



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Reumatologia

Manifestações extra-articulares da Artrite Reumatóide no século XXI

Sérgio Manuel Tubal Bronze

JUNHO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Reumatologia

Manifestações extra-articulares da Artrite Reumatóide no século XXI

Sérgio Manuel Tubal Bronze

Orientado por:
Dr. Joaquim Polido Pereira

JUNHO'2019

Resumo

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença sistémica imuno-mediada caracterizada por inflamação crónica da membrana sinovial, que conduz a dano articular e a incapacidade funcional, apresentando, ainda, manifestações extra-articulares (MEA). Vários fatores de risco estão descritos para as MEA, como positividade do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (ACCP) e do fator reumatóide (FR), ser fumador e apresentar doença erosiva. O impacto da evolução da terapêutica na história natural da doença e mais concretamente nas MEA permanece por esclarecer.

Objetivo: Foi o nosso objetivo avaliar a prevalência de MEA em doentes com AR seguidos na consulta do Hospital de Santa Maria. Pretendemos, ainda, avaliar a sua relação com os principais fatores de risco definidos na literatura, com particular ênfase na atividade da doença.

Métodos: Introduziram-se dados clínicos, laboratoriais e de atividade da doença na plataforma Reuma.pt. Aplicaram-se testes estatísticos, nomeadamente *t-student* e qui-quadrado, considerando-se os resultados estatisticamente significativos quando o *p-value* < 0,05.

Resultados: Da amostra 84,88% são do género feminino, 16,28% são fumadores, 34,88% apresentam MEA e 47,67% têm doença erosiva. Os nódulos subcutâneos, o Síndrome de Sjögren Secundário e a Doença do Interstício Pulmonar são das MEA mais comuns. Somente 13,95% estão sob terapêutica biotecnológica.

Discussão: A presença de FR e ACCP são fatores de risco para MEA, bem como ser fumador é fator de risco para MEA pulmonar. Cumprir terapêutica com DMARD também prediz um maior risco para apresentar MEA. Pela análise dos resultados levanta-se a hipótese de existirem diferentes vias patogénicas para as manifestações articulares e MEA. Tendo como critérios de classificação de agressividade da doença, entre outros, a presença de MEA e de doença erosiva, este trabalho revela que a doença não tem um hoje um comportamento menos agressivo face ao que tinha no passado.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide, Manifestações extra-articulares, Biotecnológicos

Este Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is an immune-mediated systemic disease characterized by chronic inflammation of the synovial membrane, which leads to joint damage and functional disability, with extra-articular manifestations (EAM). Several risk factors have been described for EAM, such as positivity of anti cyclic citrullinated peptide (ACCP), positivity of rheumatoid factor (RF), smoking and the presence of erosions. The impact of the evolution of therapy on the natural history of the disease, and more specifically on the EAM, remains unclear.

Objective: Our objective was to evaluate the prevalence of EAM in patients with AR followed in Santa Maria Hospital. It was our aim to evaluate the relation between EAM and the main risk factors defined in the literature, with particular emphasis on the activity of the disease.

Methods: Clinical, laboratory and disease activity data were introduced in Reuma.pt. Statistical tests were applied, namely t-student and chi-square, and statistically significant results were considered when $p\text{-value} < 0,05$.

Results: In our sample 84,89% are female, 16,28% smoke, 34.88% have EAM and 47.67% have erosive disease. Subcutaneous nodules, Secondary Sjögren's Syndrome and Pulmonary Interstitial Disease are among the most common EAM. Only 13,95% of the patients are on biotechnological therapy.

Discussion: The presence of RF and ACCP are risk factors for EAM, as well as being a smoker is a risk factor for pulmonary EAM. Being on DMARD therapy also predicts an increased risk of having an EAM. Analysis of these results suggest that distinct pathogenic pathways might be involved in the development of articular manifestations and EAM. Considering the presence of EAM and erosive disease as markers of disease's severity this study reveals that RA's behavior remains as aggressive as it was in the past.

Key-words: Rheumatoid Arthritis, Extra-articular manifestations, Biotechnological therapy

This work expresses exclusively the opinion of the author and not FML.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Introdução	6
Artrite Reumatóide: definição e generalidades.....	6
Fisiopatologia.....	7
Auto-anticorpos.....	8
Epidemiologia e manifestações clínicas	8
Manifestações extra-articulares	9
Critérios Classificação ACR-EULAR	12
Terapêutica da AR	13
Controlo da atividade da doença e fatores de prognóstico	15
Objetivos	17
Metodologia	18
Resultados	19
Discussão dos resultados	27
Dados Demográficos.....	27
Doença Erosiva	27
Comorbilidades	28
Manifestações extra-articulares	29
Terapêutica e agressividade da doença	30
Papel do tabaco	31
Conclusão	32
Agradecimentos	33
Referências	34

Abreviaturas

AR	Artrite Reumatóide
ACCP	Anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
CE	Corticoesteróide
DAS28	Disease Activity Score in 28 joints
DIP	Doença do Interstício Pulmonar
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
FR	Fator Reumatóide
HSM	Hospital de Santa Maria
MEA	Manifestações Extra-articulares
PCR	Proteína C Reativa
SS	Síndrome Sjögren
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
VS	Velocidade de Sedimentação

Introdução

Artrite Reumatóide: definição e generalidades

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune sistémica caracterizada por inflamação crónica, simétrica e aditiva das articulações periféricas conduzindo à formação de erosões que resultam de um aumento de reabsorção óssea e que leva à destruição e deformação das mesmas. É a forma mais comum de artrite inflamatória crónica conduzindo a dor, rigidez e redução da mobilidade articular. Pelo seu carácter sistémico, pode acompanhar-se de várias manifestações extra-articulares (MEA), incluindo fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento do parênquima pulmonar, serosite, neuropatia periférica, vasculite e alterações hematológicas.

A etiologia permanece desconhecida, assumindo-se uma teoria multifatorial, envolvendo a influência do ambiente e de fatores genéticos, responsáveis por 50% do risco de desenvolver AR. O tabagismo é o principal fator de risco ambiental. (1)

O diagnóstico é clínico e reforçado pela presença de marcadores séricos como o fator reumatóide (FR) e o anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico (ACCP), ambos com importância diagnóstica e prognóstica. A presença dos mesmos não é obrigatória, originando o subtipo AR Seronegativa. Os reagentes de fase aguda, como a Proteína C Reativa (PCR) e a Velocidade de Sedimentação (VS) são usados rotineiramente como marcadores da atividade da doença. (2)

O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica dirigida são os maiores objetivos na abordagem do doente, para promover o adequado controlo da atividade da doença que pode minorar a morbimortalidade, dado o aumento do risco cardiovascular, a maior propensão para a osteoporose e as manifestações sistémicas associados à AR.

