



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Avaliação do consumo de AINEs em doentes com
Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante no
controlo da dor
Retrato de uma Unidade de Reumatologia**

Adriana Maria Madeira e Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu
Coorientadora: Prof. Doutora Ana Paula Martins Fernandes
Coorientadora: Dra. Ana Carolina dos Santos Silva Rocha

Covilhã, abril de 2018

Agradecimentos

Praticamente a terminar o Mestrado Integrado em Medicina, cumpre-me deixar expressos agradecimentos às pessoas que, de alguma maneira, contribuíram para o meu processo de crescimento e desenvolvimento em todas as dimensões.

Deste modo, em primeiro lugar, destaco o grande empenho, humanidade e disponibilidade que o meu orientador, Dr. Pedro Abreu, sempre manifestou em todas as reuniões e fases deste trabalho, desde a escolha da temática, passando pela colheita de dados até às apresentações públicas em Congressos Nacionais e Internacionais.

Em segundo lugar, devo salientar o enorme entusiasmo, dedicação e apoio técnico que as coorientadoras, Prof. Doutora Ana Paula Fernandes e Dra. Ana Carolina Rocha, me dispensaram ao longo das várias etapas deste trabalho, incluindo o esclarecimento de dúvidas à distância.

Depois, cabe-me sublinhar o papel estabilizador e estimulante desempenhado pela minha família nos planos afetivo, relacional e psicológico em todos os momentos/situações do meu percurso académico.

Seguidamente, permito-me recordar a partilha, a cumplicidade e a relação criadas por um grupo de amigas que conheci nos seis anos de estadia na Covilhã e que certamente me acompanharão ao longo da vida pessoal e profissional.

Por último, estes agradecimentos ficariam incompletos se não aludisse aos professores, médicos, enfermeiros e funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde e do Hospital Amato Lusitano (Castelo Branco) que, de certa forma, tiveram um contributo na realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são eficazes no alívio sintomático da artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA) e outras condições inflamatórias. Estando o uso de AINEs a ser generalizado, devem averiguar-se os seus efeitos adversos para serem aplicados com segurança em doentes reumáticos, incluindo os com AR e EA. A escolha farmacológica deve, assim, ser personalizada, tendo em conta a eficácia, a potencial toxicidade com outra medicação, o custo e os efeitos adversos de cada paciente.

Objetivos: Este estudo foi desenvolvido com o propósito de avaliar o consumo de AINEs, relacionando-o com a dor, na população de doentes com AR e EA seguidos na Unidade de Reumatologia de Castelo Branco (UR-CB).

Materiais e Métodos: Estudo observacional retrospectivo em 135 doentes seguidos na UR-CB, de março/2011 a abril/2017. Os dados foram recolhidos a partir dos processos clínicos. DAS28, BASDAI e ASDAS e EVA foram os instrumentos utilizados para a avaliação da atividade da AR, da EA e da dor, respetivamente. Utilizou-se o *software* SPSSv24.0 para a análise estatística dos dados. Nas inferências para a população com AR e EA seguida na UR-CB, considerou-se o nível de significância de 5%.

Resultados: Os doentes observados com AR são principalmente mulheres com idade superior a 60 anos e com duração da AR superior a 10 anos, enquanto os pacientes com EA são, em maior percentagem, homens com idades entre 40-50 anos e com duração da EA entre 3-5 anos. A maioria dos doentes com AR apresenta-se em remissão e sem dor/dor ligeira. Da mesma forma, quanto à EA, a maioria dos doentes apresenta atividade ligeira e ausência de dor/dor ligeira. Em relação à medicação, em ambas as doenças, os AINEs são os fármacos mais consumidos, embora DMARDs, corticosteróides e biológicos também contribuam para o controlo destas patologias reumáticas, especialmente da AR. Relativamente ao estudo CV e GI associado aos AINEs, apenas 5,5%, 2,7% e 1,4% dos doentes com AR foram submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA), cateterismo cardíaco e internamento em Cardiologia, respetivamente. Na EA, apenas 22,2% foram submetidos a EDA. Da análise estatística, apurou-se ainda que são mais os doentes que consomem AINEs do que os que não tomam (AR: $p=0,000$ e EA: $p=0,0215$) e que a dor está associada às escalas de atividade da AR (DAS28-PCR: $p=0,001$ e DAS28-VS: $p=0,000$) e da EA (ASDAS-PCR: $p=0,048$ e ASDAS-VS: $p=0,009$).

Conclusão: Na UR-CB, a AR e a EA encontram-se bem controladas: remissão/atividade ligeira, ausência de dor/dor ligeira e poucos efeitos adversos CV e GI, sendo os AINEs os fármacos mais consumidos. Existem associações significativas entre dor-DAS28 e dor-ASDAS.

Palavras-chave

Anti-inflamatórios não esteróides; Artrite Reumatóide; Espondilite Anquilosante; Dor

Abstract

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective in symptomatic relief of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and other inflammatory conditions. With the use of NSAIDs being generalized, its adverse effects should be investigated to be safely applied in rheumatic patients, including those with RA and AS. The pharmacological choice should therefore be personalized, taking into account the efficacy, potential toxicity with other medication, cost and adverse effects of each patient.

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the consumption of NSAIDs related to pain in the population of patients with RA and AS followed at the Rheumatology Unit of Castelo Branco (RU-CB).

Materials and Methods: Retrospective observational study in 135 patients in RU-CB, from March/2011 to April/2017. Data were collected from clinical processes. DAS28, BASDAI and ASDAS and AVS were the instruments used to evaluate the activity of RA, AS and pain, respectively. The SPSSv24.0 software was used for the statistical analysis of the data. The inferences for the population with RA and AS followed in RU-CB, were made at a significance level of 5%.

Results: Observed patients with RA are mainly women over 60 years of age and with a duration of RA greater than 10 years, whereas patients with AS are, in a greater percentage, men between the ages of 40-50 and duration of AS between 3-5 years. Most RA patients are in remission and have no pain/mild pain. Similarly, for AS, most patients have mild activity and no pain/mild pain. Regarding medication, in both diseases, NSAIDs are the most consumed drugs, although DMARDs, corticosteroids and biologicals also contribute to the control of these rheumatic diseases, especially RA. Regarding the CV and GI study associated with NSAIDs, only 5,5%, 2,7% and 1,4% of the observed patients with RA were submitted to upper digestive endoscopy (UDE), cardiac catheterization and cardiac admission, respectively. In AS, only 22,2% were submitted to UDE. The statistical analysis also found that there are more patients who consume NSAIDs than those who do not (RA: $p=0,000$ and AS: $p=0,0215$) and that pain is associated with RA (DAS28-CRP: $p=0,001$ and DAS28-SR: $p=0,000$) and AS (ASDAS-CRP: $p=0,048$ and ASDAS-SR: $p=0,009$) activity scales.

Conclusion: In RU-CB, RA and AS are well controlled: remission/mild activity, absence of pain/mild pain and few CV and GI adverse effects, with NSAIDs being the most consumed drugs. There are significant associations between pain-DAS28 and pain-ASDAS.

Keywords

Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Rheumatoid arthritis; Ankylosing spondylitis; Pain

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	xi
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
1. Introdução	1
1.1 Objetivos	4
1.1.1 Objetivo Geral	4
1.1.2 Objetivos Específicos	4
2. Materiais e Métodos	5
2.1 Tipo de estudo	5
2.2 Local e população em estudo	5
2.3 Método de recolha de dados	7
2.4 Variáveis	7
2.5 Tratamento estatístico dos dados	10
2.6 Considerações éticas e legais	10
3. Resultados	12
3.1 Caracterização da amostra de doentes com AR	12
3.1.1 Sexo, Idade e Duração	12
3.1.2 Atividade da doença	12
3.1.3 Dor	13
3.1.4 Medicação relativa à última consulta	13
3.1.5 Comorbilidades e Estudo CV e GI	15
3.1.6 Medicação consumida no período de 2011 a 2017	16
3.1.7 Caracterização dos doentes falecidos com AR	17
3.2 Caracterização da amostra de doentes com EA	18

3.2.1	Sexo, Idade e Duração	18
3.2.2	Atividade da doença	19
3.2.3	Dor	20
3.2.4	Medicação relativa à última consulta.....	21
3.2.5	Comorbilidades e Estudo CV e GI	22
3.2.6	Medicação consumida no período de 2011 a 2017	23
3.3	Caracterização da dor e do consumo de AINEs em doentes vivos com AR seguidos na UR da ULS-CB.....	23
3.4	Caracterização da dor e do consumo de AINEs em doentes com EA seguidos na UR da ULS-CB	25
4.	Discussão	29
4.1	Sexo, Idade e Duração da AR e da EA.....	29
4.2	Atividade e dor da AR e da EA	29
4.3	Medicação da AR e da EA.....	30
4.4	Comorbilidades e estudo CV e GI da AR e da EA	30
4.5	Caracterização da dor e do consumo de AINEs na AR e na EA.....	31
4.6	Vantagens e limitações do estudo	32
5.	Conclusão.....	34
6.	Referências bibliográficas	35
7.	Anexos	37
7.1	Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB	37
7.2	Autorização do Conselho de Administração da ULS-CB	38

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama ilustrativo do processo de seleção da amostra	7
Figura 2 - Distribuição de frequências da idade (esquerda) e da duração da AR (direita), em anos	12
Figura 3 - Distribuição de frequências da atividade da AR: <i>score</i> DAS28 PCR (esquerda) e <i>score</i> DAS28 VS (direita)	13
Figura 4 - Distribuição de frequências da dor dos doentes com AR	13
Figura 5 - Distribuição de frequências das causas de morte dos doentes com AR	18
Figura 6 - Distribuição de frequências da idade (esquerda) e da duração da EA (direita), em anos	19
Figura 7 - Distribuição de frequências da atividade da EA: <i>score</i> ASDAS PCR (esquerda, em cima), <i>score</i> ASDAS VS (direita, em cima) e índice BASDAI (centro, em baixo)	20
Figura 8 - Distribuição de frequências da dor dos doentes com EA	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação dos AINEs	1
Tabela 2 - Efeitos adversos dos AINEs	3
Tabela 3 - Seleção de anti-inflamatório.....	4
Tabela 4 - Critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR de 2010.....	5
Tabela 5 - Critérios de classificação para as Espondilartrites axiais da ASAS de 2012.....	6
Tabela 6 - Variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas	7
Tabela 7 - Categorias da atividade da AR, considerando o <i>score</i> DAS28	8
Tabela 8 - Categorias da atividade da EA, considerando o índice BASDAI	9
Tabela 9 - Categorias da atividade da EA, considerando o <i>score</i> ASDAS	9
Tabela 10 - Categorias da dor, considerando a EVA	9
Tabela 11 - Distribuição de frequências da medicação relativa à última consulta dos doentes com AR, por grupos de fármacos.....	14
Tabela 12 - Distribuição de frequências das doses diárias de AINEs consumidos	15
Tabela 13 - Caracterização das comorbilidades dos doentes vivos com AR	16
Tabela 14 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes vivos com AR	16
Tabela 15 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 pelos doentes vivos com AR.....	16
Tabela 16 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 pelos doentes falecidos com AR.....	17
Tabela 17 - Caracterização das comorbilidades dos doentes falecidos com AR	17
Tabela 18 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes falecidos com AR	18
Tabela 19 - Distribuição de frequências da medicação relativa à última consulta dos doentes com EA, por grupos de fármacos.....	21
Tabela 20 - Distribuição de frequências das doses diárias consumidas de diclofenac	22
Tabela 21 - Caracterização das comorbilidades dos doentes com EA.....	22
Tabela 22 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes com EA	22
Tabela 23 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 dos doentes com EA.....	23
Tabela 24 - Características da dor e do consumo de AINEs em doentes vivos com AR (n=96) seguidos na UR da ULS-CB.....	24
Tabela 25 - Efeito das variáveis associadas à dor em doentes vivos com AR (n=96) seguidos na UR da ULS-CB	25
Tabela 26 - Características da dor e do consumo de AINEs em doentes com EA (n=25) seguidos na UR da ULS-CB	27
Tabela 27 - Efeito das variáveis associadas à dor e ao consumo de AINEs em doentes com EA (n=25) seguidos na UR da ULS-CB	28

