

# PADRÃO DE HERANÇA GENÉTICA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

**Palavras-Chave:** [Artrite Idiopática Juvenil], [Padrão de Herança Genética], [HLA]

**Autores/as:**

**<sup>1</sup>Camilly Ferreira, <sup>1</sup>Larissa Leme, <sup>1</sup>Vitória Grava, <sup>1</sup>Ana Carolina Londe, <sup>1</sup>Danilo Pereira, <sup>1</sup>Jaqueline Amorim, <sup>1</sup>Jéssica Vivaldo, <sup>1</sup>Kaike Silva, <sup>1</sup>Mariana Lucino, <sup>1</sup>Renan Frittoli, <sup>1</sup>Rodrigo Oliveira, <sup>1</sup>Samara Sepresse, <sup>2</sup>Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Simone Appenzeller**

<sup>1</sup>Laboratório de Reumatologia e Doenças Autoimunes - FCM Unicamp

<sup>2</sup>Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente

---

## INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes constituem um grupo heterogêneo de patologias, as quais as causas não são em sua totalidade compreendidas. Abrangem a interação de diversos fatores que regulam algumas vias moleculares e celulares do corpo e o seu sistema imune, que quando estão comprometidas resultam no erro pelo organismo em amparar tolerância às suas próprias moléculas em consequência de razões que incluem variáveis como hormônios, genética e epigenética, exposições a compostos químicos, interação de fatores ambientais e genéticos, dieta e estresse (1-4). Acredita-se que as doenças autoimunes acometem cerca de 3% da população mundial, tendo alta incidência em países desenvolvidos e maior frequência em mulheres (2). Normalmente são doenças difíceis de serem detectadas por um longo período antes da evolução dos sintomas e danos. Não há um teste diagnóstico definitivo para as doenças autoimunes (1).

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), também conhecida como Artrite Reumatóide Juvenil consiste em uma doença inflamatória crônica, a qual afeta as articulações e alguns órgãos, como coração, olhos e pele. A artrite corresponde a manifestação central da doença, caracterizada por dor, inchaço e aumento na temperatura nas articulações (5). Os sintomas aparecem normalmente até os 17 anos de idade, podendo, após esse período, serem mínimos ou até mesmo inexistentes. Segundo estudos na América do Norte e Europa a incidência da doença é de aproximadamente 0,1 a 1 em cada 1.000 indivíduos. A causa da doença ainda é desconhecida. Fatores genéticos, imunológicos e infecciosos estão envolvidos no desenvolvimento da mesma. Alguns estudos demonstram que existe uma certa predisposição genética do grupo familiar para o desenvolvimento da doença, bem como estresse, infecções virais ou bacterianas e traumatismo articulares (9).

O diagnóstico ocorre por critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), segundo o ACR o diagnóstico se dá quando pelo menos quatro dos sete critérios estão presentes por pelo menos seis semanas, sendo eles: rigidez articular matinal durando pelo menos 1 hora; artrite em pelo menos três áreas articulares; artrite de articulações das mãos: punhos, interfalangeanas proximais (articulação do meio dos dedos) e metacarpofalangeanas (entre os dedos

e mão); artrite simétrica (por exemplo punho esquerdo e direito); presença de nódulos reumatóides; presença de fator reumatóide no sangue; alterações radiográficas (erosões articulares ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos) (6). Na avaliação laboratorial está incluído o fator reumatóide, o qual pode ser identificado em aproximadamente 75% dos casos já no início da doença. Anticorpos contra filagrina/profilagrina e anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico (PCC) são vistos nas fases iniciais da patologia e possuem um alto custo para sua realização. A atividade da doença é comumente medida através das provas de atividade inflamatória, como VHS e proteína C reativa. Alguns exames de imagem podem ser solicitados pelo médico reumatologista após a avaliação individual de cada paciente (6).

Existem três tipos principais de artrite reumatóide: oligoarticular, poliarticular e sistêmica. A oligoarticular consiste em até quatro articulações afetadas, normalmente atinge os joelhos e tornozelos. A poliarticular acomete cinco ou mais articulações. E a sistêmica consiste no tipo em que além dos sintomas nas articulações, estão presentes também sintomas como por exemplo febre, erupção cutânea e inchaço nos gânglios linfáticos, sendo essa a forma mais rara da doença (9).