A terapêutica de primeira linha continuam a ser os *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), como o metotrexato, com os corticoesteróides (CE) sistémicos como adjuvantes na indução da remissão. As terapêuticas biotecnológicas, que recorrem a anticorpos monoclonais, a derivados destes ou ainda a inibidores de recetores tirosina-cinase, apresentam grande sucesso no controlo da atividade da doença e podem influenciar ainda a morbidade da mesma quando comparados com os DMARDs convencionais. (3)

Fisiopatologia

A AR envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e *triggers* ambientais. A sinovite, o edema e o dano articular são o resultado final de processos auto-ímmunes e inflamatórios. Num indivíduo suscetível, a interação genes-ambiente promove a perda de tolerância a proteínas do *self* que contêm resíduos citrulinados - gerados através de modificações pós-transducionais pela enzima peptidilarginina deaminase. Esta resposta anti-citrulinada é detetada pelas células B e T e provavelmente iniciada nos tecidos linfóides secundários ainda antes da atividade articular. A sinovite ocorre quando os linfócitos infiltram a sinovial, sendo que a sua acumulação reflete primariamente a sua migração e não a proliferação. A neoangiogénese é uma marca precoce e bem estabelecida de sinovite, induzida por condições hipóxicas locais e por estimulação por quimiocinas.(1)

Silman, A.J. et al. descreve uma concordância de 15 a 30% entre gémeos monozigóticos e de 5% entre gémeos dizigóticos. (4) Um fator de risco genético bem documentado é o haplotipo MHC do tipo 2 HLA-DR4 ou HLA-DRB1 (também conhecido como epítipo partilhado, envolvido na apresentação de antigénios). (5,6) Várias tentativas de relacionar infeção por microorganismos atípicos e vírus (Micobacterias atípicas, Mycoplasma, Citamegalovírus, Epstein-Barr, Parvovírus B19) e os seus produtos com uma resposta inflamatória desregrada e focada nos auto-antigénios foram postuladas, ainda que com pouca evidência nas conclusões. (7)

O uso de tabaco e outras formas de stress brônquico, como exposição a sílica, aumentam o risco de AR em pessoas com suscetibilidade no alelo HLA-DR4. (7)

Uma variedade de células efetoras inatas, como macrófagos, mastócitos e células *natural killer* são encontradas na membrana sinovial, enquanto os neutrófilos residem predominantemente no líquido sinovial. Os macrófagos são efetores centrais na sinovite, libertando quimiocinas como fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, interleucinas (IL) - 1,6,12,15,18 e 23, produzindo enzimas que degradam a matriz e são apresentadores de antigénios.(8) As quimiocinas promovem a ativação ou alteram a função de leucócitos, células endoteliais, condrócitos, osteoblastos e osteoclastos. (9)

Auto-anticorpos

O FR é o anticorpo clássico na AR, sendo as formas IgA e IgM dirigidas contra o fragmento Fc da IgG. O ACCP é mais específico, mais sensível e melhor preditor de mau prognóstico. (10) Histologicamente, os doentes ACCP positivos têm tendencialmente mais linfócitos no tecido sinovial, enquanto os ACCP negativos têm mais fibrose e aumento da espessura da camada sinovial. (11) Duas metanálises concluíram que em doentes com alta probabilidade clínica de AR, a presença de ACCP identifica aqueles que têm maior probabilidade de desenvolver dano radiológico. (12, 13) Segundo Rongchun Shen et al. o FR apresenta uma sensibilidade de 91,0% e uma especificidade de 74,4%, e o ACCP apresenta sensibilidade de 88,0% e 90,4% de especificidade. (14)

Epidemiologia e manifestações clínicas

Segundo David L. Scott et al., a AR afeta 0,5-1% da população adulta nos países desenvolvidos. (1) A prevalência varia de acordo com as regiões geográficas, com maior atingimento dos países europeus e dos EUA face a regiões africanas, refletindo o impacto da carga genética e de diferentes exposições ambientais. (15)

A incidência da AR aumenta entre os 25 e os 55 anos, atingindo um *plateau* que se mantém até aos 75 anos, idade a partir da qual a incidência diminui. Atinge preferencialmente o género feminino, numa proporção de 4:1 (nos países anglo-saxónicos, numa proporção de 3:1). (16)

Os sintomas inaugurais geralmente resultam da inflamação das articulações, tendões e bursas, originando queixas de rigidez matinal, que dura habitualmente mais de uma hora, e que reverte com a atividade física. As articulações mais afetadas são as pequenas articulações das mãos e dos pés. O envolvimento inicial pode ser monoarticular, oligoarticular (4 ou menos articulações) ou poliarticular (mais de 5 articulações), com distribuição simétrica, sendo que, com a evolução da doença, esta torna-se tendencialmente poliarticular, sobretudo se existir atraso no diagnóstico e terapêutica. O atingimento das articulações interfalângicas distais pode ocorrer, mas geralmente por osteoartrose associada. Imagiologicamente, a afeção das articulações pode traduzir-se por osteopenia periarticular e, em muitos casos, por erosões. (3)

A tenossinovite da bainha dos tendões extensores ao nível do punho também é comum, com grande incapacidade associada. Principalmente nos doentes com mau controlo da doença,

ocorre desvio ulnar, como resultado da subluxação das articulações metacarpofalângicas com subluxação volar das falanges proximais. A hiperextensão das interfalângicas proximais com flexão das interfalângicas distais origina a deformidade em “pescoço de ganso” e a flexão da interfalângica proximal com hiperextensão da interfalângica distal origina “dedos em botoeira”.

O envolvimento da coluna cervical é clinicamente relevante pelo risco de mielopatia compressiva e de disfunção neurológica, sendo que a sinovite ocorre em 43 a 86% dos doentes, e nestes, 40 a 88% tem como manifestação predominante a dor cervical. Os fatores de risco para envolvimento atlantoaxial são presença de doença erosiva, positividade de ACCP e aumento da VS e PCR. A subluxação ocorre em menos de 10% dos doentes, e encontra-se associada aos riscos acima referidos. Ao contrário das espondiloartropatias, a AR raramente afeta as colunas torácica e lombar. (17,18)

Contudo, por se afirmar como uma doença sistêmica, também possui envolvimento de outros órgãos, as MEA, que se podem desenvolver antes ou durante o curso da doença. Os doentes em maior risco são os que apresentam elevados títulos de FR e ACCP, fumadores, com maior agressividade da doença e ainda os com maior tempo de evolução da doença. (3) Por vezes é clinicamente difícil fazer a distinção entre MEA e toxicidade medicamentosa. Das S, Padhan P. et al. descreve que a existência de MEA condiciona diminuição da sobrevida, em 7 anos no gênero feminino e em 3 anos no gênero masculino. (2) A maioria das mortes prematuras em doentes com AR estão associadas a complicações cardiovasculares, a doença pulmonar ou neoplasias. (19)

Manifestações extra-articulares

M. Prete et al. sugere uma incidência de MEA de 17,8 a 40,9%, assumindo ainda variação geográfica, com uma maior frequência nos países do norte da Europa. A sua ocorrência pode verificar-se em qualquer momento do curso da doença, estando a sua presença associada a um pior *outcome* clínico, por traduzir maior agressividade. (20)

Encontram-se abaixo explanadas algumas das manifestações por sistemas de órgãos:
- **Constitucionais** - perda de peso, febre, fadiga, mal-estar geral, depressão. Refletem um alto grau de inflamação e podem preceder o início das manifestações articulares. A presença de temperatura superior a 38,3°C deve levantar suspeita de vasculite ou de infecção. (21)

