

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



**Caracterização clínica e laboratorial de uma
coorte de doentes com Artrite Reumatóide**

Lúcia Isabel Figueira dos Reis

Dissertação de Mestrado em Medicina

Junho, 2009

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



Caracterização clínica e laboratorial de uma coorte de doentes com Artrite Reumatóide

Lúcia Isabel Figueira dos Reis

Orientador: Dra. Margarida Oliveira

Co-orientador: Dra. Anabela Almeida

Dissertação de Mestrado em Medicina

Junho, 2009

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob orientação científica da Doutora Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira, Docente da Faculdade de Ciências da Saúde e Directora do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira.

Aos meus pais, tudo o que fizer por vós será sempre insuficiente.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Margarida Oliveira pelo entusiasmo revelado nesta área e pela orientação na elaboração desta dissertação.

À minha co-orientadora, Dra. Anabela Almeida pela colaboração na análise estatística e estruturação da minha dissertação.

À minha família, à Liliana, à Alice e à Teresa pelo apoio transmitido na realização deste trabalho. Por me acompanharem, e pelo incentivo nos momentos mais difíceis deste percurso.

Ao Luís, por lutar comigo, pela capacidade de escuta e compreensão demonstrada.

À Universidade da Beira Interior, especialmente à Faculdade de Ciências da Saúde pela qualificada formação académica oferecida.

À Dra. Rosa Saraiva, pelos conselhos e auxílio na aquisição bibliográfica.

Aos administrativos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, Célia, Mara, Mónica e Dra. Isabel Torrão, pela colaboração prestada.

ÍNDICE:

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	viii
I. Tabelas.....	viii
II. Figuras.....	ix
III. Quadros.....	ix
IV. Gráficos.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii
INTRODUÇÃO.....	1
1. Aspectos clínicos da Artrite Reumatóide.....	1
2. Actividade e severidade da doença.....	5
3. Objectivos.....	9
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS.....	13
1. Caracterização da amostra.....	13
2. Análise inferencial.....	17
2.1) Análise da relação entre o FR e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28.....	18
2.2) Análise da relação entre o Anti-CCP e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28.....	20
2.3) Análise da relação entre os marcadores de inflamação e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28.....	21

2.4) Análise da relação entre o número de anos de evolução da doença e a presença de erosões ósseas, manifestações sistêmicas e DAS28.....	22
DISCUSSÃO.....	24
1 - Caracterização da amostra.....	24
2 - Análise inferencial.....	29
CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO I.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	Anticorpo Anti-péptido Citrulinado Cíclico
Anti-TNF	Anticorpo monoclonal Anti-Factor de Necrose Tumoral
ANAs	Anticorpos Anti-nucleares
AR	Artrite Reumatóide
ARA	American Rheumatism Association
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Disease-Modifying antirheumatic drug
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
FR	Factor Reumatóide
IFPs	Interfalângicas proximais (articulações)
IL	Interleucina
MCFs	Metacarpofalângicas (articulações)
MEA	Manifestações extra-articulares
MTFs	Metatarsofalângicas (articulações)
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C-Reactiva
SAM	Sistema de Apoio ao Médico ®
SIFP	Sinais imagiológicos sugestivos de fibrose pulmonar
SLZ	Sulfassalazina
SS	Síndrome de Sjögren

STC	Síndrome do Túnel Cárpico
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral-alfa
TTs	Tibiotársicas
VS	Velocidade de Sedimentação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

I. TABELAS:

Tabela1. Critérios de classificação do ACR para a AR modificados em 1987: (Classificação em formato tradicional).	2
Tabela2. Distribuição dos doentes com AR por idade e por sexo.	13
Tabela 3. Prevalência dos critérios ACR na amostra estudada.	15
Tabela 4. Prevalência das manifestações extra-articulares na amostra estudada. ..	16
Tabela 5. Prevalência da positividade do anticorpo Anti-CCP.	16
Tabela 6. Relação entre o anticorpo FR detectado pelo RA teste e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	18
Tabela 7. Relação entre o anticorpo FR detectado pelo teste Waaler-Rose e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	19
Tabela 8. Relação entre o anticorpo Anti-CCP e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	20
Tabela 9. Relação entre a elevação da PCR e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	21
Tabela 10. Relação entre a elevação da VS e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	22
Tabela 11. Relação entre o número de anos de evolução da doença e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.	23