Lista de Acrónimos

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AIQ	Amplitude Interquartil
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AR	Artrite Reumatóide
ASAS	<i>Assessment of Spondyloarthritis Internacional Society</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
COX	Ciclooxigenase
CV	Cardiovascular
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>
EA	Espondilite Anquilosante
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala Visual Analógica
GI	Gastrointestinal
HTA	Hipertensão Arterial
IBPs	Inibidores da Bomba de Protões
IC	Intervalo de Confiança
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UR	Unidade de Reumatologia
ULS-CB	Unidade de Saúde Local de Castelo Branco
VS	Velocidade de Sedimentação

1. Introdução

Os AINEs são fármacos anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos eficazes, sendo utilizados como agentes de primeira linha para o alívio sintomático de diversas condições inflamatórias - osteoartrite, febre reumática, artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), gota e lúpus eritematoso sistémico - por isso, a sua prescrição é universal na área de Reumatologia.(1)

Estruturalmente, muitos AINEs são ácidos orgânicos (Tabela 1) e praticamente todos estão ligados às proteínas plasmáticas numa percentagem superior a 90%. Geralmente, a sua depuração é feita por metabolismo hepático (através do citocromo microsomal P450 - CYP3A, CYP2C9 ou ambas), com a produção de metabolitos inativos que são excretados por via biliar ou urinária.(1)

Tabela 1 - Classificação dos AINEs(1)

Classe	Subclasse	Fármacos	
Ácidos carboxílicos	Ácidos salicílicos	Ácido acetilsalicílico	
		Diflunisal	
		Trissaliciliato	
		Salsalato	
	Ácidos acéticos	Diclofenac	
		Etodolac	
		Indometacina	
		Sulindac	
		Tolmetina	
		Cetorolac	
	Ácidos propiónicos	Flurbiprofeno	
		Cetoprofeno	
		Oxaprozina	
		Ibuprofeno	
		Naproxeno	
		Fenoprofeno	
	Ácidos fenâmicos	Meclofenamato	
	Ácidos enólicos	Pirazolonas	Fenilbutazona
		Oxicams	Piroxicam
Meloxicam			
Não ácidos		Nabumetona	
Seletivos para COX-2	Sulfonamida	Celecoxib	
	Sulfonilureia	Etoricoxib	
	Não ácido	Lumaricoxib	

Apesar de diferirem na sua constituição química, partilham os seus efeitos clínicos pelo bloqueio da produção de prostaglandinas, conseguida através da inibição da enzima cicloxigenase (COX) que, no organismo, existe em duas isoformas:

- a COX-1 é expressa em condições basais e a sua inibição em locais determinados (como as plaquetas e a mucosa gastrointestinal - GI) pode levar ao desenvolvimento dos efeitos adversos comuns dos AINEs (como hemorragias e úlceras GI);
- a expressão da COX-2 está aumentada durante situações patológicas (de inflamação e outras) e a sua inibição bloqueia a produção de prostaglandinas nesses locais específicos.(1)

A especificidade pela isoforma da COX tem impacto na eficácia e no perfil de efeitos adversos destes fármacos e a maioria dos AINEs tradicionais inibe ambas as isoformas da COX (embora com algumas diferenças na potência inibidora da COX-1 ou da COX-2). Por outro lado, alguns AINEs não inibem a função plaquetária, pelo que são denominados inibidores seletivos da COX-2.(1)

O desenvolvimento desta seletividade apareceu com o uso de celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib e lumiracoxib: a maioria destes AINEs contém uma sulfonamida (celecoxib, valdecoxib) ou uma metilsulfona (rofecoxib, etoricoxib) em vez de um grupo carboxil; no entanto, o lumiracoxib é o único inibidor seletivo da COX-2 ácido.(1)

Atualmente, o etoricoxib e o celecoxib estão aprovados para utilização global e o lumiracoxib está disponível em alguns países, enquanto o valdecoxib e o rofecoxib, devido aos efeitos adversos cardiovasculares (CV), foram excluídos da comercialização.(1)

Na medida em que o uso de AINEs está a ser generalizado para as doenças comuns (como por exemplo: lombalgia e osteoartrose), cuja prevalência aumenta devido ao envelhecimento populacional, é importante averiguar os potenciais efeitos adversos associados aos AINEs (Tabela 2), para que possam ser usados com segurança em pacientes reumáticos, incluindo os com AR e EA:

- os efeitos adversos renais, hepáticos, GI e CV são particularmente importantes em pacientes com doenças reumáticas, devido à idade destes doentes, bem como à medicação em uso;
- os AINEs que possuem uma semi-vida longa ou aqueles que têm uma formulação de libertação retardada são propensos a causar efeitos adversos;
- a formulação tópica dos AINEs, para além de garantir o alívio da dor, reduz os efeitos secundários provocados pela administração sistémica.(1)

Tabela 2 - Efeitos adversos dos AINEs(1)

Sistema Orgânico	Toxicidade
GI	Dispepsia
	Esofagite
	Úlceras gastroduodenais
	Complicações das úlceras (hemorragia, perfuração, obstrução)
	Erosões e estenoses do intestino delgado
	Colite
Renal	Retenção de sódio
	Ganho de peso e edema
	Hipertensão
	Acidose tubular tipo IV e hipercalemia
	Insuficiência renal aguda
	Necrose papilar
	Nefrite intersticial aguda
	Doença renal crónica acelerada
CV	Insuficiência cardíaca
	Enfarte agudo do miocárdio
	Acidente vascular cerebral
	Morte CV
Hepático	Elevação das transaminases
Alérgico/Asma	Doença respiratória exacerbada pela aspirina (pacientes suscetíveis)
	<i>Rash</i>
Hematológico	Citopenias
Nervoso	Tonturas, confusão, desmaio
	Crises epiléticas
	Meningite assética
Ósseo	Cura retardada

Para lidar com os efeitos anteriormente mencionados que definem um perfil de risco CV e GI, podem ser aplicadas as seguintes medidas (Tabela 3):

- 💊 nos doentes com alto risco CV, nomeadamente com eventos CV prévios, o anti-inflamatório preferencial deverá ser o naproxeno;
- 💊 nos doentes com alto risco GI ou com sintomas GI de novo deve ser considerada uma estratégia de gastroproteção;
- 💊 os inibidores da COX-2 devem ser reservados para doentes que, necessitando de um AINE, estão em risco acrescido de complicações GI e não conseguem tolerar a associação entre um AINE clássico e um supressor da secreção ácida;
- 💊 em caso de hemorragia GI ou úlcera péptica ativas estão contraindicados tanto os AINEs clássicos como os inibidores da COX-2;

- os inibidores da COX-2 também são contraindicados em doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular estabelecida.(2)

Tabela 3 - Seleção de anti-inflamatório(2)

Risco CV \ Risco GI	Baixo	Alto ou prevenção secundária (antiagregação com ácido acetilsalicílico em baixa dose)
Baixo	Anti-inflamatório clássico	Naproxeno
Alto ou aparecimento de sintomas GI após a introdução do AINE	1ª opção: AINE clássico associado a gastroproteção; 2ª opção: inibidor seletivo da COX-2	Deve ser evitado qualquer AINE (clássico ou inibidor da COX-2)

Assim, a escolha do fármaco deve ser ajustada de forma individual, tendo em conta a eficácia, a potencial toxicidade com a medicação concomitante, o custo(1) e a história de efeitos adversos do paciente(2). Recomenda-se, sempre que possível, a prescrição da menor dose de um AINE de curta duração de ação durante o menor período de tempo.(1)

Neste contexto, o presente estudo incide sobre a população de doentes seguidos em consulta na Unidade de Reumatologia (UR) da Unidade de Saúde Local de Castelo Branco (ULS-CB) com patologias reumáticas diagnosticadas (AR e EA) e que originam o consumo agudo/crónico de AINEs, com inevitáveis efeitos adversos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Este estudo foi desenvolvido com o propósito de avaliar o consumo de AINEs, relacionando-o com a dor, na população de doentes com AR e EA seguidos em consulta na UR da ULS-CB.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar demograficamente (sexo e idade) os doentes com AR e EA;
- Determinar a duração da AR e da EA, bem como a atividade de cada uma das doenças;
- Avaliar a dor atual (relativa à última consulta) dos pacientes com AR e EA;
- Analisar o consumo atual (relativo à última consulta) e prévio (relativo ao período de 2011 a 2017) de AINEs, bem como o de outros fármacos existentes para o tratamento das patologias reumáticas em questão;
- Identificar as comorbilidades e o estudo GI e CV relacionado com a toma de AINEs;
- Determinar os fatores associados à dor e ao consumo de AINEs.

2. Materiais e Métodos

2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo, uma vez que os dados foram recolhidos sem intervenção ou modificação por parte do investigador e que se reportam a um determinado período de tempo, concretamente de março de 2011 a abril de 2017.

Neste estudo, os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos de uma população previamente definida.

2.2 Local e população em estudo

A investigação foi realizada na UR da ULS-CB.

Os critérios de inclusão aplicados no estudo foram:

- possuir inscrição em consulta na UR da ULS-CB;
- apresentar critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*)(3) ou para a EA da ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis Internacional Society*)(4), apresentados nas Tabelas 4 e 5, respetivamente;
- ter idade igual ou superior a 18 anos.

Tabela 4 - Critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR de 2010(3)

		Score
Envolvimento Articular	1 grande articulação (ombro, cotovelo, quadril, joelho, tornozelo);	0
	2-10 grandes articulações;	1
	1-3 pequenas articulações (MCF, IFP, IF do polegar, MTF, punhos);	2
	4-10 pequenas articulações;	3
	>10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação)	5
Serologia	FR negativo e anti-CCP negativo	0
	FR fracamente positivo ou anticorpos anti-CCP fracamente positivos (≤ 3 vezes LSN);	2
	FR altamente positivo ou anticorpos anti-CCP altamente positivos (≥ 3 vezes LSN);	3
Reagentes de Fase Aguda	PCR normal e VS normal;	0
	PCR anormal ou VS anormal;	1
Duração dos Sintomas	< 6 semanas;	0
	≥ 6 semanas;	1

Um score ≥ 6 preenche requisitos para definir AR. Anti-CCP, anticorpo peptídeo cíclico citrulinado; PCR, proteína C reativa; VS, velocidade de sedimentação; IF, interfalângica; MCF, metacaropofalângica; MTF, metatarsofalângica; IFP, interfalângica proximal; FR, fator reumatóide; LSN, limite superior de normalidade

Tabela 5 - Critérios de classificação para as Espondilartrites axiais da ASAS de 2012(4)

Pacientes com dor de costas ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos	
Sacroiliíte na imagiologia (inflamação ativa/aguda na Ressonância Magnética, altamente sugestiva de sacroiliíte associada com espondilartrite axial ou sacroiliíte definida radiograficamente de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados)	HLA-B27
+	+
≥ 1 característica de espondilartrite axial (dor de costas, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn/colite ulcerativa, boa resposta aos AINEs, história familiar de espondilartrite axial e elevação do HLA-B27 e da PCR)	≥ 2 características de espondilartrite axial (dor de costas, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn/colite ulcerativa, boa resposta aos AINEs, história familiar de espondilartrite axial e elevação do HLA-B27 e da PCR)

Os critérios de exclusão aplicados no estudo foram:

- 🔗 falta de seguimento em consulta na UR da ULS-CB;
- 🔗 informação omissa em relação a alguma variável em estudo.

De um total de 122 doentes inscritos em consulta na UR da ULS-CB com o diagnóstico de AR, 119 cumpriram os critérios de inclusão e destes, nove foram excluídos por falta de informação sobre uma variável, perfazendo um total de 110 doentes.

Relativamente à espondilartrite, de um total de 30 doentes inscritos em consulta na UR da ULS-CB com aquele diagnóstico, 29 cumpriram os critérios de inclusão e destes, quatro foram excluídos: três por falta de informação sobre uma variável e um porque, aquando da colheita de dados, já não se encontrava em seguimento na respetiva consulta de Reumatologia.

Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, a amostra final é constituída por 135 indivíduos: 110 com AR e 25 com EA, conforme ilustra a Figura 1.