- **Nódulos** - os nódulos subcutâneos ocorrem em 30 a 40% dos doentes, comumente naqueles com maior grau de atividade da doença e são quase exclusivos de doentes com FR positivo. São firmes, aderentes ao perióstio, tendões ou bursas e desenvolvem-se nas regiões de maior trauma ou irritação, como nas superfícies extensoras do antebraço. Existem noutros territórios, como pulmões, pleura, pericárdio e peritoneu. Julga-se que ocorram maioritariamente por vasculite de pequenos vasos e associam-se a outras manifestações sistémicas como enfartes ungueais, gangrena digital, úlceras dolorosas e ainda fenómeno de Raynaud, que geralmente se associam a um pior prognóstico. (22)

- **Síndrome Sjögren (SS) secundário** que se manifesta por queratoconjuntivite *sicca*, xerostomia e aumento de volume de glândulas. (23)

- **Envolvimento Pulmonar** - Pleurite é a forma mais comum de atingimento pulmonar, caracterizada dor pleurítica, dispneia, derrame pleural e atrito pleural à auscultação. Estudos em autópsias revelam envolvimento pleural em 50% dos doentes, no entanto somente 10% exprimem sintomatologia, o que sugere uma elevada prevalência de doença assintomática, com significado e implicações ainda não determinados. (24,25) A Doença do Interstício Pulmonar (DIP) tem como manifestações tosse seca e dispneia de esforço, para a qual os fumadores estão em maior risco. O diagnóstico é feito por Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e provas de função respiratória, que revelam um padrão restritivo com capacidade vital total reduzida. A presença de DIP é um fator de mau prognóstico, apresentando contudo melhor resposta aos CE em comparação com a fibrose pulmonar idiopática. (20)

- **Envolvimento Cardíaco** - A região anatómica mais afetada é o pericárdio, sendo o derrame pericárdico e a pericardite as manifestações mais comuns. A miocardiopatia pode resultar de miocardite necrotizante ou granulomatosa e a regurgitação mitral é a alteração valvular mais frequentemente observada. (20)

- **Alterações Hematológicas** - A anemia normocítica e normocrómica é muito comum, e o seu grau de gravidade varia de acordo com o grau de inflamação. O aumento das plaquetas pode ocorrer de forma reativa e a trombocitopenia é rara. O Síndrome de Felty é definido pela tríade de neutropenia, esplenomegalia (por vezes maciça) e AR. Existe associação a tumores hematológicos, sendo o mais comum a Leucemia Linfocítica de Grandes Células T, que se

caracteriza pelo seu desenvolvimento indolente, levando a neutropenia e esplenomegália. Os doentes com AR apresentam risco aumentado em 2 a 4 vezes de desenvolver linfoma, sendo o tipo histológico mais comum o Linfoma de Grandes Células B, com prognóstico semelhante à população em geral. Na presença de SS secundário existe um risco ainda maior dada a hiperativação de células B associada à última condição. (20,26)

- **Envolvimento Renal** - A Amiloidose é uma das complicações mais severas da AR, conduzindo rapidamente a doença renal crónica estadio terminal (KDIGO 5) e a diálise não consegue prevenir a morte precoce. O tipo de amiloidose comumente associado é o AA, o mais comum das doenças reumatológicas, incomum nas infecciosas. (16) A glomerulonefrite é muito rara, mas o padrão mesangial corresponde a 60% dos casos em que esta ocorre. (27)

Tabela 1. Manifestações extra-articulares

Órgão ou tecido afetado	Manifestações não severas	Manifestações severas
Pele	Nódulos subcutâneos Fenómeno 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 Neutropénia	Síndrome Felty
Rins	-	Glomerulonefrite Nefrite Intersticial Amiloidose

Critérios de Classificação do *American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism* (ACR - EULAR)

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 melhor 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. (28)

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

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 permitem classificação em AR, ainda que não preencha os critérios na totalidade. (29) 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. (30)

Terapêutica da AR

Todos os doentes com suspeita de artrite de caráter inflamatório devem ser referenciados para esclarecimento diagnóstico e proposta terapêutica.

A atual estratégia de tratamento, que reflete o progresso na sua compreensão, consiste no início de terapêutica agressiva logo após o diagnóstico e escalar a terapêutica com recurso a ferramentas que avaliam a atividade da doença, sempre com o objetivo de obter remissão clínica. O início precoce de DMARDs está recomendado para controlo sintomático e limitação do dano radiológico. (31)

Um estudo clínico aleatorizado e unicamente cego comparou o tratamento de rotina com o tratamento intensivo, ambos em ambulatório, durante 18 meses em doentes com atividade elevada da doença. O tratamento intensivo, que incluía consultas mensais, nas quais se avaliava a atividade da doença por diferentes instrumentos, incluindo o *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS28), o uso de CE parentéricos (intra-articulares ou intramusculares) e a escalada de terapêutica DMARD. Para este grupo verificaram-se melhorias estatisticamente significativas na atividade da doença, na função e na qualidade de vida. (32)

- **Analgésicos e AINEs** - O uso de paracetamol pode ser efetivo na redução da dor, não devendo ser utilizados sem ser como adjuvantes dos AINEs e DMARDs. (33) Os AINEs conferem algum grau de alívio da dor e da rigidez, não influenciando a progressão radiológica. Não devem ser descurados os efeitos secundários

particularmente comuns dos AINEs (ainda que dependentes da dose e duração da terapêutica) como os gastrointestinais, cardiovasculares, renais e reações de hipersensibilidade. (34)

- **Corticoesteróides** - Os CE sistêmicos mostraram reduzir os sintomas e o dano articular radiológico. (35) Baixas doses orais podem ser utilizados em combinação com DMARD por curtos períodos de tempo para alívio sintomático, tendo demonstrado minimizar a progressão radiológica. (36) É aconselhado o uso baseado no risco-benefício destes fármacos. Um ensaio clínico controlado e aleatorizado conclui que o uso de 10 mg de prednisolona por dia aumenta o risco de fraturas. (37) Os CE intra-articulares podem ser uma forma de obtenção de alívio sintomático de forma mais rápida que a via oral. (38)
- **DMARDs convencionais**- Os DMARDs clássicos atualmente utilizados são o metotrexato, a hidroxicloroquina, a sulfassalazina e a leflunomida, que apresentam um início tardio de ação, começando o seu efeito ao fim de aproximadamente 6 a 12 semanas. O metotrexato é o fármaco de primeira linha em monoterapia ou em associação a outro DMARD ou a um anti-TNF, que nas doses utilizadas na AR estimula a libertação de adenosina produzindo um efeito anti-inflamatório. A leflunomida, é, tal como o metotrexato, inibidora da síntese das pirimidinas. A hidroxicloroquina não mostrou, em monoterapia, atrasar a progressão radiográfica e não é, por isso, considerada um verdadeiro DMARD.(39)
- **Biotechológicos** - Os fármacos biotechológicos revolucionaram o tratamento da AR nas últimas décadas. Os anti-TNF foram os primeiros a ser aprovados, e logo depois um antagonista do recetor da IL-1, anakinra. Atualmente, após documentação de doença com elevada atividade já sob um DMARD, pode-se optar pela associação de dois ou três DMARDs ou pela associação de um DMARD a um agente anti-TNF (infliximab, etanercept, golimumab, adalimumab, certolizumab). Quando já sob dois fármacos a atividade da doença permanece acima do desejado, opta-se por monoterapia com um agente anti-TNF (pode-se tentar mais do que um desta classe) ou por outro biotechológico, como o rituximab (anticorpo anti-CD20), o abatacept (proteína de fusão que inibe ativação das células T ao bloquear CD80 e CD86) ou ainda o tocilizumab (anticorpo dirigido ao recetor da IL-6). Discute-se na literatura se a introdução precoce destes agentes pode reduzir a progressão da doença e induzir mais precocemente a remissão, e se isso será custo-efetivo. Existe incerteza face à possibilidade de suspender