II. FIGURAS:

Figura 1. Critérios de classificação do ACR para a AR modificados em 1987: (Classificação em formato de árvore).	3
--	---

III. QUADROS:

Quadro1. Manifestações extra-articulares da AR.	5
---	---

IV. GRÁFICOS:

Gráfico1. Anos de evolução da AR na amostra estudada.	14
Gráfico 2. Nível de actividade da AR calculado pelo índice DAS28.	17

RESUMO

“Caracterização clínica e laboratorial de uma coorte de doentes com Artrite Reumatóide”

Objectivo: Caracterizar, do ponto de vista clínico e laboratorial, uma coorte de doentes com Artrite Reumatóide e correlacionar a presença de factores de mau prognóstico com a evolução da doença nesta amostra.

Metodologia: Neste estudo observacional retrospectivo, foram analisados os processos clínicos de uma amostra de doentes seguidos no Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira com o diagnóstico de AR, de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, modificados em 1987. A selecção desta coorte foi feita, tendo como base, o registo do código GDH - 7140 no sistema informático *Sistema de Apoio ao Médico*®, à data do estudo. Posteriormente procedeu-se à análise da relação entre os parâmetros investigados através do programa informático SPSS, versão 17.0.

Resultados: Foram incluídos no estudo 39 doentes com o diagnóstico de Artrite Reumatóide, dos quais 27 eram mulheres (69,2%) e 12 eram homens (30,8%). A idade dos doentes variou entre os 30 e 81 anos (média de 59,64 e desvio-padrão de 12,98 anos). O RA teste foi positivo em 25 doentes (64,1%) e o teste Waaler-Rose em 20 (51,3%). Dezanove doentes (48,7%) apresentaram um nível de actividade da doença moderado determinado pelo *Disease Activity Score* 28 (41,0%). Sete dos doentes pertencentes à amostra estavam em remissão (17,9%). O nível de actividade baixo e alto foi encontrado em percentagens iguais de doentes (20,5%). As manifestações extra-articulares mais frequentes foram a fadiga (59%), a queratoconjuntivite seca (43,6%), sinais imagiológicos sugestivos de fibrose pulmonar (38,5%) e a anemia (35,9%).

Na análise da relação entre as variáveis, o número de anos de evolução da doença associou-se com forte significância estatística ao desenvolvimento de erosões, ao contrário do Factor Reumatóide, Anticorpo Anti-péptido citrulinado cíclico e marcadores de inflamação, que não mostraram relação estatisticamente significativa.

O nível de actividade da doença determinado pelo *Disease Activity Score 28* apenas se associou ao valor da Proteína C-Reactiva.

Conclusão: Neste estudo, o número de anos de evolução da doença foi o principal determinante do dano estrutural. Este dado vem sublinhar a importância do diagnóstico e referenciação precoces dos doentes na AR.

Dos vários factores de mau prognóstico citados na literatura e investigados nesta coorte, só o valor da Proteína C-reactiva se associou ao grau de actividade da doença.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide, factores de mau prognóstico, dano estrutural, actividade da doença.

ABSTRACT

“Clinical and laboratorial characterization of a Rheumatoid Arthritis patients’ cohort”

Objective: To characterize, of the clinical and laboratorial point of view, a Rheumatoid Arthritis patients’ cohort and to assess the effects of adverse prognostic factors in the evolution of the disease in this sample.

Methods: In this retrospective observacional study, the clinical processes of a patients’ sample, with the Rheumatoid Arthritis diagnosis, according to ACR classification criteria, modified in 1987, followed in the Rheumatology Service of the Centro Hospitalar da Cova da Beira, were consulted. This cohort’s selection was made, based on registry of the GDH code - 7140 in the informatic system *Sistema de Apoio ao Médico*®, at the moment of the study. Later it was proceeded the analysis of the relation between the investigated parameters through the informatic program SPSS, version 17.0.