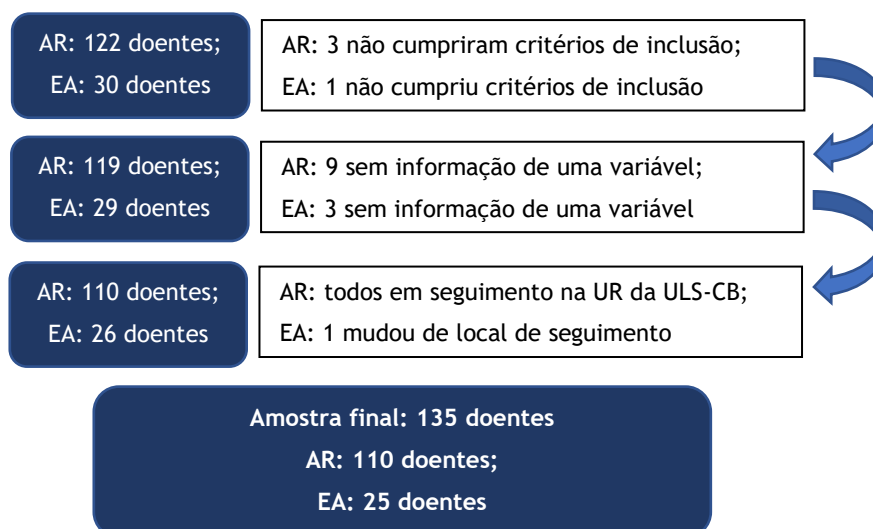


Figura 1 - Diagrama ilustrativo do processo de seleção da amostra

2.3 Método de recolha de dados

A recolha de dados foi executada em duas fases. Inicialmente, com o auxílio do gabinete de codificação da ULS-CB, foram identificados os processos correspondentes aos doentes diagnosticados com AR e EA, seguidos em consulta na UR da ULS-CB. Posteriormente, procedeu-se à aplicação dos restantes critérios de inclusão e de exclusão do estudo. Por fim, foi feita a recolha dos dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos dos 135 doentes, através da consulta dos respetivos processos clínicos.

2.4 Variáveis

As variáveis estatísticas consideradas são apresentadas na Tabela 6 e foram escolhidas de acordo com os seguintes critérios:

- 🔗 a literatura já existente, relacionada com o tema em questão;
- 🔗 os dados registados nos processos clínicos de cada paciente.

Tabela 6 - Variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas

Variáveis sociodemográficas
Sexo - variável qualitativa nominal
Idade (em anos) - variável quantitativa em escala de razões
Variáveis Clínicas
Duração da doença (em anos) - variável quantitativa em escala de razões
Atividade da doença - variável qualitativa ordinal
Dor - variável qualitativa ordinal
Comorbilidades - variável qualitativa dicotómica
Estudo CV - variável qualitativa dicotómica
Estudo GI - variável qualitativa dicotómica
Mortalidade - variável qualitativa dicotómica

Variáveis Terapêuticas
Medicação referente à última consulta - variável qualitativa nominal
Dose diária de AINEs (mg/dia) - variável qualitativa ordinal
Medicação prévia - variável qualitativa dicotómica

Neste âmbito, todas as variáveis incluídas são contemporâneas à última consulta de cada doente (que decorreu entre os anos de 2016 e 2017), à exceção das últimas quatro variáveis clínicas e da última terapêutica, que se reportam ao período compreendido entre o ano de diagnóstico da doença até à última consulta, inclusive.

A atividade da doença é calculada através de *scores* e índices, nomeadamente DAS28 (*Disease Activity Score 28*) PCR (Proteína C Reativa) e VS (Velocidade de Sedimentação) para a AR e BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) PCR e VS para a EA.

- O *score* DAS28 (PCR e VS) utiliza quatro variáveis: o valor analítico de PCR (em mg/L) ou VS (em mm/hora), o valor global da dor (medida através da Escala Visual Analógica - EVA, em mm), o número de articulações dolorosas e o número de articulações tumefactas, de um total de 28 articulações avaliadas (de cima para baixo e bilateralmente: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos).(5) Considera-se uma articulação dolorosa quando, à digito-pressão da sua entrelinha ou à mobilização passiva, o doente apresenta algum grau de desconforto, mas não necessariamente dor intensa. Admite-se uma articulação tumefacta aquela que se apresenta edemaciada.

Procedeu-se ao cálculo deste *score* para todos os 96 doentes vivos com AR que foram categorizados por quatro subgrupos de atividade da doença, consoante o respetivo *score* DAS28 (Tabela 7).(6)

A calculadora DAS28 utilizada foi “DAS28 CALCULATOR with 4 variables - version 1.2”.(5)

Tabela 7 - Categorias da atividade da AR, considerando o *score* DAS28(6)

Score DAS28 PCR e VS	Atividade da AR correspondente
$\leq 2,6$	Remissão
$]2,6;3,2]$	Atividade Ligeira
$]3,2;5,1[$	Atividade Moderada
$\geq 5,1$	Atividade Grave

- O índice BASDAI inclui as seguintes variáveis: a idade (anos), o sexo, o valor global da dor (0-10), a fadiga/cansaço (0-10), o valor da dor nas costas, no pescoço ou na anca (0-10), o valor da dor/edema nas articulações, excetuando as atrás mencionadas (0-10), o desconforto associado à pressão nas zonas dolorosas (0-10), a duração da rigidez matinal (0-10) e a sua intensidade (0-10).(7)

Efetuiu-se o cálculo deste índice para todos os 25 doentes com EA que foram categorizados por três subgrupos de atividade da doença, consoante o respetivo índice BASDAI (Tabela 8).(7)

A calculadora BASDAI utilizada foi “BASDAI CALCULATOR”.(7)

Tabela 8 - Categorias da atividade da EA, considerando o índice BASDAI(7)

Índice BASDAI	Atividade da EA correspondente
<4	Atividade Ligeira
[4;8[Atividade Moderada
≥8	Atividade Grave

- 🔗 O *score* ASDAS (PCR e VS) utiliza as variáveis a seguir indicadas: o valor analítico de PCR (em mg/L) ou VS (em mm/hora), a duração da rigidez matinal (0-10), o valor da dor ou edema periférico (0-10), o valor da dor nas costas (0-10) e o valor global da dor (0-10).(8)

Procedeu-se ao cálculo deste *score* para todos os 25 doentes com EA que foram categorizados por quatro subgrupos de atividade da doença, consoante o respetivo *score* ASDAS (Tabela 9).(8)

A calculadora ASDAS utilizada foi “ASDAS CALCULATOR”.(8)

Tabela 9 - Categorias da atividade da EA, considerando o *score* ASDAS(8)

Score ASDAS PCR e VS	Atividade da EA correspondente
<1,3	Atividade Ligeira
[1,3;2,1[Atividade Moderada
[2,1;3,5[Atividade Grave
≥3,5	Atividade Muito Grave

A dor foi medida através da EVA para todos os doentes com AR e EA e foi categorizada nas quatro classes que aparecem na Tabela 10.(9)

Tabela 10 - Categorias da dor, considerando a EVA(9)

EVA	Dor correspondente
0	Sem dor
1, 2 e 3	Dor ligeira
4, 5 e 6	Dor Moderada
7, 8, 9 e 10	Dor Intensa

A hipertensão arterial (HTA), a diabetes *mellitus*, a dislipidemia e a obesidade/excesso de peso foram as comorbilidades consideradas para a investigação, podendo cada doente não ter nenhuma ou ter pelo menos uma delas.

O estudo CV e GI consistiu na realização de cateterismo cardíaco, internamento em Cardiologia ou em Medicina Interna e na realização de endoscopia digestiva alta (EDA),

internamento em Gastrenterologia ou em Cirurgia, respetivamente. Os doentes podem não ter sido objeto de nenhuma investigação ou podem ter sido alvo de pelo menos uma.

A mortalidade de causa CV ou GI, foi apenas considerada nos doentes com AR, uma vez que todos os pacientes com EA se encontram vivos.

A medicação, tanto a prévia, como a da última consulta, reportou-se à toma dos seguintes fármacos: AINEs, IBPs (inibidores da bomba de protões), DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) em monoterapia, combinação de DMARDs, corticosteróides e biológicos. Os doentes podem tomar simultaneamente diversos medicamentos.

2.5 Tratamento estatístico dos dados

O tratamento estatístico dos dados deste estudo foi efetuado com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 24.0.

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados, tendo-se determinado as distribuições de frequências das variáveis categóricas e contínuas e calculado as medidas de tendência central e de dispersão adequadas ao tipo de distribuição de frequências em causa (para as variáveis estatísticas quantitativas calculou-se a mediana e amplitude interquartil - AIQ).

Posteriormente, para a análise inferencial, atendendo ao tamanho reduzido da amostra, aplicaram-se os seguintes testes não paramétricos: o teste exato de *Fisher* para avaliar a existência de associação entre duas variáveis, o teste de *Mann-Whitney* para averiguar se duas amostras independentes provêm da mesma população ou se as populações diferem apenas por uma mudança de localização e o teste Binomial exato para verificar se a probabilidade de sucesso em duas populações independentes é igual. Também foi utilizada a regressão logística binária para obter os *odds ratio* (OR) e os respetivos intervalos de confiança (IC).

As inferências para a população de doentes com EA e AR seguidos na UR de ULS-CB foram feitas ao nível de significância de 5%.

Salienta-se que as diferentes técnicas de inferência estatística utilizadas exigem que as amostras consideradas sejam amostras aleatórias simples e, sabendo que o método de amostragem utilizado não conduz a amostras deste tipo, os resultados obtidos podem apresentar erros que não se conseguem quantificar.

2.6 Considerações éticas e legais

O investigador deste estudo regeu-se pelas boas práticas éticas e legais.

A investigação obteve o deferimento do Presidente do Conselho de Administração da ULS-CB, Sr. Dr. António Vieira Pires, e do Presidente da Comissão de Ética, Sr. Dr. João Gabriel, como está comprovado pelos Anexos 7.1 e 7.2.

Devido à natureza observacional e confidencial da recolha de dados, não foi necessária a obtenção de consentimento informado por parte dos utentes que integram a investigação. O anonimato da recolha de dados foi garantido através da atribuição de um código numérico aos doentes, não constando na base de dados informática qualquer elemento identificativo dos mesmos.

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra de doentes com AR

A amostra do estudo tem 110 doentes com AR, dos quais 14 faleceram entre 2011 e 2017. A caracterização focou-se, sobretudo, nos 96 pacientes vivos com AR.

3.1.1 Sexo, Idade e Duração

Dos 96 doentes vivos da amostra, 19 (19,8%) são do sexo masculino e 77 (80,2%) são do sexo feminino, variando as idades atuais (isto é, a 30 de abril de 2017) entre os 39 anos e os 90 anos, com uma idade mediana (AIQ) de 62,5 anos (21 anos): 62 anos (13 anos) para o sexo masculino e 63 anos (21 anos) para o sexo feminino. A maioria dos doentes (55,2%) tem mais de 60 anos de idade.

A duração mediana da AR é de 5 anos (12,75 anos), variando entre os 0,17 anos e os 42 anos. Observou-se mais de 10 anos de duração da AR em 36,5% dos doentes.

Na Figura 2 encontra-se a distribuição de frequências da idade e da duração da AR, em anos.

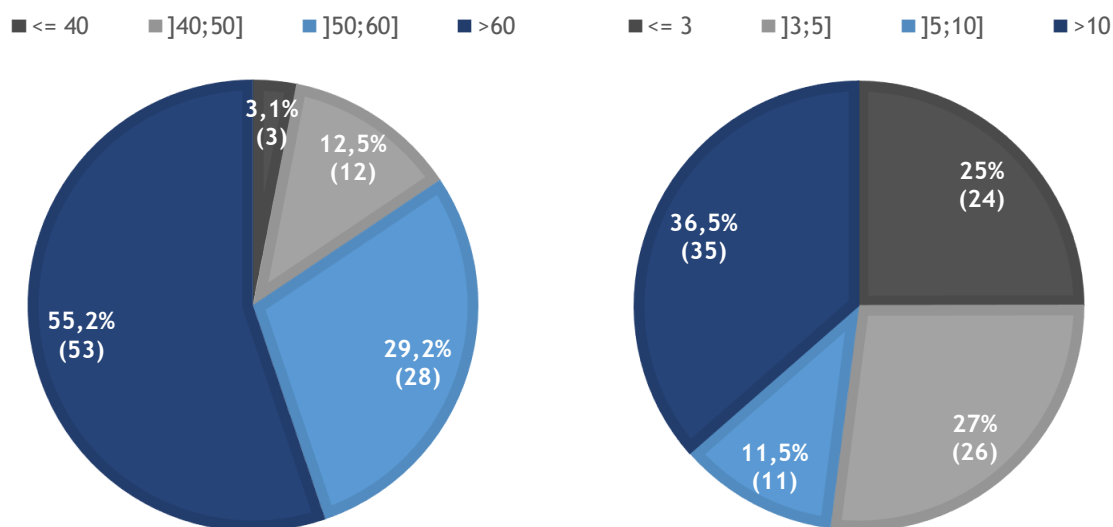


Figura 2 - Distribuição de frequências da idade (esquerda) e da duração da AR (direita), em anos

3.1.2 Atividade da doença

- 🔗 O score DAS28 PCR varia entre 1,46 e 6,05, com valor mediano (AIQ) de 2 (0,92).
- 🔗 O score DAS28 VS varia entre 0,49 e 6,32, com valor mediano (AIQ) de 2,53 (1,23).