um agente biológico quando o doente se encontra em remissão sob o risco de induzir um *flair*, contudo alguns doentes em remissão sob metotrexato não têm recaída clínica após suspensão do mesmo. (3,27)

- **Novos DMARDs sintéticos** - Estes são fármacos que foram inicialmente estudados noutras áreas médicas que não a AR, mas que se revelaram durante o processo de fabrico com efeito de DMARDs. O tofacitinib e o baricitinib foram os primeiros inibidores da *janus kinase* aprovados na AR em associação ao metotrexato ou em monoterapia em doentes com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD. Segundo Eun Bong Lee et al. em doentes com diagnóstico recente e que nunca estiveram sob metotrexato, o tofacitinib em monoterapia é superior ao metotrexato ao reduzir os sinais e sintomas e diminuir o dano articular. (40,41)

Controlo da atividade da doença e fatores de prognóstico

Tão importante quanto o diagnóstico é a gestão adequada do doente, seja para induzir rapidamente a remissão e diminuir o dano articular seja para assegurar a manutenção da qualidade de vida. Na Medicina existem dois pré-requisitos importantes, entre outros, para ter uma forma de controlo da atividade da doença. O primeiro é que o método seja quantitativo e cientificamente validado; e o segundo que seja de prática aplicação no quotidiano clínico. Os instrumentos criados são, geralmente, importantes para ensaios clínicos aleatorizados de opções terapêuticas e para dirigir a própria decisão terapêutica. A evidência mostra que as decisões terapêuticas baseadas em monitorização quantitativa são significativamente melhor que as subjetivas. (42)

Para avaliar a repercussão da doença na vida do doente e a atividade da mesma foram criados múltiplos scores (CDAI, SDAI, RAPID3, RAID, PRO-CLARA), sendo que o mais utilizado na prática clínica portuguesa o DAS28, que incorpora os seguintes dados: número de articulações dolorosas, número de articulações tumefactas, valor de reagentes de fase aguda (PCR e/ou VS), e impressão do doente face à atividade da doença. Esta avaliação da atividade da doença permite ter uma impressão da flutuação da mesma, com possibilidade de auxiliar na tomada de decisões terapêuticas. (5, 42)

O DAS28 pode assumir valores no intervalo de 0.49 a 9.07, sendo que atividade elevada de doença define-se como $DAS28 > 5.1$, atividade moderada como $DAS28 > 3.2$ e ≤ 5.1 , e atividade baixa com um $DAS28 \leq 3.2$ e > 2.6 e remissão da doença como $DAS28 \leq 2.6$.

A elevada atividade de doença, a presença precoce de erosões e os auto-anticorpos positivos são os fatores de mau prognóstico com maior evidência estabelecida, juntamente com a incapacidade funcional, a presença de MEA e os marcadores imagiológicos (9). Quanto a estes últimos, a ecografia e a ressonância magnética permitem definir a atividade da doença e o grau de dano estrutural. No que se refere à ecografia, múltiplos estudos indicam que o uso de estudo *doppler* permite prever a atividade da doença no futuro. Dano articular, remissão e limitação funcional são os *outcomes* previsíveis pelos fatores prognósticos. O dano articular define-se como progressão radiológica rápida, com aumento do Score de Sharp - Van Der Heide em 5 ou mais pontos durante o primeiro ano após início do tratamento. A limitação funcional é habitualmente avaliada pelo HAQ (*health associated quality of life*). (43)

Objetivos

Com a realização desta tese de mestrado foi nosso objetivo avaliar a prevalência de MEA numa amostra de doentes do HSM. Secundariamente pretendemos determinar a relação das manifestações extra-articulares com os fatores de mau prognóstico descritos na literatura. Concomitantemente desejamos descrever características clínicas, demográficas e dados de atividade da doença da amostra estudada, bem como intuir sobre a evolução da doença quanto à sua agressividade bem como à abordagem da doença com ou sem MEA.

Metodologia

O trabalho iniciou-se com a consulta aleatorizada, filtração e interpretação dos dados médicos contidos nos processos clínicos informatizados e físicos de 86 doentes dos dois géneros e com mais de 18 anos seguidos na consulta externa do Dr. Joaquim Pereira no HSM, cujas consultas verificadas se situam no hiato temporal entre Dezembro de 2018 e Abril de 2019.

Com a informação recolhida, procedeu-se ao preenchimento dos vários setores do Reuma.pt, por vezes com necessidade de inserção de novo de alguns doentes por não estarem previamente registados.

O Reuma.pt é uma plataforma que permite a uniformização e melhoria da prática clínica, permitindo uma visão do impacto da doença e dos tratamentos utilizados, servindo como suporte para tomadas de decisão. Lançada em 2008 pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, permite o envolvimento dos doentes com uma área para os próprios, e que no âmbito da AR permite que o doente elabore uma avaliação face à atividade da doença através do preenchimento de vários questionários, entre os quais o HAQ previamente à consulta subsequente. (44)

Solicitou-se ao Reuma.pt a cedência das informações preenchidas relativas a todos os doentes, de modo a iniciar a apreciação estatística, que visou apurar várias informações relevantes, tais como idade de início de sintomas, idade de diagnóstico, anos de duração da doença, presença de auto-anticorpos, presença de tabaco, existência de MEA e ainda as terapêuticas ativas dos doentes. Calculou-se, ainda, o número médio de comorbilidades de cada doente, sendo que se consideram todas as doenças como patologias associadas, exceto as intercorrências infecciosas, bem como as MEA, visto estas serem abordadas em secção própria.

Com o apoio do Centro de Investigação Clínica, na pessoa da Dra. Elisabete Fernandes, procedeu-se à análise estatística de algumas variáveis (FR positivo, ACCP positivo, doente fumador, doença erosiva, doente sob DMARD, doente sob biotecnológico) para identificar possíveis fatores de risco para desenvolvimento de MEA e avaliar a dependência ou independência de variáveis. Foram aplicados testes estatísticos como *t-student* para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis binomiais, tendo-se considerado como significativamente estatístico $p\text{-value}<0,05$.