O tratamento medicamentoso pode variar de acordo com o estágio da doença, atividade e gravidade. Quando mais agressiva estiver a doença, mais agressivo será o tratamento. A base do tratamento são anti inflamatórios seguidos de corticóides para as fases agudas e fármacos modificadores do curso da doença, sendo em grande parte imunossupressores. Há pouco tempo agentes imunobiológicos passaram a fazer parte das opções terapêuticas. Em alguns há a necessidade de intervenções cirúrgicas, como por exemplo a sinovectomia em casos de sinovite persistente e resistente ao tratamento padrão. A fisioterapia e a terapia ocupacional são medidas que contribuem para a qualidade de vida dos pacientes, possibilitando que os mesmos exerçam suas atividades diárias (6).

Nos últimos tempos tem sido observado um enorme avanço da medicina com relação às doenças que possuem origem genética. A genética consiste na parte da ciência que estuda a hereditariedade, a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. É através dela que tentamos entender os mecanismos e leis de transmissão das características no decorrer de gerações.

Os seres humanos possuem cerca de 25.000 pares de genes. Os genes desempenham um papel essencial na determinação de características individuais de cada ser, como altura, cor dos olhos, cabelo e pele, e até mesmo a predisposição a desenvolver algumas doenças. Algumas alterações genéticas, denominadas mutações, podem causar diversos problemas. Os genes estão localizados nos cromossomos e os seres humanos possuem normalmente 23 pares de cromossomos. Herdamos um cromossomo de cada par, um da mãe e um do pai. Os pares de cromossomos 1 e 22 são conhecidos como autossômicos (não sexuais) e os cromossomos no par 23 são sexuais, uma vez que são responsáveis por determinar o sexo de cada indivíduo. As doenças de um único gene geralmente são herdadas em um dos diferentes padrões clássicos, dependendo da localização do gene e se uma ou duas cópias normais do gene são necessárias para que o fenótipo da doença se manifeste. Os padrões clássicos de herança para distúrbios monogênicos são: autossômico dominante, autossômico recessivo, dominante ligado ao X, recessivo ligado ao X e ligado ao cromossomo Y.

O vigente sistema de classificação da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR) estabelece sete categorias com base nas particularidades clínicas, abrangendo uma categoria indiferenciada para casos que não se enquadram em uma das categorias definidas (7). As informações genéticas podem ser utilizadas para auxiliar na definição das categorias de AIJ e melhorar o sistema de classificação existente. Todas as categorias de AIJ são determinadas por inflamação articular crônica e, como em outros estados inflamatórios crônicos, associações extensas

e bem descritas com alelos HLA foram descritas (8). A evolução de métodos para a imputação de alelos e aminoácidos do antígeno leucocitário humano clássico (HLA) começando pelos dados de matriz de genotipagem permite um avanço amplo e econômico para gerar a tipagem HLA em coortes de AIJ maiores (7).

## **METODOLOGIA**

Devido à pandemia de Covid-19, transmitida pelo vírus SARS-CoV-19, não foi possível desenvolvermos atividades presenciais. Dessa forma os monitores, alunos de Pós Graduação do Laboratório de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, semanalmente elaboraram palestras e atividades de escrita sobre diversos temas de cunho científico. As palestras foram ministradas através das plataformas digitais Google Meet e Zoom.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Todas as atividades foram remanejadas de forma presencial para remota, o que conferiu um desafio a todos um desafio. A rotina antes da pandemia era baseada em, além de acompanhar as atividades práticas no laboratório, ter o embasamento teórico. Porém com o advento da pandemia o embasamento teórico tornou-se o objetivo principal do trabalho.

### **1. Monitora:**

Jaqueline Amorim (aluna de Doutorado Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente)

#### **1.1 Palestras:**

“Pesquisa Científica, uma introdução”

“O que é um Congresso científico?”

“Unicamp, vestibular e possibilidades de acesso”

### **2. Monitora:**

Jéssica Vivaldo (aluna de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente)

#### **2.1 Palestras:**

“Conhecendo o cariótipo”

“Teste de Paternidade”

### **3. Monitora:**

Samara Sepresse (aluna de Mestrado Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente)

#### **3.1 Palestra:**

“Biomarcadores no lúpus eritematoso sistêmico”

### **4. Monitora:**

Mariana Lucino (aluna de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente)

#### **4.1 Palestra:**

“Níveis de estimulador de linfócito B e a Covid-19 no Lúpus Eritematoso Sistêmico de início adulto e juvenil”

“Virologia - Introdução (Características Gerais dos vírus)