A maioria dos pacientes (75% e 54,2% para os respetivos scores) encontra-se em remissão, tal como ilustra a Figura 3.

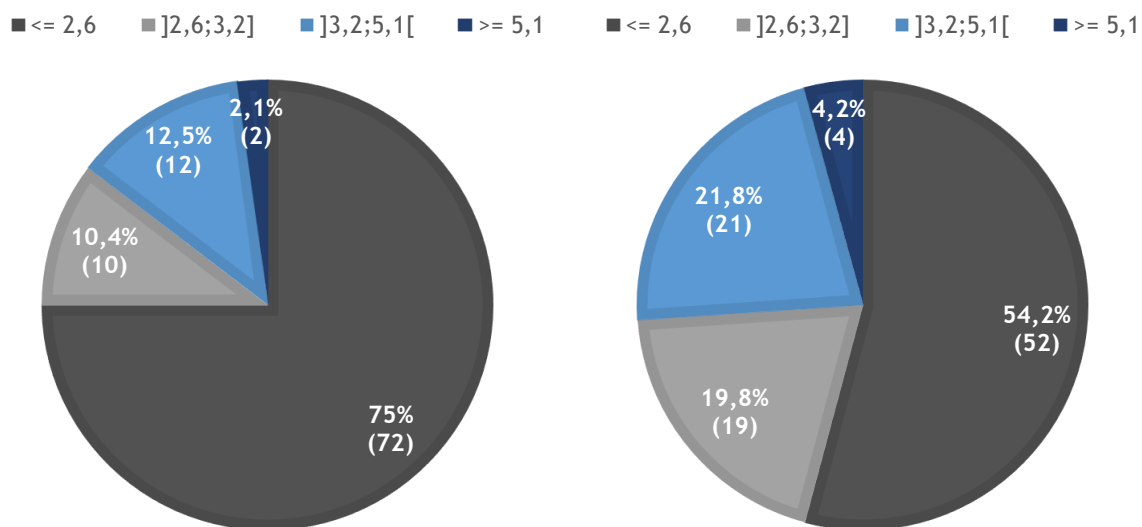


Figura 3 - Distribuição de frequências da atividade da AR: score DAS28 PCR (esquerda) e score DAS28 VS (direita)

3.1.3 Dor

A dor mediana da AR observada foi igual a 2 (4), variando entre 0 e 9. Como se pode observar na Figura 4, a maioria dos doentes (74%=29,2%+44,8%) apresenta ausência de dor ou dor ligeira.

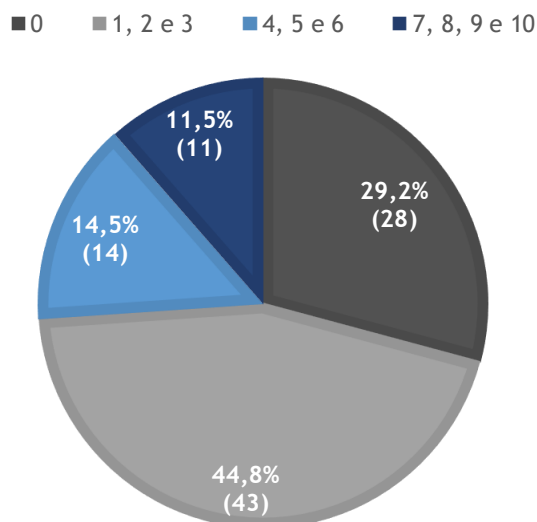


Figura 4 - Distribuição de frequências da dor dos doentes com AR

3.1.4 Medicação relativa à última consulta

Dos 96 doentes vivos da amostra com AR, 73 (76%) consomem AINEs, 85 (88,5%) IBPs, 82 (85,4%) corticosteróides, 58 (60,4%) DMARDs em monoterapia, 32 (33,3%) combinação de DMARDs e 13 (13,5%) biológicos.

Dos 73 doentes (76%) que consomem AINEs, 35 (47,9%) são *on-demand*, 13 (17,8%) são inibidores seletivos da COX-2 (46,2% *on-demand*) e 66 (90,4%) consomem IBPs, concomitantemente.

Na Tabela 11 encontra-se a distribuição de frequências da medicação relativa à última consulta, separada por grupos de fármacos, enquanto a Tabela 12 mostra a distribuição de frequências das doses diárias de AINEs consumidos, aparecendo as doses medianas sublinhadas.

Tabela 11 - Distribuição de frequências da medicação relativa à última consulta dos doentes com AR, por grupos de fármacos

Tipo de Medicamento	Nº de doentes	% de doentes
AINEs	73	76
Naproxeno	33	45,2
Celecoxib	9	12,3
Diclofenac	8	11
Ibuprofeno	6	8,2
Etoricoxib	4	5,5
Acemetacina	3	4,1
Etodolac	3	4,1
Aceclofenac	2	2,7
Nimesulida	2	2,7
Meloxicam	1	1,4
Lornoxicam	1	1,4
Proglumetacina	1	1,4
IBPs	85	88,5
Omeprazol	31	36,5
Lansoprazol	29	34,1
Pantoprazol	21	24,7
Esomeprazol	3	3,5
Rabeprazol	1	1,2
Corticosteróides	82	85,4
Prednisolona	66	80,5
Deflazacorte	16	19,5
DMARDs em monoterapia	58	60,4
Metotrexato	42	72,4
Hidroxicloroquina	13	22,4
Leflunomida	2	3,5
Sulfassalazina	1	1,7
Combinação de DMARDs	32	33,3
Metotrexato + Hidroxicloroquina	21	65,6
Metotrexato + Sulfassalazina	6	18,8
Metotrexato + Hidroxicloroquina + Sulfassalazina	2	6,3

Avaliação do consumo de AINEs em doentes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante no
controle da dor - Retrato de uma Unidade de Reumatologia

Metotrexato + Leflunomida	1	3,1
Sulfasalazina + Hidroxicloroquina	1	3,1
Leflunomida + Hidroxicloroquina	1	3,1
Biológicos	13	13,5
Etanercept	6	46,2
Infliximab	3	23,1
Adalimumab	2	15,4
Golimumab	1	7,7
Tocilizumab	1	7,7

Tabela 12 - Distribuição de frequências das doses diárias de AINEs consumidos

Dose diária de medicamento (mg)	Nº de doentes	% de doentes
Acemetacina 60	1	33,3
<u>Acemetacina 90</u>	2	66,7
Etodolac 150	1	33,3
<u>Etodolac 300</u>	1	33,3
Etodolac 800	1	33,3
<u>Etoricoxib 60</u>	3	75
Etoricoxib 90	1	25
<u>Ibuprofeno 600</u>	5	83,3
Ibuprofeno 1800	1	16,7
<u>Diclofenac 50</u>	4	50
Diclofenac 75	1	12,5
Diclofenac 100	2	25
Diclofenac 150	1	12,5
Celecoxib 100	1	11,1
<u>Celecoxib 200</u>	8	88,9
Naproxeno 250	1	3
<u>Naproxeno 500</u>	22	66,7
Naproxeno 750	1	3
Naproxeno 1000	9	27,3

3.1.5 Comorbilidades e Estudo CV e GI

Dos 96 doentes vivos com AR, 74 (77,1%) têm dislipidemia, 49 (51%) têm HTA, 26 (27,1%) têm excesso de peso/obesidade e 13 (13,5%) têm diabetes *mellitus*, tal como se pode ver na Tabela 13.

Tabela 13 - Caracterização das comorbilidades dos doentes vivos com AR

Comorbilidade	Nº de doentes	% de doentes
Dislipidemia	74	74,1
HTA	49	51
Excesso de peso/Obesidade	26	27,1
Diabetes <i>mellitus</i>	13	13,5

Quanto ao estudo CV, apenas três doentes (3,1%) foram submetidos a cateterismo cardíaco, somente um doente (1,1%) foi internado em Cardiologia e nenhum foi internado em Medicina Interna.

Relativamente ao estudo GI, nenhum doente foi internado em Gastreenterologia ou Cirurgia e apenas quatro (4,2%) foram submetidos a EDA.

Dos pacientes que realizaram estudo CV e GI, todos tomam AINEs à exceção de um dos que foi submetido a cateterismo cardíaco.

Na Tabela 14 encontra-se a caracterização do estudo CV e GI dos doentes vivos com AR.

Tabela 14 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes vivos com AR

Estudo CV	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomam AINEs
Cateterismo Cardíaco	3 (3,1)	2 (2,7)
Internamento em Cardiologia	1 (1,1)	1 (1,4)
Internamento em Medicina Interna	0 (0)	0 (0)
Estudo GI	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomam AINEs
EDA	4 (4,2)	4 (5,5)
Internamento em Gastreenterologia	0 (0)	0 (0)
Internamento em Cirurgia	0 (0)	0 (0)

3.1.6 Medicação consumida no período de 2011 a 2017

Dos 96 doentes vivos com AR, 81 (84,4%) consumiram AINEs, 87 (90,6%) IBPs, 87 (90,6%) corticosteróides, 69 (71,9%) DMARDs em monoterapia, 38 (39,6%) combinação de DMARDs e 15 (15,6%) biológicos.

A Tabela 15 representa a caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017, inclusive, pelos doentes vivos com AR.

Tabela 15 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 pelos doentes vivos com AR

Tipo de Medicamento	Nº de doentes	% de doentes
AINEs	81	84,4
IBPs	87	90,6
Corticosteróides	87	90,6
DMARDs em monoterapia	69	71,9
Combinação de DMARDs	38	39,6
Biológicos	15	15,6

3.1.7 Caracterização dos doentes falecidos com AR

Dos 14 doentes falecidos, seis (42,9%) eram do sexo masculino e oito (57,1%) eram do sexo feminino.

Entre 2011 e 2017, 12 (85,7%) consumiram AINEs, 12 (85,7%) IBPs, dez (71,4%) corticosteróides, seis (42,9%) DMARDs em monoterapia e quatro (28,6%) combinação de DMARDs, salientando-se que nenhum doente usava biológicos.

A Tabela 16 representa a caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017, inclusive, pelos doentes falecidos com AR.

Tabela 16 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 pelos doentes falecidos com AR

Tipo de Medicamento	Nº de doentes	% de doentes
AINEs	12	85,7
IBPs	12	85,7
Corticosteróides	10	71,4
DMARDs em monoterapia	6	42,9
Combinação de DMARDs	4	28,6
Biológicos	0	0

Em relação às comorbilidades, dez (71,4%) tinham dislipidemia, dez (71,4%) tinham HTA três (21,4%) tinham diabetes *mellitus* e um (7,1%) tinha excesso de peso/obesidade, tal como está representado na Tabela 17.

Tabela 17 - Caracterização das comorbilidades dos doentes falecidos com AR

Comorbilidade	Nº de doentes	% de doentes
Dislipidemia	10	71,4
HTA	10	71,4
Diabetes <i>mellitus</i>	3	21,4
Excesso de peso/Obesidade	1	7,1

Quanto ao estudo CV, apenas dois doentes (14,3%) foram internados em Cardiologia, um doente (7,1%) foi submetido a cateterismo cardíaco e um (7,1%) foi internado em Medicina Interna.

Relativamente ao estudo GI, apenas um doente (7,1%) foi submetido a EDA, um (7,1%) foi internado em Gastrenterologia e nenhum foi internado em Cirurgia.

Dos pacientes que realizaram estudo CV e GI, todos tomaram AINEs à exceção do que foi internado em Medicina Interna.

Na Tabela 18 encontra-se a caracterização do estudo CV e GI dos doentes falecidos com AR.

Tabela 18 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes falecidos com AR

Estudo CV	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomaram AINEs
Internamento em Cardiologia	2 (14,3)	2 (16,7)
Cateterismo Cardíaco	1 (7,1)	1 (8,3)
Internamento em Medicina Interna	1 (7,1)	0 (0)
Estudo GI	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomaram AINEs
EDA	1 (7,1)	1 (8,3)
Internamento em Gastreenterologia	1 (7,1)	1 (8,3)
Internamento em Cirurgia	0 (0)	0 (0)

Tal como representa a Figura 5, nenhum doente faleceu vítima de doença GI e apenas quatro doentes (28,6%) faleceram devido a patologia CV. Outras causas de morte foram: insuficiência respiratória em cinco pacientes (35,7%), neoplasias em três doentes (21,4%) e desconhecida em dois pacientes (14,3%).