Results: Thirty nine patients with the Rheumatoid Arthritis diagnosis were included in this study, of whom 27 were women (69.2%) and 12 were men (30.8%). The patients’ age varied between 30 and 81 years (median age of 59,64 and standard deviation of 12, 98 years). RA test was positive in 25 patients (64.1%) and Waaler-Rose test in 20 (53.1%). Nineteen patients (51.3%) were Anti-cyclic citrullinated peptide positive and 13 were negative (33.3%). The majority of the patients presented a moderate disease activity level determined with *Disease Activity Score* 28 (41.0%). Seven patients were in remission (17.9%). High and low activity levels were found in equal percentages of patients (20.5%). The most frequent extra-articular manifestations found were fatigue (59%), keratoconjunctivitis sicca (43.6%), imagiologic signs suggestive of pulmonary fibrosis (38.5%) and anemia (35.9%).

Conclusion: In this study, the number of years of the disease evolution was main the predictor of the structural damage. These data come to highlight the

importance of the precocious diagnosis and referencing of the Rheumatoid Arthritis patients

Among the several adverse prognostic factors cited in the literature and investigated in this coorte, the value of the C-reactive protein was the only associated with the disease activity level.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis, adverse prognostic factors, structural damage, disease activity level.

INTRODUÇÃO

1 - Aspectos clínicos da Artrite Reumatóide:

A Artrite Reumatóide (AR) é o paradigma das doenças auto-imunes. Como causa mais comum de poliartrite crónica, frequentemente conduz a um envolvimento articular grave, que determina dano estrutural, perda da função e limitações nas tarefas diárias dos pacientes⁽¹⁾. Além disso, os custos directos e indirectos associados à doença, nomeadamente a perda de capacidade laboral e redução de produtividade têm consequências sócio-económicas major para o paciente e impacto económico importante na sua família e na sociedade^(2, 3). A incidência anual da doença é estimada em 0,2 casos por 1000 homens e 0,4 por 1000 mulheres. Em relação à prevalência, esta é aproximadamente similar em todo o mundo, atingindo cerca de 0,5 a 1% da população adulta^(4, 5).

A etiologia desta doença é desconhecida, contudo, existe cada vez maior evidência de que a AR se desenvolve em 3 fases: um período assintomático de risco genético, uma fase pré-clínica em que os anticorpos associados à AR podem ser detectados, e uma fase clínica de sinais e sintomas de artrite inflamatória⁽⁶⁾.

O diagnóstico desta doença é feito com base nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) modificados em 1987. O paciente será classificado como tendo AR se preencher quatro dos sete critérios apresentados na tabela 1 ou a classificação em formato de árvore (figura 1). Estes critérios de classificação são particularmente úteis em distinguir a AR estabelecida e activa de

outras artropatias inflamatórias, apresentando uma sensibilidade de 77-95% e especificidade de 85-98%. No entanto, a sua performance no diagnóstico da AR precoce é fraca ⁽⁴⁾.

Tabela 1. Critérios de classificação do ACR para a AR modificados em 1987: (Classificação em formato tradicional).