Resultados

Tabela 3. Características e dados demográficos dos doentes

Idade início sintomas	48,49 +/- 15,29 anos
Idade de diagnóstico	50,93 +/- 16,04 anos
Duração da doença	14,38 +/- 11,8 anos
Incidência nos sexos	
Homem	15,11% (13)
Mulher	84,89 (73)
Consumo Tabaco	
Fumadores	16,28% (14)
Não fumadores	83,72% (72)
FR	
FR positivo	66,28 (57)
FR negativo	33,72% (29)
ACCP	
ACCP positivo	60,47% (52)
ACCP negativo	39,53% (34)
MEA	
com MEA	34,88% (30)
sem MEA	65,12% (56)
Presença de doença erosiva	
Erosiva	47,67% (41)
Não erosiva	52,33% (45)

Nº comorbilidades por doente	2,34
Sob DMARDs	91,86% (79)
Sob CE	75,58% (65)
Sob Biotecnológico	13,95% (12)
DAS28 médio	3,36 +/- 1,05

No grupo avaliado, a idade média de surgimento dos sintomas é 48,49 +/- 15,29 anos, sendo o diagnóstico efetuado, em média, aos 50,93 +/- 16,04 anos. A doença tem, até à data de levantamento dos dados, uma duração média de 14,38 +/- 11,8 anos, 84,89% são do género feminino, 16,28% são fumadores, 66,28% têm FR positivo e 60,47% têm ACCP positivo. Cerca de metade dos doentes (47,67%) apresentam doença erosiva.

Aproximadamente um terço dos doentes (34,88%) apresenta pelo menos uma MEA. Cada doente tem, em média, 2,34 comorbilidades. A grande maioria encontra-se sob DMARD (91,86%), bem como sob CE (75,58%). No entanto, apenas 13,95% dos doentes estão sob terapêutica com biotecnológicos. O DAS28 médio foi de 3,36 +/- 1,05.

Tabela 4. Manifestações extra-articulares

MEA	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Nódulos subcutâneos	12	27,27%
Síndrome Sjögren	9	20,46%
Anemia Doença Crónica	6	13,64%
Doença do Interstício Pulmonar	5	11,36%
Trombocitopénia	3	6,83%
Nódulos Pulmonares	2	4,55%
Fibrose Pulmonar	1	2,27%
Hipertensão Pulmonar	1	2,27%

Derrame Pericárdico	1	2,27%
Esclerite	1	2,27%
Vasculite cutânea	1	2,27%
Fenómeno de Raynaud	1	2,27%
Neutropénia	1	2,27%
Total	44	100%

Tabela 5. Número de MEA por doente

MEA por doente	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
1	21	70%
2	8	26,7%
3	1	3,3%
Total	30	100%

A maioria dos doentes (70%) apresenta somente uma MEA, sendo que 26,7% apresenta duas e apenas 3,3% apresenta três.

A MEA mais comum é cutânea, nomeadamente os nódulos subcutâneos, encontrados em mais de 27% do grupo de doentes avaliado, existindo um caso de vasculite leucocitoclástica (2,27%). Logo a seguir, encontram-se as queixas secas, nomeadamente o SS secundário em 20,46% dos doentes.

Existem múltiplas manifestações hematológicas, sendo a mais comum a anemia da doença crónica, presente em 13,64% dos doentes. Após estas, temos o envolvimento pulmonar, que representa no seu todo (DIP, nódulos pulmonares, fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar) 20,45% das MEA.

Tabela 6. Número de Comorbilidades por doente

Nº Comorbilidades	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
0	14	16,28%
1	24	27,9%
2	17	19,77%
3	7	8,14%
4	9	10,47%
5	11	12,79%
6	-	-
7	2	2,33%
8	1	1,16%
9	1	1,16%
Total	86	100%

Tabela 7. Terapêuticas Ativas

Terapêutica	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Metotrexato	63	73.3%
Sulfassalazina	18	20.9%
Hidroxicloroquina	29	33.7%
Leflunomida	6	7%
Azatioprina	1	1.2%
Ciclosporina	1	1.2%
Prednisolona/ Prednisona	66	76.7%

Anti-TNF	7	8.2%
Rituximab	3	3.5%
Anti-IL6	2	2.3%

Da amostra cerca de 28% apresentam uma comorbilidade, 20% apresenta duas e aproximadamente 5% apresentam sete ou mais patologias associadas.

Na amostra, relativamente aos DMARDs, 73,3% dos doentes cumprem terapêutica com metotrexato, 20,9% usam sulfassalazina e 33,7% hidroxicloroquina. Aproximadamente 76% dos doentes utilizam CE (na forma de prednisona ou prednisolona). Somente 8.2% dos doentes utiliza algum tipo de anti-TNF (influximab, etanercept, golimumab, adalimumab, certolizumab). Três doentes estão sob rituximab e 2 sob um agente anti-IL6.

Tabela 8. Risco estimado entre Tabagismo e MEA

	Valor	95% Intervalo de confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para Tabagismo (Sim / Não)	3,030	,939	9,776
Número de casos válidos	86		

Não existe evidência estatística para afirmar a existência de associação entre o tabagismo e a ocorrência de MEA, pois o IC contém o valor 1.

Tabela 9. Risco estimado entre tabagismo e MEA Pulmonares

	Valor	95% Intervalo de Confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para Tabagismo (Sim / Não)	6,273	1,121	35,106
Número de casos válidos	86		

Existe evidência de que o tabaco é um fator de risco para MEA pulmonares.

Tabela 10. Risco estimado entre FR e MEA

	Valor	95% Intervalo de Confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para Fator Reumatóide (Sim / Não)	3,485	1,162	10,447
Número de casos validos	86		

Neste caso, FR é um fator de risco para MEA, visto o intervalo de confiança não conter o valor 1, e $OR > 1$.

Tabela 11. Risco estimado entre ACCP e MEA

	Valor	95% Intervalo de Confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para ACCP (Sim / Não)	3,059	1,131	8,276
Número de casos válidos	86		

O ACCP também é um fator de risco para MEA.

Tabela 12. Risco estimado entre FR e/ou ACCP e MEA

	Valor	95% Intervalo de Confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para ACCP e/ou FR (Sim / Não)	3,714	1,133	12,178
Número de casos válidos	86		

A positividade do FR e/ou do ACCP é fator de risco para desenvolvimento de MEA.

Tabela 13. Risco estimado entre Doença Erosiva e MEA

	Valor	95% Intervalo de confiança	
		Inferior	Superior
<i>Odds Ratio</i> para Doença Erosiva (Sim / Não)	1,855	,748	4,604
Número de casos válidos	86		

Não existe evidência estatística para afirmar a existência de associação entre doença erosiva e MEA, pois o IC contém o valor 1.

Tabela 14. Independência entre MEA e doente sob DMARD

	Valor	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	4,480	,034
Nº de Casos Válidos	86	

Pelo facto do *p-value* 0,034 ser <0,05 rejeita-se a hipótese de independência do qui-quadrado.

Tabela 15. Independência entre MEA e doentes sob biotecnológico

	Valor	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	3,376	,066
Nº de Casos Válidos	86	

Não existe evidência para rejeitar a hipótese nula de que as variáveis são independentes “sob corticosteroides” e “MEA”.