■ Patologia CV ■ Insuficiência Respiratória ■ Neoplasias ■ Desconhecida

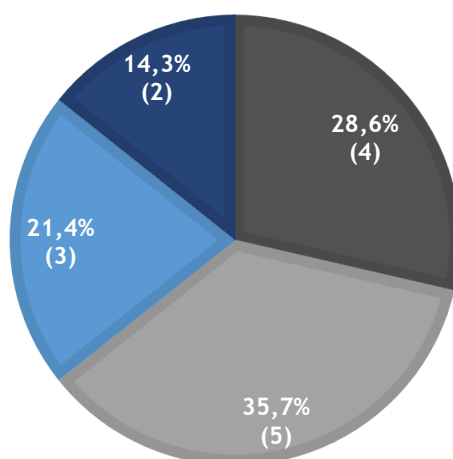


Figura 5 - Distribuição de frequências das causas de morte dos doentes com AR

3.2 Caracterização da amostra de doentes com EA

3.2.1 Sexo, Idade e Duração

Dos 25 doentes da amostra, 16 (64%) são do sexo masculino e nove (36%) são do sexo feminino, variando as idades atuais entre os 27 anos e os 72 anos, com uma idade mediana (AIQ) de 49 anos (16 anos): 54 anos (19 anos) para o sexo masculino e 42 anos (8 anos) para o sexo feminino.

A amostra é constituída principalmente por indivíduos entre os 40 e os 50 anos (40%), e com uma duração da EA entre os 3 e os 5 anos (36%).

A duração mediana da EA é de 4,92 anos (6,58 anos), variando entre os 0,58 anos e os 30 anos.

Na Figura 6 encontra-se a distribuição de frequências da idade e da duração da EA, em anos.

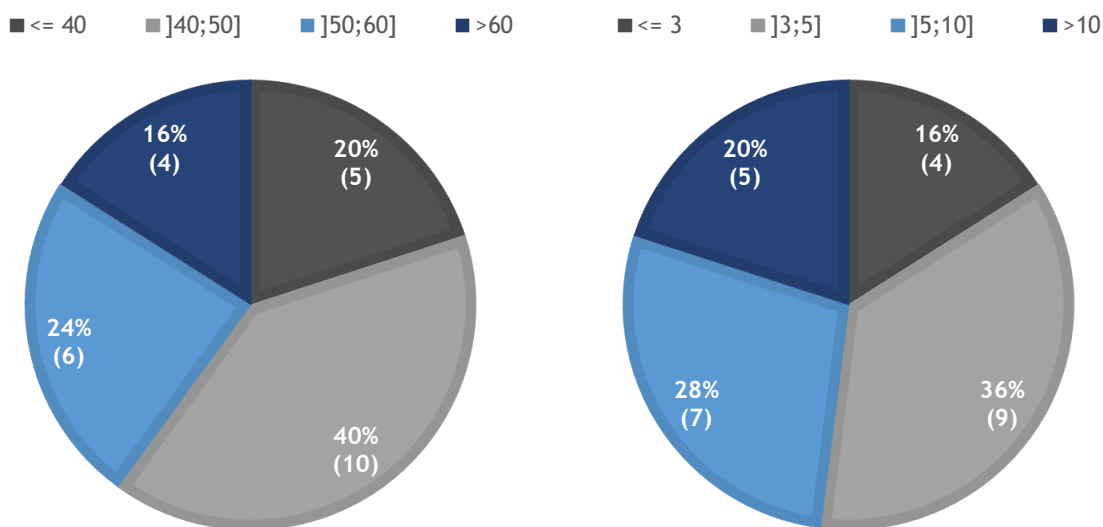


Figura 6 - Distribuição de frequências da idade (esquerda) e da duração da EA (direita), em anos

3.2.2 Atividade da doença

- 🔗 O score ASDAS PCR varia entre 0,6 e 4,7, com mediana (AIQ) de 1,6 (1,8).
- 🔗 O score ASDAS VS varia entre 0,4 e 3,8, com mediana (AIQ) de 1,5 (1,5).
- 🔗 O índice BASDAI varia entre 0 e 9,4, com mediana (AIQ) de 1,6 (3,88).

Tal como a Figura 7 ilustra, em termos proporcionais, é a atividade ligeira da EA que regista um valor superior nos doentes da amostra (36% - ASDAS VS, 40% - ASDAS PCR e 76% - BASDAI).

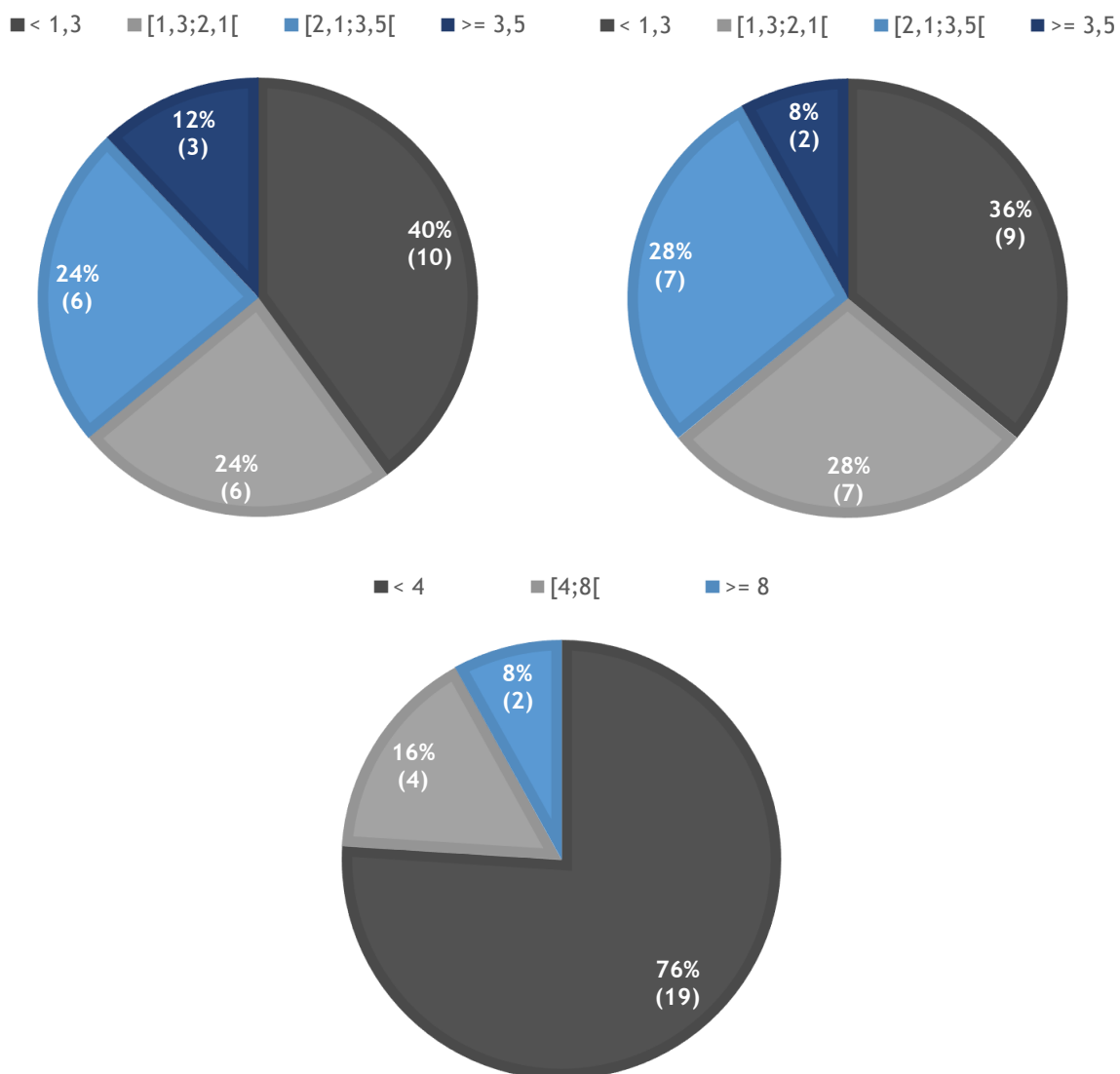


Figura 7 - Distribuição de frequências da atividade da EA: *score* ASDAS PCR (esquerda, em cima), *score* ASDAS VS (direita, em cima) e índice BASDAI (centro, em baixo)

3.2.3 Dor

A dor mediana da EA é igual a 1 (5), variando de 0 a 7. Pode ver-se na Figura 8 que a maioria dos doentes (64=44%+20%) apresenta ausência de dor ou dor ligeira.

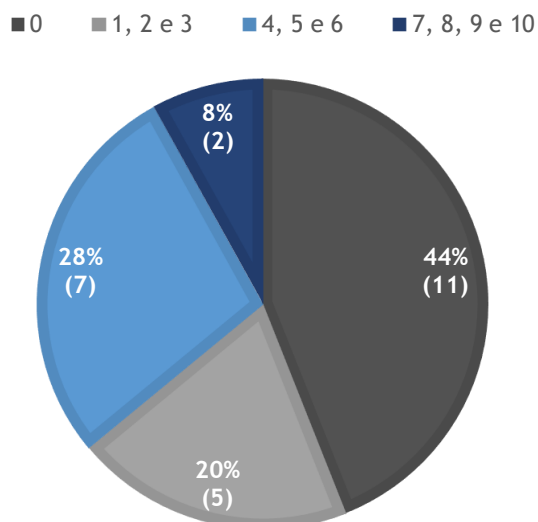


Figura 8 - Distribuição de frequências da dor dos doentes com EA

3.2.4 Medicação relativa à última consulta

Conforme se pode verificar na Tabela 19, dos 25 doentes com EA, 18 (72%) consomem AINEs, 11 (44%) IBPs, oito (32%) biológicos, seis (24%) DMARDs em monoterapia, um (4%) corticosteróides e nenhum doente está a fazer combinação de DMARDs.

Dos 18 doentes (72%) que consomem AINEs, 11 (61,1%) são *on-demand*, um (5,6%) é inibidor seletivo da COX-2 e nove (50%) tomam IBPs, concomitantemente.

Tabela 19 - Distribuição de frequências da medicação relativa à última consulta dos doentes com EA, por grupos de fármacos

Tipo de Medicamento	Nº de doentes	% de doentes
AINEs	18	72
Diclofenac	9	50
Ibuprofeno	2	11
Naproxeno	2	11
Meloxicam	1	5,6
Acemetacina	1	5,6
Aceclofenac	1	5,6
Piroxicam	1	5,6
Etoricoxib	1	5,6
IBPs	11	44
Lansoprazol	5	45,5
Pantoprazol	5	45,5
Omeprazol	1	9
Biológicos	8	32
Golimumab	4	50
Infliximab	3	37,5
Etanercept	1	12,5

DMARDs em monoterapia	6	24
Sulfassalazina	4	66,7
Metotrexato	2	33,3
Corticosteróides	1	4
Combinação de DMARDs	0	0

Relativamente ao diclofenac, o AINE mais consumido, a sua dose diária varia entre 50 e 150mg, com dose mediana sublinhada de 100mg, conforme demonstra a Tabela 20.

Tabela 20 - Distribuição de frequências das doses diárias consumidas de diclofenac

Dose diária Diclofenac (mg)	Nº de doentes	% de doentes
50	2	22,2
75	1	11,1
<u>100</u>	5	55,6
150	1	11,1

3.2.5 Comorbilidades e Estudo CV e GI

Tal como demonstra a Tabela 21, dos 25 doentes com EA, 15 (60%) têm dislipidemia, 11 (44%) têm excesso de peso/obesidade, nove (36%) têm HTA e um (4%) tem diabetes *mellitus*.

Tabela 21 - Caracterização das comorbilidades dos doentes com EA

Comorbilidade	Nº de doentes	% de doentes
Dislipidemia	15	60
Excesso de peso/Obesidade	11	44
HTA	9	36
Diabetes <i>mellitus</i>	1	4

Quanto ao estudo CV, nenhum doente com EA foi submetido a cateterismo cardíaco, nem internado em Cardiologia ou Medicina Interna.

Relativamente ao estudo GI, nenhum doente com EA foi internado em Gastroenterologia ou Cirurgia e apenas quatro (16%) foram submetidos a EDA.

