva está associado a problemas de fertilidade masculina. Os homens eram duas vezes mais propensos a serem avaliados quanto a problemas de fertilidade e posteriormente diagnosticados com qualidade anormal do esperma. A este respeito, estima-se que a qualidade anormal do esperma afeta 2% dos homens adultos. Essa estimativa é consideravelmente menor em comparação com os 6,5% e 8% relatados por homens diagnosticados com AI antes e durante o pico da idade reprodutiva (KUMAR; SINGH, 2015).

Semelhante aos resultados de Perez-Garcia et al. (2021), Uzunaslan et al. (2013) relataram que, em comparação com homens saudáveis, os homens diagnosticados com AI

tiveram menos filhos e uma taxa mais alta de infertilidade. Esses achados podem ser explicados em parte pela alta incidência de varicocele e anormalidades espermáticas relatadas em homens diagnosticados com AI.

Mecanismos biológicos, nomeadamente a inflamação, podem contribuir para a diminuição da fertilidade em homens com AI. Várias citocinas características da resposta imune associada à AI, como o fator de necrose tumoral (TNF), desempenham papéis importantes na modulação da homeostase testicular e na regulação da espermatogênese. Expressão aumentada de RNA mensageiro para interleucina-1-beta, TNF e interferon-gama foi observada no tecido testicular de homens com espermatogênese perturbada. Da mesma forma, a inflamação pode prejudicar o desenvolvimento reprodutivo normal antes ou durante a puberdade, ou ter um impacto negativo direto na espermatogênese durante a idade reprodutiva. Além da inflamação, o tratamento farmacológico associado a AI também pode resultar em danos ao eixo reprodutor masculino. Além disso, efeitos colaterais como hipogonadismo e baixa qualidade espermática tem sido associada a agentes imunossupressores frequentemente usados (PEREZ-GARCIA et al., 2021).

Além disso, diversos fatores psicossociais, associados ao diagnóstico de AI, podem contribuir para a menor taxa de fecundidade. Os estudos de Perez-Garcia et al. (2021), encontraram que devido a problemas ou preocupações associados à AI e seu tratamento e com base no conselho médico (ou na falta dele), homens com AI e suas parceiras decidiram não ter filhos voluntariamente ou adiar seus planos de se tornarem pais. Esses fatores psicossociais foram de especial importância para homens diagnosticados antes do auge da idade reprodutiva. Além disso, alguns desses fatores psicossociais podem estar associados a comorbidades psicológicas altamente prevalentes em pacientes diagnosticados com AI, como depressão e ansiedade. Essas comorbidades também têm sido associadas a problemas de saúde sexual (PEREZ-GARCIA et al., 2021).

Considerações Finais

A AR é uma doença inflamatória autoimune de caráter sistêmico que afeta predominantemente as pequenas articulações, apresentando frequentes manifestações extra articulares e atípicas com frequência, sendo importante que o clínico conheça essas possíveis apresentações para aventar possíveis diagnósticos diferenciais. Clinicamente ela se expressa por poliartrite simétrica que -se não tratada- pode evoluir com dano estrutural

musculoesquelético grave levando deformidades, incapacidade funcional e perda de qualidade de vida. AR também influi na sobrevida do seu portador uma vez que favorece o risco de infecções e acelera a aterosclerose, aumentando o risco cardiovascular e de demais sistemas orgânicos.

Referências

ALETAHA, Daniel; SMOLEN, Josef S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. **Jama**, [S.L.], v. 320, n. 13, p. 1360, 2 out. 2018.

AN, Hyo Jin; TIZAOUI, Kalthoum; TERRAZZINO, Salvatore; CARGNIN, Sarah; LEE, Keum Hwa; NAM, Seoung Wan; KIM, Jae Seok; YANG, Jae Won; LEE, Jun Young; SMITH, Lee. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: a comprehensive review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 16, p. 5678, 7 ago. 2020.