Tabela 16. Teste normalidade do DAS28 médio

	MEA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DAS médio	Sim	,070	29	,200	,965	29	,442
	Não	,089	55	,200	,987	55	,799

Como o valor p é superior a 5% não se pode rejeitar a normalidade das variáveis. Visto esta condição de aplicabilidade estar satisfeita pode-se aplicar o teste t.

Tabela 17. Variação do DAS28 médio em doentes com MEA ou sem MEA

		Teste Levene para equivalência de variáveis		t-test para homogeneidade de variâncias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
DAS médio	Igualdade de variâncias assumida	,606	,439	1,899	82	,061
	Igualdade de variâncias não assumida			1,826	51,23	,074

Como *p-value* do teste de Levene é superior a $\alpha=0,05$ não se rejeita a homogeneidade de variâncias para 5%. Assim, o *p-value* do teste t é 0,061, e como é superior a 5%, não se rejeita a igualdade dos valores médios da variável DAS28 médio considerando as duas classes da variável MEA para 5%.

Por outras palavras, não existe evidência estatística para afirmar que existe diferença no DAS28 médio em indivíduos que têm MEA comparativamente a indivíduos que não têm MEA.

Discussão dos Resultados

Dados demográficos

As doenças reumatológicas apresentam globalmente um intervalo considerável entre o surgimento dos sintomas e a data do diagnóstico, isto porque muitas das manifestações são inespecíficas e a sua apresentação ocorre de forma cumulativa ao longo do tempo. Acresce o facto dos doentes serem observados por múltiplos clínicos até que lhes seja feito o diagnóstico concreto. No grupo de doentes aqui analisado, a idade média de surgimento de sintomas foi aos 48,49 anos com um intervalo de aproximadamente 1,5 anos até à data do diagnóstico, valores consistentes com o descrito na literatura analisada. (45) Relativamente à idade média de diagnóstico, P.V. Voulgari et al. descreve que num grupo de 438 doentes gregos que, tal como os aqui estudados, preenchem os critérios ACR-EULAR, a idade média de diagnóstico era aos 49,4 anos no género feminino e 55,3 no género masculino, valor próximo do por nós aferido, facto que pode revelar que a doença tem mantido um comportamento semelhante ao longo do tempo no que diz respeito à sua apresentação e idade de incidência. (54,57)

Como na maioria das doenças auto-imunes - Lúpus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren e Esclerodermia - a doença afeta predominantemente o género feminino, e nesta amostra o rácio é de 5,6:1. Segundo Ronald F van Vollenhoven o rácio médio é de 3:1. (47) Esta maior incidência das doenças auto-imunes no género feminino poderá ser reflexo de um importante papel dos fatores hormonais ou de suscetibilidades genéticas associadas ao cromossoma X na etiopatogenia da doença. (46)

Tal como descrito por Das S et al. e demonstrado na presente análise estatística a positividade do FR e do ACCP são fatores de risco para apresentação de MEA. (3) A elevada prevalência de ACCP e FR positivos nesta amostra, superior a 60%, enquadra-se no descrito pela literatura. (60)

Doença Erosiva

Cerca de 50% da nossa amostra apresenta doença erosiva, que é um resultado acima do que seria esperado, visto a Reumatologia ter conseguido nos últimos anos proceder a um diagnóstico mais atempado e, por conseguinte, instituir terapêutica modificadora de doença mais precocemente. Contudo, este resultado pode interpretar-se pelo facto dos doentes

analisados fazerem parte de um centro terciário, para o qual são enviados aqueles que apresentam doença mais agressiva e, por tal, com uma maior taxa de erosão. Por outro lado, os resultados podem apontar para que exista uma importante atividade pré-clínica, ou seja, a destruição articular pode iniciar-se até antes das manifestações clínicas *per se*. Este resultado pode revelar que existem mecanismos, possivelmente com a interferência de múltiplas interleucinas e ativação de células B e T, que não são afetados pela terapêutica instituída e que continua a possibilitar a destruição articular concomitante. A análise estatística falhou em demonstrar dependência entre as MEA e a doença erosiva, ao contrário do que a literatura postula, muito provavelmente pela pequena dimensão da amostra ou pela existência de diferentes fisiopatologias entre a doença articular e a doença extra-articular.

Comorbilidades

Os doentes de AR têm geralmente múltiplas patologias associadas, o que contribui para a morbimortalidade. O número médio de comorbilidades na nossa amostra é de 2,34 doenças por doente, que é um valor abaixo do que seria esperado, no entanto na literatura não existe referência a este valor em estudos de doentes com AR. Para explicá-lo, temos o facto de não existir registo sistemático das comorbilidades pelos profissionais de saúde e o facto de termos uma amostra com grande dispersão de idade, pelo que os doentes de menor idade têm possivelmente menos patologias, o que diminui a expressão do maior número de patologias que os doentes de maior idade possivelmente apresentam. O número de comorbilidades apresenta interesse pelo facto da AR se tratar de uma doença inflamatória sistémica, com aumento do risco cardiovascular e maior incidência de hipertensão arterial, dislipidémia e de complicações decorrentes destes fatores de risco, com aumento da mortalidade por Enfarte Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral. As quimiocinas tornam o músculo e o tecido adiposo resistentes à insulina, resultando num síndrome metabólico “inflamatório”. O risco CV encontra-se desde cedo aumentado, refletindo a inflamação subclínica na fase pré-articular. (48) O elevado número de doenças por doente acaba por se repercutir num elevado número de terapêuticas, sendo a polifarmácia uma realidade na vida destes doentes, que se encontram geralmente a cumprir múltiplas medicações com aumento dos encargos mensais com a doença e da iatrogenia inevitavelmente associada às interações medicamentosas.

Para indução da remissão e controlo sintomático, poupando o uso de AINEs, muitos doentes tomam por longos períodos de tempo CE, sob o risco de se tornarem

corticod dependentes. O uso prolongado de CE confere aumento do risco de intercorrências infecciosas pela imunossupressão daí decorrente (pneumonia, faringite e infecções do trato urinário são as mais comuns) e sua toma é também um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de osteoporose, bem como para a fratura do colo do fêmur, acontecimento que acarreta grande morbimortalidade. Estes doentes apresentam diretamente dois fatores de risco para fratura óssea, evidenciado pelos dois (uso de CE e ter AR) fazerem parte da ferramenta de cálculo de risco de fratura FRAX, que tem em conta dados da mineralização da cabeça do fêmur bem como informações clínicas. (49)

Manifestações extra-articulares

Dos 86 doentes da nossa amostra, 34,88% (30 doentes) apresentam pelo menos uma manifestação extra-articular, valor semelhante aos descritos na literatura internacional, e como exemplo temos Manole et al. que descreve que cerca de 40% dos doentes desenvolvem MEA durante o curso da doença. (50) Será importante ter em consideração que a percentagem de doentes afetados pelas manifestações sistémicas da doença pode ser maior em grupos de doentes seguidos em centros hospitalares terciários, que à partida são centros de referência para situações de maior complexidade, como é o caso do Hospital de Santa Maria.