Dos pacientes que realizaram estudo GI, neste caso EDA, todos tomam AINEs.

Na Tabela 22 encontra-se a caracterização do estudo CV e GI dos doentes com EA.

Tabela 22 - Caracterização do estudo CV e GI dos doentes com EA

Estudo CV	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomam AINEs
Cateterismo Cardíaco	0 (0)	0 (0)
Internamento em Cardiologia	0 (0)	0 (0)
Internamento em Medicina Interna	0 (0)	0 (0)
Estudo GI	Nº (%) de doentes	Nº (%) de doentes que tomam AINEs
EDA	4 (16)	4 (22,2)
Internamento em Gastroenterologia	0 (0)	0 (0)
Internamento em Cirurgia	0 (0)	0 (0)

Durante o período de estudo, não se verificou qualquer morte em doentes com EA.

3.2.6 Medicação consumida no período de 2011 a 2017

Entre 2011 e 2017, dos 25 doentes com EA, 20 (80%) consumiram AINEs, 15 (60%) IBPs, nove (36%) biológicos, seis (24%) DMARDs em monoterapia, quatro (16%) corticosteróides e um (4%) combinação de DMARDs, tal como pode ser visto na Tabela 23.

Tabela 23 - Caracterização da medicação consumida no período de 2011 a 2017 dos doentes com EA

Tipo de Medicamento	Frequência (nº de doentes)	Percentagem (% de doentes)
AINEs	20	80
IBPs	15	60
Biológicos	9	36
DMARDs em monoterapia	6	24
Corticosteróides	4	16
Combinação de DMARDs	1	4

3.3 Caracterização da dor e do consumo de AINEs em doentes vivos com AR seguidos na UR da ULS-CB

Com o intuito de caracterizar a dor e o consumo de AINEs em pacientes vivos com AR seguidos na UR da ULS-CB, pretende-se averiguar se a probabilidade de um doente ter dor é igual à de não a ter e também se a probabilidade de um paciente consumir AINEs é igual à de não tomar estes fármacos.

Tendo em conta o teste Binomial exato, obteve-se um valor de prova para a amostra observada igual a 0,000 (quer para a dor, quer para o consumo de AINEs), o qual, para os níveis de significância usuais, levou a rejeitar a hipótese de que a probabilidade de um doente ter dor é igual à de não a ter e também a rejeitar a hipótese de que a probabilidade de consumir AINEs é igual à probabilidade de não os consumir.

Pelos resultados obtidos, concluiu-se que existem mais doentes com dor do que sem dor ($p=0,000$) e são mais os doentes que consomem AINEs do que os que não tomam estes medicamentos ($p=0,000$).

Com o propósito de identificar variáveis associadas à dor e ao consumo de AINEs, foi aplicado o teste exato de *Fisher* que permite avaliar a independência *versus* associação entre duas variáveis. A aplicação deste teste concluiu que a dor está associada a cada uma das escalas de atividade da AR, nomeadamente a DAS28 PCR ($p=0,001$) e a DAS28 VS ($p=0,000$).

O teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, que averigua se duas amostras independentes provêm da mesma população ou se as populações diferem apenas por uma mudança de localização, permitiu concluir, ao nível de significância de 5%, que:

- as medianas das idades dos pacientes com e sem dor são significativamente diferentes ($p=0,050$), sendo a idade mediana dos doentes com dor inferior à dos pacientes que não a revelam ($p=0,025$).
- as medianas do *score* DAS28 PCR dos pacientes com e sem dor também são significativamente diferentes ($p=0,000$), sendo o valor mediano do *score* DAS28 PCR dos doentes com dor superior ao dos que não a manifestam ($p=0,000$).
- as medianas do *score* DAS28 VS dos pacientes com e sem dor também são significativamente diferentes ($p=0,001$), observando-se que o valor mediano do *score* DAS28 VS dos doentes com dor é superior ao dos que não a revelam ($p=0,0005$).

A Tabela 24 resume as características da dor e do consumo de AINEs em pacientes vivos com AR seguidos na UR da ULS-CB, destacando-se a negrito os resultados estatisticamente significativos atrás mencionados.

Tabela 24 - Características da dor e do consumo de AINEs em doentes vivos com AR (n=96) seguidos na UR da ULS-CB

Variável	Dor (n=96, 100%)			Consumo de AINEs (n=96, 100%)		
	Sim 68 (70,8) n (%)	Não 28 (29,2) n (%)	<i>p-value</i>	Sim 73 (76) n (%)	Não 23 (24) n (%)	<i>p-value</i>
Sexo			0,784			0,068
Masculino	13 (19,1)	6 (21,4)		11 (15,1)	8 (34,8)	
Feminino	55 (80,9)	22 (78,6)		62 (84,9)	15 (65,2)	
Idade (anos)			0,342			0,133
≤40	2 (3)	1 (3,6)		2 (2,7)	1 (4,3)	
]40;50]	9 (13,2)	3 (10,7)		10 (13,7)	2 (8,7)	
]50;60]	23 (33,8)	5 (17,9)		25 (34,3)	3 (13)	
>60	34 (50)	19 (67,8)		36 (49,3)	17 (74)	
Mediana [AIQ]	60,5 [18]	73 [24]	0,050	60 [23]	68 [12]	0,477
Duração da AR (anos)			0,733			0,518
≤3	16 (23,5)	8 (28,6)		16 (21,9)	8 (34,8)	
]3;5]	17 (25)	9 (32,1)		20 (27,4)	6 (26,1)	
]5;10]	8 (11,8)	3 (10,7)		10 (13,7)	1 (4,3)	
>10	27 (39,7)	8 (28,6)		27 (37)	8 (34,8)	
Mediana [AIQ]	5,4 [13,9]	4,9 [8,9]	0,238	5,1 [13,4]	5 [12,8]	0,467
DAS28 PCR			0,001			0,111
≤2,6	44 (64,7)	28 (100)		56 (76,7)	16 (69,6)	
]2,6;3,2]	10 (14,7)	0 (0)		7 (9,6)	3 (13)	
]3,2;5,1[12 (17,6)	0 (0)		10 (13,7)	2 (8,7)	
≥5,1	2 (3)	0 (0)*		0 (0)	2 (8,7)	
Mediana [AIQ]	2,3 [1,3]	1,6 [0,4]	0,000	1,9 [0,9]	2,1 [1]	0,207
DAS28 VS			0,000			0,186
≤2,6	29 (42,6)	23 (82,1)		41 (56,2)	11 (47,9)	
]2,6;3,2]	14 (20,6)	5 (17,9)		12 (16,4)	7 (30,4)	
]3,2;5,1[21 (30,9)	0 (0)		18 (24,7)	3 (13)	
≥5,1	4 (5,9)	0 (0)*		2 (2,7)	2 (8,7)	
Mediana [AIQ]	2,9 [1,5]	2,3 [0,6]	0,001	2,5 [1,3]	2,7 [0,8]	0,703
Dor						0,752
0				21 (28,7)	7 (30,4)	
1, 2 e 3	–	–	–	34 (46,6)	9 (39,2)	
4, 5 e 6				11 (15,1)	3 (13)	
7, 8, 9 e 10				7 (9,6)	4 (17,4)	
Mediana [AIQ]				2 [4]	2 [4]	0,967
Estudo GI - EDA						0,569
Fez	–	–	–	4 (5,5)	0 (0)	
Não fez				69 (94,5)	23 (100)	

Estudo CV - Cateterismo Fez Não Fez	-	-	-	2 (2,7) 71 (97,3)	1 (4,3) 22 (95,7)	0,565
Estudo CV - Internamento em Cardiologia Fez Não Fez	-	-	-	1 (1,4) 72 (98,6)	0 (0) 23 (100)	1

*zeros estruturais originados pela impossibilidade de observação na população de doentes com as duas características em causa

Com o objetivo de analisar os efeitos das variáveis associadas à dor, foi conduzida uma análise de regressão logística binária, considerando a variável independente não categorizada. Convém referir que, não sendo a amostra da dimensão recomendada, ou seja, superior a 100(10), os valores dos OR podem estar sobrestimados, neste caso, como se pode verificar na Tabela 25, em relação ao *score* DAS28 PCR. Ainda nesta tabela, pode observar-se que um aumento de uma unidade no *score* DAS28 VS aumenta 2,8 vezes a hipótese de um doente desenvolver dor ($p=0,002$).

Tabela 25 - Efeito das variáveis associadas à dor em doentes vivos com AR (n=96) seguidos na UR da ULS-CB

Variável	Dor (n=96, 100%)			
	Sim 68 (70,8) n (%)	Não 28 (29,2) n (%)	OR (95%IC)	p-value
DAS28 PCR			64,2 (7,7-535,4)	0,000
≤2,6	44 (64,7)	28 (100)		
]2,6;3,2]	10 (14,7)	0 (0)		
]3,2;5,1[12 (17,6)	0 (0)		
≥5,1	2 (3)	0 (0)*		
DAS28 VS			2,8 (1,5-5,3)	0,002
≤2,6	29 (42,6)	23 (82,1)		
]2,6;3,2]	14 (20,6)	5 (17,9)		
]3,2;5,1[21 (30,9)	0 (0)		
≥5,1	4 (5,9)	0 (0)*		

*zeros estruturais originados pela impossibilidade de observação na população de doentes com as duas características em causa

3.4 Caracterização da dor e do consumo de AINEs em doentes com EA seguidos na UR da ULS-CB

Com o intuito de caracterizar a dor e o consumo de AINEs em pacientes com EA seguidos na UR da ULS-CB, pretende-se averiguar se a probabilidade de um doente ter dor é igual à de não a ter e também se a probabilidade de um paciente consumir AINEs é igual à de não tomar estes fármacos.

Tendo em conta o teste Binomial exato, obteve-se um valor de prova para a amostra observada igual a 0,043 para o consumo de AINEs, o qual, para os níveis de significância usuais, levou a rejeitar a hipótese de que a probabilidade de consumir AINEs é igual à probabilidade de não os consumir.

Pelos resultados obtidos, concluiu-se que existem mais doentes que consomem AINEs do que os que não tomam estes medicamentos ($p=0,0215$). Por sua vez, a probabilidade de um doente ter dor é semelhante à de não a ter ($p=0,690$).

O teste exato de *Fisher* permitiu concluir que a dor está associada a duas das escalas de atividade da EA, nomeadamente a ASDAS PCR ($p=0,048$) e a ASDAS VS ($p=0,009$). Também permitiu concluir que, por outro lado, o consumo de AINEs apenas se associa ao *score* ASDAS VS ($p=0,000$).

A aplicação do Teste de *Mann-Whitney*, permitiu concluir, ao nível de significância de 5%, que:

- as medianas do índice BASDAI dos pacientes com e sem dor são significativamente diferentes ($p=0,000$), sendo o valor mediano do índice BASDAI dos doentes com dor superior ao dos que não a apresentam ($p=0,000$). As medianas do índice BASDAI também são significativamente diferentes entre os pacientes que consomem ou não AINEs ($p=0,003$), sendo o valor mediano do índice BASDAI dos doentes que tomam estes fármacos superior ao dos pacientes que não os consomem ($p=0,0015$).
- as medianas do *score* ASDAS PCR dos pacientes com e sem dor são significativamente diferentes ($p=0,000$), sendo o valor mediano do *score* ASDAS PCR dos doentes com dor superior ao dos que não a revelam ($p=0,000$). As medianas deste *score* também são significativamente diferentes entre os pacientes que consomem ou não AINEs ($p=0,011$), sendo o valor mediano do *score* ASDAS PCR dos pacientes que tomam estes fármacos superior ao dos doentes que não os consomem ($p=0,0055$).
- as medianas do *score* ASDAS VS dos pacientes com e sem dor são significativamente diferentes ($p=0,001$), sendo o valor mediano do *score* ASDAS VS dos doentes com dor superior ao dos que não a manifestam ($p=0,0005$). As medianas deste *score* também são significativamente diferentes entre os pacientes que consomem ou não AINEs ($p=0,000$), sendo o valor mediano do *score* ASDAS VS dos pacientes que tomam estes fármacos superior ao dos doentes que não os consomem ($p=0,000$).
- as medianas da dor dos pacientes que consomem ou não AINEs são significativamente diferentes ($p=0,007$), sendo o valor mediano da dor dos pacientes que tomam estes fármacos superior ao dos doentes que não os consomem ($p=0,0035$).

A Tabela 26 resume as características da dor e do consumo de AINEs em pacientes com EA seguidos na UR da ULS-CB, destacando-se a negrito os resultados estatisticamente significativos atrás referidos.