## “Virologia (Parte I) - Vírus Marburg, Ebola e Bacteriófagos”

### 5. Monitor:

Kaike Gomes (aluno de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Médica)

#### 5.1 Palestra:

- “Conhecendo a Reumatologia”
- “O Sistema Imunológico”
- “Lúpus Eritematoso Sistêmico”
- “Artrite Idiopática Juvenil”

Com relação às atividades que tivemos foram:

- Questões de psicologia hospitalar – Jaqueline Amorim
- Elaborar uma pesquisa científica \*fictícia\* – Jaqueline Amorim
- Questões teste de paternidade – Jéssica Fernandes
- Redação sobre a importância da universidade na sociedade, os benefícios e influência dela na população. – Jéssica Fernandes

A orientadora **Profa. Dra. Simone Appenzeller** e a monitora e aluna de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente **Ana Londe Capelli Alencar** mantiveram suas atividades essenciais e emergenciais pertinentes à pandemia no Hospital das Clínicas da Unicamp, no Laboratório de Reumatologia e Doenças Autoimunes, enfermarias e laboratório de diagnóstico do vírus.

No decorrer do semestre além das palestras dos alunos bolsistas citados acima, também tivemos a oportunidade de ter palestras com quatro alunos de doutorado não bolsistas:

#### **Ana Carolina Londe (Farmácia)**

Palestra: “Desenvolvimento de um fármaco”

#### **Renan Frittoli (Biomedicina)**

Palestra: “Lúpus e a neurociência”

#### **Rodrigo Oliveira (Educação Física)**

Palestra: “Artrite Juvenil e os cuidados físicos”

#### **Danilo Pereira (Engenharia da Computação)**

Palestra: “Imagens por ressonância magnética e tecnologias na Esclerodermia Sistêmica”

Na reta final deste trabalho pude concluir que todas as palestras foram edificantes para minha vida, tanto acadêmica quanto pessoal, cada qual com uma contribuição singular. As palestras ministradas pela monitora Jaqueline Amorim me auxiliaram a compreender melhor como funciona o projeto que faço parte e a grande relevância que ele traz para a área científica. Em especial, a palestra que Rodrigo Oliveira me causou impacto, pois ele nos mostrou como cuidar do corpo influencia também nossa mente e bem-estar de forma direta, algo que eu estava deixando de lado em ano de pandemia e vestibular. As demais palestras, ministradas pelos monitores esclareceram sobre saúde, farmacologia, sistema imunológico, doenças autoimunes e genéticas, a monitora Mariana Lucino trouxe informações atuais sobre o SARS-CoV-19, o vírus que modificou totalmente a maneira como vivemos. Tenho como objetivo seguir carreira profissional na área da saúde, e ingressar na Unicamp, portanto, essa formação contribui para a elaboração do meu plano de estudos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zaahur M, Asif AR. Clinical, Cellular and Molecular Biology of autoimmune Disorders – Introduction, Journal of Clinical and Cellular Immunology. 2013.
2. Bolon B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Journal of Toxicologic Pathology. (40), 216-229. 2012.
3. Ceccareli F, Agmon-Levin N, Perricone C. Genetic Factors of Autoimmune Diseases, Journal of Immunology Research. 2016.
4. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das Doenças Tioidianas Autoimunes. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. 53(1):5-14. 2009.
5. Artrite reumatóide: sinais, sintomas e tratamento. Nome do [gov.br](http://gov.br), 2020. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/artrite-reumatoide-sintomas-transmissao-e-prevencao>>. Acessado em 18 de Agosto de 2021.
6. Artrite Reumatóide. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2021. Disponível em <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/>>. Acesso em 18 de agosto de 2021.
7. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. O mapeamento preciso do locus MHC na artrite idiopática juvenil (AIJ) revela heterogeneidade genética correspondente a doenças artríticas inflamatórias distintas em adultos. *Ann Rheum Dis*. 2016.
8. Thomson W., Barrett JH, Donn R, et al. . Artrite idiopática juvenil classificada pelos critérios ILAR: associações HLA em pacientes do Reino Unido . *Rheumatology (Oxford)*. 41 : 1183–9. 10.1093 / rheumatology / 41.10.1183. 2002.
9. EL-MANN, Joseph. O que é a Artrite Idiopática Juvenil?. Rio de Janeiro. 2018. Disponível em: <https://elmann.com/artrite-idiopatica-juvenil/>. Acessado em 18 agosto de 2021.