BEHRENS, Frank; BURMESTER, Gerd-Rüdiger; FEUCHTENBERGER, Martin; KELLNER, Herbert; KUEHNE, Cornelia; LIEBHABER, Anke; WASSENBERG, Siegfried; GERLACH, Johannes; ZORTEL, Max; HOFMANN, Michael W.. Characterisation of depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab during routine daily care. **Pathogenesis Of Rheumatoid Arthritis: one year in review 2022**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 551-559, 22 mar. 2022.

BERDUGO-HURTADO, Fernando; MARTÍN-LAGOS-MALDONADO, Alicia; MARTÍNEZ-DOMÍNGUEZ, Ana Patricia; VIDAL-VÍLCHEZ, Begoña; BENAVENTE-FERNÁNDEZ, Alberto. Linitis gástrica: un reto diagnóstico. **Gastroenterología y Hepatología**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 375-376, maio 2022.

BERMAN, Brian; COCKERELL, Clay J.. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 68, n. 1, p. 10-19, jan. 2013.

CHANG, C. M., LIN, J. R., & FU, T. C. Associations Between Sarcopenia, Heart Failure and Myocardial Infarction in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in medicine** vol. 9 882911. 28 Jun. 2022, doi:10.3389/fmed.2022.882911, Acesso em: 06 dez. 2022

CHEN X, ZHANG M, WANG T, LI Y, WEI M. Influence factors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Open Medicine**, vol. 15, no. 1, 2020, pp. 787-795. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0217> Acesso em: 07 dez. 2022

CHENG, Q., CHEN, X., WU, H., DU, Y. Three hematologic/immune system-specific expressed genes are considered as the potential biomarkers for the diagnosis of early rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis. **J Transl Med.** 2021;19(1):18. Published 2021 Jan 6. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02689-y>

CONWAY, Richard; LOW, Candice; COUGHLAN, Robert J.; O'DONNELL, Martin J.; CAREY, John J.. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arthritis & Rheumatology**, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 803-812, 28 mar. 2014.

DAS S, PADHAN P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. **J Pharmacol Pharmacother.** 2017 Jul-Sep;8(3):81-86. doi: 10.4103/jpp.JPP_194_16. PMID: 29081614; PMCID: PMC5642136 , Acesso em: 06 dez. 2022

DERVENIS, Panagiotis; VASILAKIS, Panagiotis; STATHI, Theodora; GIANNOULAKOS, Georgios; DERVENIS, Nikolaos; PRAIDOU, Anna; REMPAPIS, Ioannis. Acute corneal melting one week after an uncomplicated cataract surgery in a patient who previously underwent eyelid radiation and with undiagnosed rheumatoid arthritis: a case report. **Arq. Bras. Oftalmol.**, [S.L.], p. 1-4, 03 fev. 2021.

DUMBRA G. A. C. et al. Artrite Reumatoide de apresentação incomum: desafio diagnóstico. **Medicina (Ribeirão Preto)** [Internet]. 26 de novembro de 2018, Acesso em: 07 dez. 2022 <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v51i3p203-206>

EKICI, Remzi; ERDEN, Abdulsamet; GÜVEN, Serdar Can; ARMAĞAN, Berkan; ÖZDEMİR, Bahar; KARAKAŞ, Özlem; GÖK, Kevser; OMMA, Ahmet; KÜÇÜKŞAHİN, Orhan; ERTEN, Şükran. Prevalence of sarcopenia and clinical implications in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. **Nutrition**, [S.L.], v. 90, p. 111353, out. 2021.

FA, Zhenzong; XU, Jintao; YI, Jiu; SANG, Junjun; PAN, Weihua; XIE, Qun; YANG, Runping; FANG, Wei; LIAO, Wanqing; OLSZEWSKI, Michal A.. TNF- α -Producing *Cryptococcus neoformans* Exerts Protective Effects on Host Defenses in Murine Pulmonary Cryptococcosis. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 10, p. 1-7, 26 jul. 2019.

GILES JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. **Clin Ther**. Volume 41, Issue 7, P1246-1255, Jul, 2019, Acesso em: 07 dez. 2022 <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.018>

GONZÁLEZ-CHÁVEZ, Susana Aideé; PACHECO-TENA, César; CARAVEO-FRESCAS, Teresita de Jesús; QUIÑONEZ-FLORES, Celia María; REYES-CORDERO, Greta; CAMPOS-TORRES, Rosa María. Oral health and orofacial function in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 445-453, 17 set. 2019.