Tabela 26 - Características da dor e do consumo de AINEs em doentes com EA (n=25) seguidos na UR da ULS-CB

Variável	Dor (n=25, 100%)			Consumo de AINEs (n=25, 100%)		
	Sim 14 (56) n (%)	Não 11 (44) n (%)	p-value	Sim 18 (72) n (%)	Não 7 (28) n (%)	p-value
Sexo			1			1
Masculino	9 (64,3)	7 (63,6)		11 (61,1)	5 (71,4)	
Feminino	5 (35,7)	4 (36,4)		7 (38,9)	2 (28,6)	
Idade (anos)			0,325			0,757
≤40	1 (7,1)	4 (36,4)		4 (22,2)	1 (14,3)	
]40;50]	7 (50)	3 (27,2)		7 (38,9)	3 (42,8)	
]50;60]	4 (28,6)	2 (18,2)		5 (27,8)	1 (14,3)	
>60	2 (14,3)	2 (18,2)		2 (11,1)	2 (28,6)	
Mediana [AIQ]	49 [15]	42 [23]	0,323	46 [16]	49 [24]	0,645
Duração da EA (anos)			0,743			0,811
≤3	2 (14,3)	2 (18,2)		3 (16,7)	1 (14,3)	
]3;5]	5 (35,7)	4 (36,4)		6 (33,3)	3 (42,8)	
]5;10]	5 (35,7)	2 (18,2)		6 (33,3)	1 (14,3)	
>10	2 (14,3)	3 (27,2)		3 (16,7)	2 (28,6)	
Mediana [AIQ]	5 [6,5]	4,9 [10,8]	0,778	5,3 [6,5]	4,6 [10,8]	0,581
BASDAI			0,093			0,323
<4	8 (57,1)	11 (100)		12 (66,7)	7 (100)	
]4;8[4 (28,6)	0 (0)		4 (22,2)	0 (0)	
≥8	2 (14,3)	0 (0)*		2 (11,1)	0 (0)	
Mediana [AIQ]	3,3 [4,3]	0 [1,3]	0,000	2,9 [4,2]	0 [1,2]	0,003
ASDAS PCR			0,048			0,135
<1,3	2 (14,3)	8 (72,7)		5 (27,8)	5 (71,4)	
]1,3;2,1[4 (28,6)	2 (18,2)		4 (22,2)	2 (28,6)	
]2,1;3,5[5 (35,7)	1 (9,1)		6 (33,3)	0 (0)	
≥3,5	3 (21,4)	0 (0)*		3 (16,7)	0 (0)	
Mediana [AIQ]	2,3 [1,9]	0,9 [0,7]	0,000	2 [2]	1 [0,7]	0,011
ASDAS VS			0,009			0,000
<1,3	1 (7,1)	8 (72,7)		2 (11,1)	7 (100)	
]1,3;2,1[5 (35,7)	2 (18,2)		7 (38,9)	0 (0)	
]2,1;3,5[6 (42,9)	1 (9,1)		7 (38,9)	0 (0)	
≥3,5	2 (14,3)	0 (0)*		2 (11,1)	0 (0)	
Mediana [AIQ]	2,3 [1,7]	1 [0,6]	0,001	2 [1,7]	0,7 [0,3]	0,000
Dor						0,061
0				5 (27,8)	6 (85,7)	
1, 2 e 3	–	–	–	4 (22,2)	1 (14,3)	
4, 5 e 6				7 (38,9)	0 (0)	
7, 8, 9 e 10				2 (11,1)	0 (0)	
Mediana [AIQ]				3,5 [6]	0 [0]	0,007
Estudo GI - EDA						0,294
Fez	–	–	–	4 (22,2)	0 (0)	
Não fez				14 (77,8)	7 (100)	

*zeros estruturais originados pela impossibilidade de observação na população de doentes com as duas características em causa

Na Tabela 27 encontram-se os OR com os respetivos IC e o correspondente valor de prova, obtidos após aplicação da regressão logística binária. Pode observar-se que um aumento de uma unidade no score ASDAS VS aumenta 6,2 vezes a hipótese de um doente desenvolver dor ($p=0,021$). Tal como na AR, os valores dos OR podem estar sobrestimados, neste caso, em relação ao score ASDAS PCR.

Tabela 27 - Efeito das variáveis associadas à dor e ao consumo de AINEs em doentes com EA (n=25) seguidos na UR da ULS-CB

Variável	Dor (n=25, 100%)				Consumo de AINEs (n=25, 100%)			
	Sim 14 (56) n (%)	Não 11 (44) n (%)	OR (95%CI)	p-value	Sim 18 (72) n (%)	Não 7 (28) n (%)	OR (95%CI)	p-value
ASDAS PCR			20 (1,8-229,2)	0,016			–	–
<1,3	2 (14,3)	8 (72,7)			–	–		
[1,3;2,1[4 (28,6)	2 (18,2)						
[2,1;3,5[5 (35,7)	1 (9,1)						
≥3,5	3 (21,4)	0 (0)*						
ASDAS VS			6,2 (1,3-29,1)	0,021			–	0,058
<1,3	1 (7,1)	8 (72,7)			2 (11,1)	7 (100)		
[1,3;2,1[5 (35,7)	2 (18,2)			7 (38,9)	0 (0)		
[2,1;3,5[6 (42,9)	1 (9,1)			7 (38,9)	0 (0)		
≥3,5	2 (14,3)	0 (0)*			2 (11,1)	0 (0)		

*zeros estruturais originados pela impossibilidade de observar na população de doentes com as duas características em causa

4. Discussão

4.1 Sexo, Idade e Duração da AR e da EA

Relativamente aos 96 doentes vivos com AR inseridos no estudo, a maioria é do sexo feminino (80,2%) e tem idade superior a 60 anos (55,2%), sendo a média das idades igual a 64,2 anos, semelhante a um estudo húngaro, onde 88,1% dos doentes com AR são do sexo feminino e a média das idades é igual a 56,3 anos(11) e também idêntico ao estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*, no qual existe uma predominância feminina de 78% e uma média de idades igual a 55 anos.(12) Em contrapartida, o estudo de *E. Pathan et al. 2003* mostra ligeiras diferenças, visto que o maior número de pacientes pertence à quinta década de vida.(13)

No estudo em questão, a duração média da AR é de 10,1 anos e 36,5% dos doentes têm mais de 10 anos de duração da AR, semelhante ao estudo húngaro e ao de *E. Phantan et al. 2003*, nos quais a média da duração da AR corresponde a 12,5 anos(11) e a duração da doença é superior a 5 e 10 anos em 75% e 33% dos pacientes(13), respetivamente. Comparativamente ao estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*, cuja duração mediana da AR é de 3,7 anos(12), o estudo atual evidencia, de forma semelhante, que a duração mediana da AR é igual a 5 anos.

Por oposição à AR, no presente estudo, a maioria dos doentes com EA são do sexo masculino (64%) e mais jovens, com mediana das idades igual a 49 anos. Contudo, de modo semelhante à AR, a duração mediana da EA é de 4,92 anos.

Não existem estudos semelhantes sobre a EA que possam ser alvo de comparação, todavia, num estudo de grandes dimensões de *W. Tsai et al. 2015*, 55% dos doentes são mulheres, mais de 70% têm idade inferior a 55 anos e 42% têm duração da EA superior a 4 anos.(14)

4.2 Atividade e dor da AR e da EA

No que respeita à atividade da AR, as médias dos *scores* DAS28 PCR e DAS28 VS no presente estudo são, respetivamente, 2,3 e 2,7, pelo que a doença se encontra em remissão/atividade ligeira, diferente do que acontece com o estudo húngaro e com o estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*, nos quais as médias do *score* DAS28 são de 4,4(11) e 4(12), respetivamente, evidenciando uma atividade moderada da AR.

Quanto à dor, a maioria (74%=29,2%+44,8%) não a apresenta ou evidencia-a de forma ligeira, não existindo estudos com esta variável passíveis de comparação.

De modo semelhante à AR, a atividade e a dor da EA também parecem bem controladas, pois as medianas do índice BASDAI e dos *scores* ASDAS PCR e VS são, respetivamente, 1,6, 1,6 e 1,5 e a maioria dos doentes manifesta ausência de dor ou dor ligeira (64%=44%+20%).

4.3 Medicação da AR e da EA

No respeitante à última consulta dos pacientes com AR, a maioria toma AINEs (76%), IBPs (88,5%), corticosteróides (85,4%) e DMARDs em monoterapia (60,4%), sendo o naproxeno o AINE mais consumido. Comparativamente ao estudo húngaro, a maioria apenas toma AINEs (56,5%) e DMARDs em monoterapia (81,4%), sendo o meloxicam o AINE mais consumido.(11)

Na presente investigação, dos 73 doentes que consomem AINEs, 35 (47,9%) são *on-demand*, ou seja, praticamente metade dos doentes com AR não faz uso regular/contínuo dos AINEs, diferente do estudo húngaro, onde a amostra é considerada usuária crónica dos AINEs.(11)

No estudo em questão, 66 dos 73 doentes (90,4%) consomem IBPs concomitantemente e apenas 13 dos 73 doentes (17,8%) tomam inibidores seletivos da COX-2, representando uma pequena proporção das prescrições, tal como no estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*.(12) Por outro lado, no estudo húngaro, os doentes com AR consomem em maior percentagem inibidores seletivos da COX-2 pela sua presumível maior segurança a nível GI.(11)

De modo semelhante à AR, a maioria dos doentes com EA, na última consulta, também se encontra a consumir AINEs (72%), sendo desta vez, o diclofenac o fármaco mais utilizado. Neste contexto, dos 18 doentes que consomem AINEs, 11 (61,1%) são *on-demand*, ou seja, a maioria dos pacientes com EA faz uso não regular dos AINEs; nove (50%) tomam IBPs concomitantemente e apenas um (5,6%) consome inibidores seletivos da COX-2, representando uma pequena proporção das prescrições, tal como na AR.

4.4 Comorbilidades e estudo CV e GI da AR e da EA

Tendo em conta as comorbilidades que estão associadas com o perfil de risco dos doentes, a maioria dos pacientes com AR seguidos na UR da ULS-CB apresenta dislipidemia (77,1%) e HTA (51%). A HTA também é a comorbilidade mais comum no estudo de *E. Pathan et al. 2003*(13), enquanto no estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*, apenas 38% dos pacientes são hipertensos.(12)

Ao nível do estudo CV relacionado com o consumo de AINEs, apenas dois (2,7%) pacientes com AR foram submetidos a cateterismo cardíaco e somente um (1,4%) foi internado em Cardiologia, não tendo havido nenhum doente internado em Medicina Interna. Quanto ao estudo GI associado ao consumo de AINEs, nenhum doente foi internado em Gastrenterologia ou Cirurgia e apenas quatro (5,5%) pacientes com AR foram submetidos a EDA.

Relativamente aos 14 doentes falecidos com AR, nenhum morreu vítima de doença GI e apenas quatro doentes (28,6%) faleceram devido a patologia CV. As restantes causas de morte resultaram de insuficiência respiratória, neoplasias e outras que não foram conhecidas.

Nesta sequência, o uso de AINEs em pacientes com AR não parece estar associado a risco CV ou GI aumentado porque a maior parte dos doentes não toma AINEs de forma contínua nem em doses máximas e consome concomitantemente IBPs. O mesmo foi demonstrado no

estudo de *A. Grigoriou et al. 2016*, no qual a taxa de incidência anual de eventos CV é 1,2, mas é ainda mais baixa (0,77) nos doentes que consomem AINEs.(12)

Dos pacientes com EA, a maioria (60%) apresenta apenas dislipidemia como comorbidade e nenhum faleceu desde março de 2011 a abril de 2017.

Quanto ao estudo CV associado ao consumo de AINEs, nenhum doente com EA foi submetido a cateterismo cardíaco, nem internado em Cardiologia ou Medicina Interna. Por sua vez, relativamente ao estudo GI relacionado com a toma de AINEs, nenhum doente com EA foi internado em Gastrenterologia ou Cirurgia e apenas quatro (22,2%) pacientes foram submetidos a EDA.