O envolvimento cutâneo segundo Manole et al. ocorre em cerca de 30% dos doentes com AR. Nesta série, o valor fica muito próximo (27,3%), com predomínio claro dos nódulos subcutâneos, que parecem ter um fenómeno vasculítico na sua origem. No que às manifestações pulmonares diz respeito, o autor descreve incidência de 5-10%, sendo que na amostra por nós avaliada o valor é superior, contando no seu todo 15,9%, facto que confere um pior prognóstico nesta subpopulação de doentes, com possível diminuição da sobrevida. (50, 51)

Curiosamente nesta amostra não existem doentes com algumas MEA comuns na literatura, como Síndrome de Caplan ou Síndrome de Felty, provavelmente pelo facto da amostra apresentar uma dimensão relativamente reduzida.

A literatura é unânime ao declarar que as MEA das serosas (pleura e pericárdio) são mais prevalentes do que aquilo que é detetado - talvez como as manifestações de outros sistemas -, por muitas terem um curso totalmente subclínico, o que contribui para um certo grau de subestimação da agressividade da doença, na medida em que se pode inferir que mais do que 30 a 40% dos doentes teriam efetivamente MEA.

Terapêutica e agressividade da doença

Na amostra estudada somente 12 doentes se encontram sob terapêutica biotecnológica, que contrasta com a agressividade documentada da doença no grupo. Neste grupo de doentes existem múltiplos fatores de risco para formas de doença mais agressiva, como a elevada percentagem de doentes com FR e ACCP positivos, a elevada percentagem de doença erosiva, a presença de MEA e ainda o consumo de tabaco, no entanto apenas 14% realizam terapêutica biológica, geralmente instituída nas formas mais agressivas de AR ou refratárias à terapêutica convencional com DMARDs. Desta forma, pelos fatores de risco mencionados provavelmente existirão mais doentes com doença igualmente agressiva e que não se encontram sob biotecnológicos, não ignorando a existência de contra-indicações formais para cada um dos fármacos. Esta hipótese de doença mais agressiva ou menos controlada é corroborada pelo valor de DAS28 médio da amostra, que é de 3.36, permitindo classificar a doença como tendo uma atividade moderada ($DAS28 > 3.2$ e ≤ 5.1). Não fica provada uma diferença estatisticamente significativa entre o DAS28 médio dos doentes com MEA relativamente ao DAS28 médio dos doentes sem MEA.

Contrariamente ao classicamente aceite pela literatura, nesta análise existe independência estatística entre as variáveis “doente sob biotecnológico” e “presença de MEA”, facto que pode acentuar as diferentes vias bioquímicas e etiopatogénicas que originam a doença articular e as múltiplas manifestações sistémicas, cujos alvos terapêuticos podem ser diferentes, revelando a suscetibilidade da terapêutica existente atualmente em não conseguir ter um espectro de cobertura suficientemente grande para uma doença eminentemente sistémica. Pode, ainda, ser reflexo do reduzido número de doentes da amostra estar sob biotecnológicos, conferindo menor poder estatístico. Fica mostrado que as variáveis “doente sob DMARD” e “presença de MEA” são dependentes, corroborando a literatura analisada.

Fonseca, J. E. et al. em 2000 descreve uma população de 964 doentes portugueses em que 51,2% tinham doença erosiva e uma prevalência de MEA de 18%. Comparando com a análise aqui discutida podemos inferir que se entre os fatores de classificação de agressividade de doença considerarmos a prevalência de doença erosiva e a de MEA, a AR não é nos dias de hoje menos agressiva na sua apresentação ou curso de história natural do que era há 20 anos atrás. Daqui podemos concluir que o diagnóstico atempado e a instituição precoce de terapêutica não estão a revelar-se suficientes para adequado controlo da doença. (59)

Papel do tabaco na AR

Sugiyama et al. sugere que o fumar aumenta o risco de desenvolver AR em aproximadamente duas vezes no género masculino comparativamente com os não fumadores. Já no género feminino o risco aumenta 1,3 vezes. (52) Pelo facto da amostra ser de reduzida dimensão, não houve poder estatístico para demonstrar que o tabaco é um fator de risco para MEA, contudo fica provado que se associa a risco acrescido para o desenvolvimento de MEA com atingimento preferencial dos pulmões, o que apoia a evidência internacional. Múltiplos estudos recentes apoiam esta hipótese, e a citocina pró-inflamatória, IL-17, produzida pelas células Th17 foi descrita recentemente por Harrison O.J., et al. como tendo um contributo importante na patogénese da AR e na sua cronicidade, sendo que o tabaco aumenta os níveis quer de células Th17 quer de IL-17 e IL-23. (53,55,56)

Conclusão

A AR é uma doença inflamatória auto-imune de caráter sistémico que afeta predominantemente as pequenas articulações, apresentando manifestações extra-articulares.

Nesta amostra cerca de 85% são do género feminino, 17% fumam, 34,44% apresentam MEA e 47,67% apresentam doença erosiva. A positividade do FR e do ACCP, bem como o doente cumprir terapêutica com DMARD são fatores de risco para MEA, e o fumo de tabaco é fator de risco para MEA pulmonares. Na leitura deve-se ter em consideração que a elevada prevalência de MEA e de doença erosiva pode justificar-se pelo facto da amostra ser pertencente a um hospital terciário, no qual são observadas formas de doença mais severas e de maior duração de doença. Não se obteve poder estatístico para provar que outras variáveis como doença erosiva, ou fumo do tabaco são fatores de risco para MEA dada a reduzida dimensão da amostra, factos que no entanto nos levam a considerar outras hipóteses, nomeadamente a da possível existência de diferentes fisiopatologias explicativas para doença articular e doença sistémica.

Destaca-se o papel do Reuma.pt por ser uma plataforma usada como ferramenta para um controlo sistematizado da atividade da doença e de dados clínicos relevantes para caracterização dos doentes e, ainda, como instrumento que sustenta tomadas de decisão terapêuticas.

Agradecimentos

Tendo como alguns dos meus lemas de vida o papel fulcral do amor e do agradecimento no meu quotidiano, não faria sentido terminar este trabalho sem antes agradecer aos que me replicam o amor todos os dias e aos que fizeram este trabalho passar ao concreto.

Começo por agradecer ao Professor Doutor João Eurico por me ter aberto as portas da Clínica Universitária de Reumatologia e me ter posto em contacto com o Dr. Joaquim Pereira, que tão bem me orientou neste trabalho, e que por isso lhe estarei sempre grato.

Agradeço ao secretariado do piso 7 da Clínica de Reumatologia que com a sua boa disposição e prontidão me permitiram sempre fazer uso dos recursos tecnológicos do serviço, bem como dos processos físicos dos doentes.

Um especial agradecimento à Dra. Elisabete Fernandes do Centro de Investigação Clínica pelo seu importante auxílio no tratamento estatístico da amostra.

Um abraço enorme aos amigos que são quase família e que me apoiaram durante estes 6 anos de dúvidas, de certezas e de muito crescimento. A eles, um bem-haja.

À minha família que me deu as bases para ser quem sou e que me mostra que o amor é real, um obrigado por tudo.

Aos que me esqueço neste momento de referenciar também um sincero obrigado.