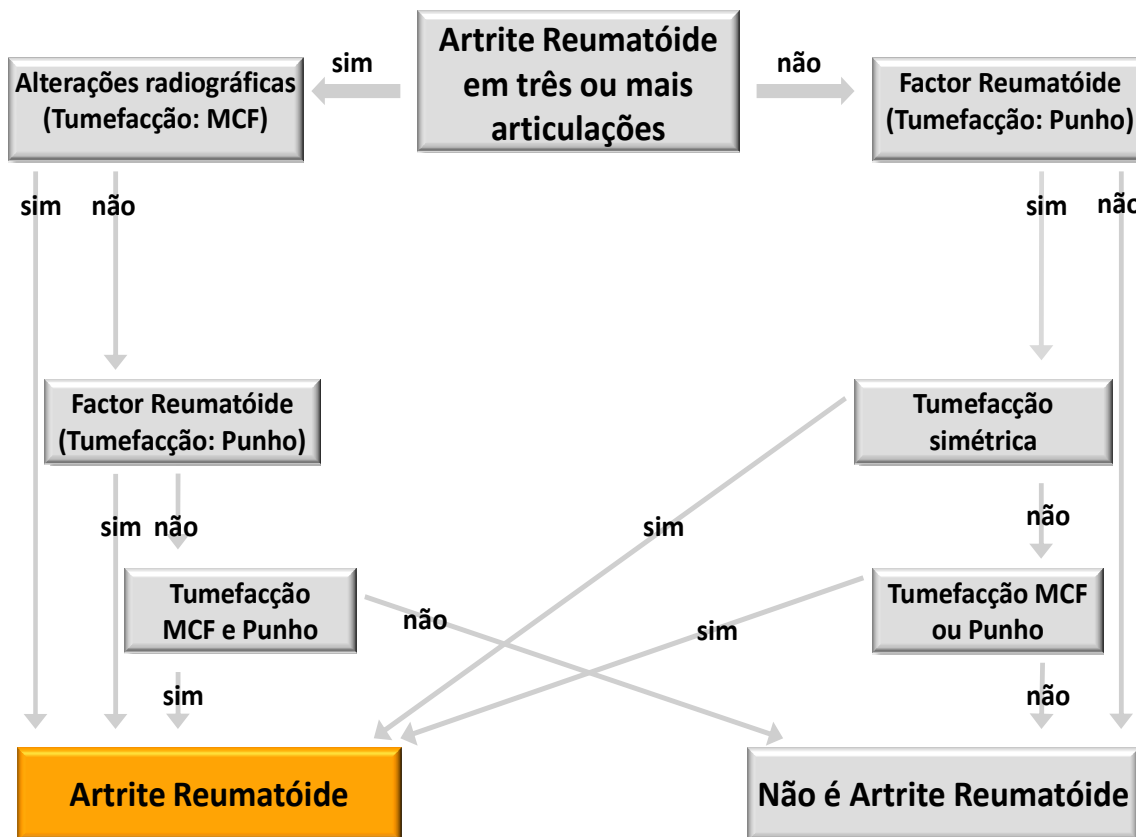
Critérios ACR 1987 (Formato tradicional)

1. Rigidez matinal	Rigidez matinal articular com duração de pelo menos 1 hora antes do alívio máximo.
2. Artrite em 3 ou mais áreas articulares (*)	Tumefacção de tecidos moles ou derrame articular (não tumefacção óssea), observados por um médico e presentes simultaneamente por pelo menos 6 semanas.
3. Artrite das articulações das mãos	Tumefacção do punho, metacarpofalângicas (MCFs) ou interfalângicas (IFPs) por pelo menos 6 semanas
4. Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (*) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral das MCFs, IFPs ou metatarsofalângicas (MTFs) é aceitável como critério, mesmo sem absoluta simetria) por pelo menos 6 semanas.
5. Nódulos Reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre as proeminências ósseas, superfícies de extensão das articulações ou áreas justarticulares, observados pelo médico.
6. Factor Reumatóide	Detectado por um método que não seja positivo em mais de 5% dos controlos.
7. Alterações radiográficas	Erosões ou osteopenia periarticular inequívoca na vizinhança de articulações clinicamente afectadas (a presença apenas de alterações típicas de artrose não constitui critério).

*Áreas articulares possíveis: MCFs, IFPs, punho, cotovelo, joelho, tibiotársicas (TTs) e MTFs, à direita e à esquerda.

Adaptado de: Holchberg (2008) ⁽⁴⁾

Figura 1. Critérios de classificação do ACR para a AR modificados em 1987: (Classificação em formato de árvore).



Adaptado de: Holchberg (2008) ⁽⁴⁾

Sintomas constitucionais, como a fadiga e perda ponderal, podem ocorrer precocemente no curso da doença e podem predominar, ofuscando, numa fase inicial, as manifestações articulares ⁽⁴⁾. O processo inflamatório pode, com frequência, estender-se para além das articulações, tendões e estruturas sinoviais, conduzindo ao aparecimento de manifestações extra-articulares (MEA). Estas manifestações sistémicas ocorrem igualmente em homens e mulheres e podem surgir em qualquer idade.

Alterações laboratoriais que acompanham o envolvimento sistémico incluem a elevação da Velocidade de Sedimentação (VS), anemia, trombocitose e elevação de reagentes de fase aguda, como a Proteína C-reactiva (PCR) e o fibrinogénio. Um maior nível de actividade da doença e a elevação persistente dos marcadores inflamatórios estão associados a amiloidose tecidual e dano orgânico ⁽⁴⁾.