Assim, o uso de AINEs em pacientes com EA não parece estar associado a risco CV ou GI aumentado, porque, tal como na AR, a maior parte dos doentes não toma AINEs de forma regular nem em doses máximas e consome concomitantemente IBPs, ressalvando a pequena dimensão da amostra. De forma semelhante, o estudo de grandes dimensões de *W. Tsai et al. 2015* mostrou que em pacientes com EA que utilizam AINEs regularmente não existe um risco significativo de doenças CV e, incrivelmente, quanto mais prolongada for a utilização, menor o risco.(14)

Neste contexto, o estudo de *W. Tsai et al. 2015* vai ainda mais longe, referindo que, tal como em todas as patologias inflamatórias (até porque as doenças auto-imunes/inflamatórias e as ateroscleróticas partilham mecanismos semelhantes de patogénese), a AR e a EA estão associadas, respetivamente, a um risco CV de 2 a 3 e de 1,3 a 2,2 vezes superior à população geral. No entanto, a utilização de AINEs consegue reduzir esse risco através dos seus efeitos anti-inflamatórios.(14)

4.5 Caracterização da dor e do consumo de AINEs na AR e na EA

Na UR da ULS-CB, no que respeita à AR, existem mais doentes com dor do que aqueles que a não têm ($p=0,000$) e a idade mediana dos pacientes com dor é inferior à dos que não a manifestam ($p=0,025$), ou seja, os doentes mais novos têm dor superior quando comparados aos pacientes mais velhos, provavelmente por terem um diagnóstico mais recente da AR que ainda não está tão bem controlada farmacologicamente ou porque, de certa forma, os pacientes mais velhos desenvolveram tolerância à dor.

A dor está associada a cada uma das escalas de atividade da AR, nomeadamente a DAS28 PCR ($p=0,001$) e a DAS28 VS ($p=0,000$), isto é, à medida que o *score* DAS28 cresce, a dor também aumenta. Portanto, de acordo com o expectável, os valores medianos dos *scores* DAS28 PCR e VS dos pacientes com dor são superiores aos dos doentes que a não têm ($p=0,000$ e $p=0,0005$, respetivamente).

Tendo em conta o supracitado, são mais os doentes que consomem AINEs do que os que não tomam estes medicamentos ($p=0,000$).

Em relação à EA, a probabilidade de um doente ter dor é semelhante à de não a ter ($p=0,690$), ao contrário da AR.

A dor está associada a duas das escalas de atividade da EA, nomeadamente a ASDAS PCR ($p=0,048$) e a ASDAS VS ($p=0,009$), ou seja, à medida que o *score* ASDAS cresce, a dor também aumenta, sendo os valores medianos do índice BASDAI e dos *scores* ASDAS PCR e VS superiores nos pacientes com dor comparativamente aos que não a manifestam ($p=0,000$, $p=0,000$ e $p=0,0005$, respetivamente).

Considerando o acima referido, existem mais doentes que consomem AINEs do que os que não tomam estes medicamentos ($p=0,0215$), de modo semelhante à AR, e o valor mediano da dor dos pacientes que tomam AINEs é superior ao dos pacientes que não os consomem ($p=0,0035$). Todavia, o consumo de AINEs apenas se associa ao *score* ASDAS VS ($p=0,000$), isto é, à medida que o *score* ASDAS VS cresce, o consumo de AINEs também aumenta, sendo os valores medianos do índice BASDAI e dos *scores* ASDAS PCR e VS superiores nos pacientes que tomam AINEs, quando comparados aos que não consomem estes fármacos ($p=0,0015$, $p=0,0055$ e $p=0,000$, respetivamente).

4.6 Vantagens e limitações do estudo

Até ao momento, toda a literatura existente aborda o alívio sintomático dos AINEs nas patologias inflamatórias (nomeadamente através da redução da dor) e os seus principais malefícios CV e GI, mas não existem estudos que quantifiquem/caracterizem a repercussão dos benefícios destes fármacos nas escalas de atividade das doenças reumáticas nem dos seus efeitos adversos na realização de determinados exames complementares e no internamento hospitalar especializado.

Neste contexto, para além desta investigação ser pioneira em Portugal, portanto inovadora, também mostra a realidade clínica atual dos pacientes com as patologias reumáticas em questão no território da UR da ULS-CB. Desta maneira, contribui para auxiliar os profissionais de saúde no controlo, seguimento e monitorização dos doentes, uma vez que podem ser feitas modificações/alterações das várias modalidades terapêuticas para se alcançarem os objetivos programados.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações dignas de destaque, tais como: a amostra de pacientes com AR e EA possui dimensões relativamente reduzidas, facto que pode ser explicado por existir apenas um reumatologista na UR da ULS-CB; todos os doentes são seguidos e medicados pelo mesmo especialista, ou seja, não se podem fazer comparações com doentes acompanhados por médicos e métodos diferentes; os dados foram recolhidos a partir dos processos individuais dos utentes e limitaram-se aos conteúdos disponíveis nestes recursos clínicos; as principais variáveis foram recolhidas num único e restrito momento temporal; a avaliação da dor pela EVA é subjetiva, pois depende exclusivamente da classificação atribuída pelo doente; os resultados obtidos possuem tempo válido limitado, pois a população seguida na UR da ULS-CB deixa de ter as características da atual, passado algum

tempo; por fim, salienta-se que as diferentes técnicas de inferência estatística utilizadas exigem que as amostras consideradas sejam amostras aleatórias simples e, tendo em conta que o método de amostragem utilizado não conduz a amostras deste tipo, os resultados obtidos podem apresentar erros que não se conseguem quantificar.

5. Conclusão

Na UR da ULS-CB, a maioria dos doentes com AR é do sexo feminino e com idade superior a 60 anos, ou seja, mais velhos do que os doentes com EA que são predominantemente do sexo masculino e de meia-idade, isto é, com idades compreendidas entre os 40 e os 50 anos. A duração da AR, atendendo aos anos de evolução da doença, também é superior à da EA.

Em relação à terapêutica, para além de fármacos controladores da doença, a maioria dos pacientes com AR e EA toma AINEs para obter algum alívio sintomático, sendo o naproxeno e o diclofenac os mais utilizados, respetivamente. No entanto, esse consumo não é feito de forma regular/contínua, nem com o recurso a doses máximas, mas sim *on-demand*, ou seja, os AINEs apenas são utilizados durante as crises álgicas, as quais aumentam quando a atividade da doença também aumenta.

Apesar do uso não regular de AINEs, ambas as patologias reumáticas mostram-se bem controladas, quer ao nível das escalas de atividade (que se encontram no patamar inferior na maioria dos doentes com AR e EA), quer ao nível da dor (que está ausente ou na categoria de dor ligeira na maior percentagem de pacientes com AR e EA).

Por outro lado, a respeito dos efeitos adversos, o uso de AINEs em pacientes com AR e EA não está associado a risco CV ou GI aumentado, uma vez que uma minoria dos doentes realizou uma avaliação destes sistemas - provavelmente, dever-se-á ao facto de os AINEs serem consumidos *on-demand*, em doses sub-máximas e em associação a proteção gástrica, na maior parte dos casos.

Deste modo, contrariamente aos mitos que estão constantemente a surgir, atualmente, a toma de AINEs é muito segura desde que se cumpram alguns requisitos, tais como: respeitar as normas posológicas, envolver os doentes na decisão terapêutica e escolher, em cada momento, as doses que os pacientes necessitam, através de uma monitorização regular e de uma ação imediata perante a ocorrência de efeitos adversos.⁽¹⁵⁾ Assim, pode concluir-se que os AINEs continuam a ser uma terapêutica auxiliar poderosa para aliviar os sintomas dos pacientes com AR e da EA e é importante compreender o seu perfil de eficácia e de segurança na prática clínica atual, devendo ser utilizados de forma racionalizada e personalizada, considerando os riscos e os benefícios a nível individual.

Nesta sequência, no futuro, poderão e dever-se-ão fazer estudos nesta área de conhecimento para uma análise mais pormenorizada ao nível de vários aspetos, como por exemplo: ser realizada uma investigação mais alargada, comparando a população de vários hospitais do interior do país (como Castelo Branco, Covilhã e Guarda), ou até incluir/associar esta análise aos grandes centros urbanos de Lisboa, Porto e Coimbra. Depois, com o objetivo de avaliar a evolução das doenças em questão a partir do diagnóstico, algumas das variáveis deste estudo (como a atividade da doença, a manifestação da dor e o tipo de medicação) poderão ser recolhidas e, posteriormente, comparadas em dois tempos distintos: o primeiro, à entrada na Unidade de Reumatologia e o seguinte, na última consulta de cada paciente.

6. Referências bibliográficas

1. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S2:1-10. doi: 10.1186/ar4174
2. George F. Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adulto: orientações para a utilização de inibidores da COX-2. Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2013 Fev. 9 p.
3. Kasper DL., Fauci AS., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., Loscalzo J., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015.
4. Lipton S., Deodhar A. The New ASAS Classification Criteria for Axial and Peripheral Spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumtol* [Internet]. 2012 [2017, Nov 12];7(6):675-82. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/562858_print
5. DAS-28 [Internet] [citado a 2017 Dez]. Disponível em: <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dascalculators.html>
6. EULAR response criteria [Internet] [citado a 2017 Dez]. Disponível em: <https://www.das-score.nl/das28/en/difference-between-the-das-and-das28/importance-of-das28-and-tight-control/eular-response-criteria.html>
7. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy LG., Whitelock H., Gaisford P., Calin A. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [Internet]. 2005 [citado a 2017 Dez]. Disponível em: <http://basdai.com/BASDAI.php>
8. Assessment of SpondyloArthritis International Society. ASDAS calculator [Internet] [citado a 2017 Dez]. Disponível em: <https://www.asas-group.org/education/clinical-instruments/asdas-calculator/>
9. Miguel, JP. A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. Portugal: Direção-Geral da Saúde. 2003 Jun. 4 p.
10. Newsom, J. Sample Size and Estimation Problems with Logistic Regression. [Internet]. 2016;0:1-3 [citado a 2018 Jan]. Disponível em: http://web.pdx.edu/~newsomj/cdaclass/ho_sample%20size.pdf
11. Inotai A., Mészáros A. Determinants of NSAID choice in rheumatoid arthritis - a drug utilization study. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* [Internet]. 2012 [citado

- em 2018 Jan];69(4):773-777. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876621>
12. Grigoriou A., Ibrahim F., Chaabo K., Scott DL., Steer S., Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology*. 2016;55(4):763-764. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev386>
13. Pathan E., Gaitonde S., Rajadhyaksha S., Sule A., Mittal G., Joshi VR. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2003 [citado em 2018 Jan];51(November):1045-1049. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260386>
14. Tsai WC., Ou TT., Yen JH., Wu CC., Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: A nationwide case-control study. *PLOS ONE*. 2015;10(5):1-13. doi: [10.1371/journal.pone.0126347](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126347)
15. Faustino, A. O mito dos AINES. *Sport Network - Medicina Desportiva*. 2018 Jan. 7:14-17

7. Anexos

7.1 Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB



Ofício: Adriana Maria Madeira e Silva

Assunto: Pedido de recolha de dados no âmbito de um estudo "Avaliação do consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante no controlo da dor – retrato de uma Unidade de Reumatologia"

Requerente: Adriana Maria Madeira – Aluna do Mestrado integrado em Medicina da UBI

Título: Pedido de autorização para realização de um estudo "Avaliação do consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante no controlo da dor – retrato de uma Unidade de Reumatologia", em doentes com esta patologia referida e diagnosticada desde 01 de Março de 2011 a 30 de Abril de 2017, tendo como objectivo avaliar o consumo de anti-inflamatórios não esteróides, assim como a taxa de complicações gastrointestinais e eventos cardiovasculares relacionados com a toma destes medicamentos.

Orientador do Estudo: Dr. Pedro Abreu

População do estudo: doentes da consulta de Reumatologia da ULSCB (HAL)

Data do pedido: Ofício datado no HAL de 02 de Junho de 2017

A Comissão de Ética da ULSCB, tomou conhecimento da deliberação do Conselho de Administração.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 22 de Setembro de 2017

A Comissão de Ética

7.2 Autorização do Conselho de Administração da ULS-CB

Pedido de autorização para realização de estudo científico - "Avaliação do consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Caixa de entrada x



 **Secretariado CA** <secretariado@ulscb.min-saude.pt>
para mim, Pedro

11/08



Exma. Senhora
Dra. Adriana Maria madeira e Silva
Aluna do Curso de Mestrado em Medicina
FCS - UBI

No seguimento do pedido formulado por V. Exa., para realização do estudo científico supracitado, informo que o Conselho de Administração deliberou autorizar a realização do mesmo.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente do Conselho de Administração da ULSCB, EPE
António Vieira Pires



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Unidade Local de Saúde
Castelo Branco, EPE