HERNÁN, M.G. Bonilla; GÓMEZ-CARRERA, L.; PEÑA, M. Fernández-Velilla; WALTHER, R. Álvarez-Sala; Balsa, A.. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. **Revista Clínica Española** (English Edition), [S.L.], v. 222, n. 5, p. 281-287, maio 2022.

HOSODA, Chiaki; ISHIGURO, Takashi; UOZUMI, Ryuji; UEDA, Miyuki; TAKATA, Naomi; TAKAYANAGI, Noboru. Characteristics of pulmonary cryptococcosis in patients with rheumatoid arthritis. **Bmj Open Respiratory Research**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-8, jul. 2021.

HYLDGAARD, Charlotte; HILBERG, Ole; PEDERSEN, Alma Becic; ULRICHSEN, Sinna Pilgaard; LØKKE, Anders; BENDSTRUP, Elisabeth; ELLINGSEN, Torkell. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [S.L.], v. 76, n. 10, p. 1700-1706, 13 jun. 2017.

IBFELT, Else Helene; JACOBSEN, Rikke Kart; KOPP, Tine Iskov; CORDTZ, René Lindholm; JAKOBSEN, Anna Svarre; SEERSHOLM, Niels; SHAKER, Saher Burhan; DREYER, Lene. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. **Rheumatology**, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 346-352, 11 ago. 2020.

ISHII, Keiko; KAWAKAMI, Kazuyoshi. Pattern Recognition and Host Defense Response to *Cryptococcus neoformans*. *Medical Mycology Journal*, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 247-254, 2012.

KATZ, Patricia; MARGARETTEN, Mary; TRUPIN, Laura; SCHMAJUK, Gabriela; YAZDANY, Jinoos; YELIN, Edward. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care & Research**, [S.L.], v. 68, n. 1, p. 81-90, 21 dez. 2015.

KEDRA, Joanna; SEROR, Raphaele; DIEUDÉ, Philippe; CONSTANTIN, Arnaud; TOUSSIROU, Eric; KFOURY, Elias; MASSON, Charles; CORNEC, Divi; DUBOST, Jean Jacques; MARGUERIE,

Laurent. Lymphoma complicating rheumatoid arthritis: results from a french case-control study. **Rmd Open**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 1-9, set. 2021.

KIM, H; KIM, Y; YUN, S; YU, D; LEE, Y. Association of Actinic Keratosis with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis: a nationwide population-based study in korea. **Acta Dermato Venereologica**, [S.L.], p. 1-4, 2021.

KUMAR, Naina; SINGH, Amitkant. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. **Journal Of Human Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 191, 2015.

LAHOZ, Ricardo M.; PAPPAS, Peter G.. Cryptococcal Infections: changing epidemiology and implications for therapy. **Drugs**, [S.L.], v. 73, n. 6, p. 495-504, 11 abr. 2013.

LEE, J; KIM, Y; HAN, K; PARK, Y; LEE, J; PARK, Y; LEE, Y. Incidence of Actinic Keratosis and Risk of Skin Cancer in Subjects with Actinic Keratosis: a population-based cohort study. **Acta Dermato Venereologica**, [S.L.], v. 98, n. 3, p. 382-383, 2018.

LOPES, F.H.A.; FREITAS, M.V.C.; DE BRUIN, V.M.S. et al. Depressive symptoms are associated with impaired sleep, fatigue, and disease activity in women with rheumatoid arthritis. **Adv Rheumatol** 61, 18 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00176-6> , Acesso em: 07 dez. 2022

LOPES, Fernando Henrique Azevedo; FREITAS, Max Victor Carioca; BRUIN, Veralice Meireles Sales de; BRUIN, Pedro Felipe Carvalhede. Depressive symptoms are associated with impaired sleep, fatigue, and disease activity in women with rheumatoid arthritis. **Advances In Rheumatology**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 1-7, 16 mar. 2021.