A AR é uma doença heterogénea, uma vez que pacientes que preenchem os critérios de classificação do ACR podem ter uma evolução clínica auto-limitada ou uma doença severa e progressiva ⁽⁴⁾.

Do ponto de vista prognóstico, são referidos pelas recomendações da EULAR - *European League Against Rheumatism* para a abordagem da artrite precoce, alguns factores que se associam a uma pior evolução, tais como: número de articulações dolorosas e tumefactas, valor da VS e PCR, título do Factor Reumatóide (FR) e do Anticorpo Anti-péptido Citrulinado Cíclico (Anti-CCP) e evidência radiográfica de erosões ⁽⁷⁾. Outros factores preditores de mau prognóstico incluem tabagismo e baixo nível sócio-económico ⁽⁸⁾.

Num trabalho de Turesson et al, o aparecimento de MEA severas ocorreu principalmente em doentes com alto título de FR, em particular FR-IgA, Anticorpos Antinucleares (ANAs) positivos, hábitos tabágicos, HLA-DR4 e Epitope partilhado ⁽⁹⁾.

De acordo com vários autores, as MEA são comuns, afectando até 40% dos doentes em algum momento da evolução da doença ⁽⁴⁾, e podem mesmo ser a principal evidência da sua actividade e a maior causa de morbilidade da mesma ⁽¹⁰⁾. Além disso, têm forte implicação no prognóstico vital, representando um predictor major da mortalidade na AR ^(9, 11). Pacientes com AR e com MEA apresentam risco de mortalidade 5 vezes superior àqueles que tendo AR não apresentam MEA ⁽⁴⁾, sendo

particularmente elevado o risco de morte prematura por doença cardiovascular. A sobrevivência nos pacientes com AR sem MEA é comparável à da população geral ⁽⁴⁾.

Quadro 1. Manifestações extra-articulares da AR.

Manifestações extra-articulares da AR:

✓ Nódulos Reumatóides	✓ Atrofia muscular/Fadiga
✓ Síndrome de Felty	✓ Vasculite
✓ Nódulos pulmonares	✓ Fenómeno de Raynaud
✓ Fibrose pulmonar	✓ Nefropatia
✓ Serosite/Pericardite/Pleurite/Derrame pleural	✓ Amiloidose secundária
✓ Queratoconjuntivite seca	✓ Linfadenopatias secundárias
✓ Síndrome de Sjögren (SS) secundária	✓ Anemia
✓ Subluxação C1-C2	✓ Trombocitose
✓ Neuropatia periférica	✓ Elevação dos marcadores de inflamação

2 - Actividade e severidade da doença:

A actividade da doença, como repercussão clínica de um processo patológico - a inflamação - que acomete vários órgãos, sobretudo as articulações, reflecte-se nas queixas do doente, nos achados do exame físico, nas alterações laboratoriais e na

limitação funcional⁽¹²⁾. Este conceito deve ser diferenciado do conceito de severidade da doença, pois este último engloba não só variáveis associadas à actividade, mas também tem em consideração o tipo de resposta ao tratamento e a capacidade de causar dano⁽¹³⁾.

Dada a heterogeneidade da apresentação clínica da AR, nenhum parâmetro isolado, seja ele objectivo ou subjectivo, é capaz de medir com fidedignidade a actividade da doença num determinado momento^(14, 15, 16). Contudo, actualmente, alguns parâmetros são apontados como indicadores do nível de actividade da AR: avaliação global da actividade da doença pelo doente e pelo médico, por escala visual analógica (EVA), avaliação da limitação funcional⁽¹⁷⁾, marcadores de inflamação^(18, 19, 20, 21), positividade e título alto do FR^(22, 23) e do Anti-CCP^(24, 25, 26).