Bibliografia

- (1) Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyei T, Koch AE. (2009) Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed)*;1:44-51.
- (2) Das S, Padhan P. (2017) An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J Pharmacol Pharmacother*;8:81-6.
- (3) David L. Scott et al. (2010) Rheumatoid Arthritis. *Lancet*; 376: 1094–1108
- (4) Silman, A.J. et al. (1993) Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br. J. Rheumatol*; 32: 903–907
- (5) McInnes IB, Schett G. (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*;365(23):2205-2219.
- (6) Rigby, A.S. et al. (1991) Investigating the HLA component in rheumatoid arthritis: an additive (dominant) mode of inheritance is rejected, a recessive mode is preferred. *Genet. Epidemiol.* 8: 153–175
- (7) Hajeer, A.H. et al. (1994) Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann. Rheum. Dis.*; 53: 137–139
- (8) Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al. (2005) Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;64:834-8.
- (9) McInnes IB, Schett G. (2007) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*;7:429-42.
- (10) van der Linden, et al. (2007) Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 60: 2232–41.
- (11) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. (1996) Rheumatoid arthritis. *Cell*; 85: 307–10.
- (12) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. (2007) Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*; 797-808.
- (13) Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. (2005) The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis - A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*;23(5 Suppl 39):S69-S76.

- (14) Rongchun Shen, Xiaojuan Ren, Rongrong Jing, Xianjuan Shen, Jianping Chen, Shaoqing Ju, Chunlan Yang, (2015) Rheumatoid Factor, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate for the Clinical Diagnosis of Rheumatoid Arthritis, *Laboratory Medicine*, Volume 46, Issue 3, Pages 226–229.
- (15) Kalla AA, Tikly M. (2003) Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 17: 863–75.
- (16) G. Chevrel, C. Jenvrin, B. McGregor, P. Miossec. (2001) Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology*.,40(7):821–825.
- (17) Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, et al (2013) The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register *Annals of the Rheumatic Diseases*;72:1315-1320.
- (18) Gillick, John L et al. (2015) Rheumatoid Arthritis and the Cervical Spine: A Review on the Role of Surgery. *International journal of rheumatology* vol. 2015.
- (19) Carotti, M., Salaffi, F., Di Carlo, M. et al. (2019) Magnetic resonance imaging of the craniovertebral junction in early rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 48: 553.
- (20) van den Hoek, J et al. (2017) Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatology international* vol. 37,4: 487-493
- (21) Marcella Prete, Vito Racanelli, Liboria Digiglio, Angelo Vacca, Franco Dammacco, Federico Perosa. (2011) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update, *Autoimmunity Reviews*, Volume 11, Issue 2, Pages 123-131, ISSN 1568-9972.
- (22) Crilly MA et al. (2010) Constitutional symptoms at the onset of rheumatoid arthritis and subsequent arterial stiffness. *Clin Rheumatol.*;29(10):1113-9.
- (23) Ziff, M. (1990), The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism*, 33: 761-767.
- (24) Jing He, Yan Ding, Min Feng, Jianping Guo, Xiaolin Sun, Jing Zhao, Di Yu, Zhanguo Li, (2013) Characteristics of Sjögren’s syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 52:1084–1089.
- (25) Gabbay E, Tarala R, Will R et al. (1997) Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*; 156(2): 528-35. 34.
- (26) Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, et al. (2001) Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hospital Physician*; 23-8.

- (27) Kane E, Painter D, Smith A, et al. (2019) The impact of rheumatological disorders on lymphomas and myeloma: a report on risk and survival from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network. *Cancer Epidemiol.* 59:236–243.
- (28) Jasvinder A. Singh et al. (2015) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology.* 68(1):1-25.
- (29) Daniel Aletaha et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 62(9):2569–2581.
- (30) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 69:1580-1588.
- (31) Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. (2007) Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 57(1):116-24.
- (32) Iain B. McInnes, et al., (2011) The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med;* 365:2205-19.
- (33) Grigor C, Capell, H, Stirling, A, McMahon, AD, Lock, P, Vallance, R, et al. (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the ticora study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet;*364(9430):263-9.
- (34) Furst DE. (1994) Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum;*37(1):1-9
- (35) Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. (2008) Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess;* 12(11):1-278.
- (36) Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. (2008) Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med;* 148(2):124-34.
- (37) Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

- (38) van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. (2003) Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol*;21(2):155-60.
- (39) Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*;97(41):e12658.
- (40) Rempennault, C., Combe, B., Barnetche, T., Gaujoux-Viala, C., Lukas, C., Morel, J. and Hua, C. (2019), Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* doi:10.1002/acr.23826.
- (41) Eun Bong Lee et al. (2014) Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*; 370:2377-2386.
- (42) Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*;76:1102-1107.
- (43) Salaffi, Fausto et al., (2013) Clinical disease activity assessments in rheumatoid arthritis, *Int. J. Clin. Rheumatol.* 8(3), 347–360.
- (44) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ et al. (2010) DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 69(1), 65–69.
- (45) Santos MJ, Canas da Silva J. (2018) Reuma.pt - structure and innovation. *Acta Reumatol Port. Jan-Mar*;43(1):8-9.
- (46) Othman, Maizatul Akmal et al. (2016) Correlation of Demographic and Clinical Characteristics with Rheumatoid Factor Seropositivity in Rheumatoid Arthritis Patients. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* vol. 23,6.
- (47) P.V. Voulgari¹, I.A. Papadopoulos¹, Y. Alamanos², A. Katsaraki¹, A.A. Drosos (2004) Early rheumatoid arthritis: Does gender influence disease expression? *Clinical and Experimental Rheumatology*; 22: 165-170.
- (48) van Vollenhoven, Ronald F. (2009) Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye... *BMC medicine* 7(1):1741-1745.
- (49) Emerging Risk Factors Collaboration. (2010) C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta analysis. *Lancet*; 375:132-40.

- (50) Lee, Jae Ho et al. (2014) The risk of osteoporotic fractures according to the FRAX model in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Korean medical science* 29(8): 1082-1089.
- (51) Cojocaru, Manole et al. (2010) Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica* vol. 5,4 : 286-91.
- (52) Sahatçiu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, Rexhepi M. (2010) Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*; 10(1): 26-31.
- (53) Sugiyama D., Nishimura K., Tamaki K., Tsuji G., Nakazawa T., Morinobu A., Kumagai S. (2010) Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 69:70–81.
- (54) Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E., III, Podolin P.L., Walsh P.T. (2008) Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol. Lett.*;121:13–21.
- (55) Abhishek A, Doherty M, Kuo CF, Mallen CD, Zhang W, Grainge MJ. (2017) Rheumatoid arthritis is getting less frequent—results of a nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*; 56(5):736–744.
- (56) Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. (2001) Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 60:223-227.
- (57) Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. (2014) Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.*;15(12):22279–22295.
- (58) Cojocaru, Manole et al. (2010) Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica* vol. 5,4: 286-91.
- (59) Fonseca, J. E. et al. (2000) Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients: comment on the article by Drosos et al and on the letter by Ronda et al. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 43(2):468–472.
- (60) Heidari, B., Firouzbahi, A., Heidari, P., & Hajian, K. (2009). The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Annals of Saudi medicine*, 29(6), 467–470.