MENA-VÁZQUEZ, Natalia; JIMENEZ-NÓÑEZ, Francisco Gabriel; GODOY-NAVARRETE, Francisco Javier; MANRIQUE-ARIJA, Sara; AGUILAR-HURTADO, María Carmen; ROMERO-BARCO, Carmen María; UREÑA-GARNICA, Inmaculada; ESPILDORA, F.; PADIN-MARTÍN, María Isabel; FERNÁNDEZ-NEBRO, Antonio. Utility of pulmonary ultrasound to identify interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 2377-2385, 21 fev. 2021.

MOURA M. C. et al. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.** 2012, v. 52, n. 5, pp. 686-694. Disponível em: <>. Epub 20 Dez 2016. ISSN 1809-4570. Acesso em: 07 dez. 2022

OVERMAN, Cécile L.; KOOL, Marianne B.; SILVA, José A. P. da; GEENEN, Rinie. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. **Clinical Rheumatology**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 409-415, 15 ago. 2015.

PAMUKCU, Melih; DURAN, Tuğba İzci; ULUSOY, Hasan; ALTINBAŞ, Kürşat. Investigation of the correlation between mood disorder symptoms and disease activity and functional status in rheumatoid arthritis patients. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 3008-3016, 13 dez. 2021.

PEREZ-GARCIA, L. F.; RÖDER, E.; PASTOOR, H.; BOLT, H.; VAN EXEL, J.; DOLHAIN, R.. OP0303-HPR IT IS NOT JUST ABOUT THE SEX: viewpoints of dutch adult men with inflammatory arthritis regarding the impact of the disease on their sexual health. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 186-186, 19 maio 2021.

PEREZ-GARCIA, Luis Fernando; RÖDER, Esther; GOEKOOP, Robbert J; HAZES, Johanna M W; KOK, Marc R; SMEELE, Hieronymus T W; TCHETVERIKOV, Ilja; MIL, Annette H M van Der Helm-Van; KAAP, Jos H van Der; KOK, Petra. Impaired fertility in men diagnosed with inflammatory arthritis: results of a large multicentre study (ifame-fertility). **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [S.L.], v. 80, n. 12, p. 1545-1552, 9 ago. 2021.

SÁNCHEZ-MEDRANO, Ana Gabriela; MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ, Fidel; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Marco Ulises; SALAS-OROZCO, Marco Felipe; VILLA-GARCÍA, Lorena Dafnee; PATIÑO-MARÍN, Nuria. Association Between Subjects with Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis and Dental Caries. *Odovtos - International Journal Of Dental Sciences*, [S.L.], p. 468-478, 19 nov. 2021.

SANDSTRÖM T. et al. Cervical Spine Involvement among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated Actively with Treat-to-target Strategy: 10-year Results of the NEO-RACo Study. *J Rheumatol*. 2020 Aug 1;47(8):1160-1164. doi: 10.3899/jrheum.190139. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732558

TAYLOR-GJEVRE, Regina M.; GJEVRE, John A.; SKOMRO, Robert P.; NAIR, Bindu V.; LIM, Hyun J.. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. *Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease*, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 227-233, 30 ago. 2011.

UZUNASLAN, Didem; SAYGIN, Caner; HATEMI, Gulen; TASCILAR, Koray; YAZICI, Hasan. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology*, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 828-833, 24 dez. 2013.

ZAUTRA, Alex J.; SMITH, Bruce W.. Depression and Reactivity to Stress in Older Women With Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Psychosomatic Medicine*, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 687-696, jul. 2001.

•

Como citar este artigo (Formato ABNT):

SILVA, Melina Maria Batista; MAIA, Larissa Peixoto; FREIXEDELLO, Bruna de Almeida; BEZERRA, Larissa de Carvalho; BRINGEL, Bruna Ádria Carvalho; RIBEIRO, Caroline de Almeida Cabral. Apresentações Atípicas de Artrite Reumatoide: Uma Revisão Integrativa da Literatura. *Id on Line Rev. Psic.*, Maio/2023, vol.17, n.66, p. 12-32, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 03/02/2023; Aceito 23/02/2023; Publicado em: 31/05/2023.