Avaliação da actividade global da doença: Uma vez que a actividade inflamatória não pode ser medida através de uma única variável isolada^(14, 15, 16), foi desenvolvido o *Disease Activity Score 28* (DAS28). Trata-se de um índice clínico da actividade da AR que combina informação relativa à contagem das articulações dolorosas (0 a 28), das articulações tumefactas (0 a 28), marcadores de inflamação (VS ou PCR) e avaliação global da doença referida pelo doente, através de uma EVA graduada de 0 a 100 mm. Esta informação é convertida numa medida contínua que reflecte o grau da inflamação subjacente (0 a 9,4)⁽¹⁵⁾. Este índice de actividade da doença apresenta vantagens importantes: é mais válido que qualquer medição isolada; tem uma escala contínua com distribuição gaussiana, os seus valores são clinicamente interpretáveis e é sensível na determinação de pequenas alterações da actividade⁽¹⁵⁾. Além disso, o DAS28 também reflecte o nível da actividade da AR segundo a avaliação do doente⁽¹⁵⁾. O nível de actividade pode ser interpretado como baixo ($DAS28 \leq 3.2$), moderado ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$) ou alto ($DAS28 > 5.1$). Um $DAS28 < 2.6$ corresponde

ao estado de remissão, de acordo com os critérios da American Rheumatism Association (ARA) ^(15, 27).

Marcadores de inflamação: O processo inflamatório conduz a alterações na produção hepática e na concentração das proteínas de fase aguda ⁽¹⁸⁾.

Os níveis da PCR sobem rapidamente na presença de estímulo inflamatório, pelo que esta é considerada uma das medidas mais acuradas da resposta de fase aguda ⁽¹²⁾. Na AR, a PCR é um biomarcador conveniente e objectivo da actividade da doença, pois correlaciona-se fortemente, segundo diversos estudos, com alterações na inflamação/actividade da doença, limitação funcional e progressão de dano radiológico ^(18, 19, 28). Além disso, a PCR foi considerada um determinante independente da disfunção microvascular em doentes com AR ⁽²¹⁾.

De forma semelhante à PCR, estudos já demonstraram correlação significativa entre a elevação da VS e maior progressão radiológica da doença, contudo a combinação deste biomarcador com a PCR não confere quaisquer vantagens na correlação com a progressão radiológica ^(19, 28).

Factor Reumatóide: Até ao momento, o diagnóstico serológico da AR tem-se fundamentado na detecção do FR, tanto que este faz parte dos critérios de classificação do ACR ^(28, 29).

Este anticorpo pode ser detectado em 60-80% dos doentes ^(4, 22), contudo a sua especificidade é limitada, pois também pode estar presente noutros processos patológicos, nomeadamente doenças do tecido conjuntivo, infecções crónicas, doenças malignas e até em 3-5% dos indivíduos aparentemente saudáveis, especialmente os mais idosos ^(22, 24, 30).

O FR é um predictor importante do prognóstico na AR. Está associado a maior actividade e severidade da doença, ao desenvolvimento de erosões e aparecimento de MEA, nomeadamente nódulos reumatóides e vasculite ^(4, 22). Além disso, num estudo de Gonzalez et al sugere-se impacto significativo da positividade do FR na mortalidade dos doentes com AR por causa específica, cardiovascular e respiratória ⁽²³⁾.

Nas últimas décadas, limitações relativas à sua utilização, como a baixa especificidade e pouca sensibilidade nos primeiros anos de doença, têm motivado a pesquisa de novos testes diagnósticos e novos marcadores prognósticos para a doença ⁽²⁸⁾.

Anticorpo Anti-péptido Citrulinado Cíclico: Está actualmente estabelecido que o Anti-CCP é o marcador serológico mais específico na AR ^(4, 24, 26), apresentando maior especificidade que o FR (90-98% vs 68-81%, respectivamente) ⁽²⁹⁾. Além disso, este anticorpo é detectado na AR mais precocemente ^(5, 28) e inclusivé pode preceder a instalação da doença em vários anos ^(4, 24, 25, 28). No curso inicial da doença raramente estão cumpridos os critérios de classificação do ACR ^(4, 5, 24), assim, não só, mas particularmente nesta fase, o Anti-CCP representa um indicador mais fiável da presença de AR ⁽⁵⁾. Infelizmente, a sua sensibilidade é baixa no início da doença (40-55%) ⁽⁴⁾. Ainda assim, numa população de doentes com AR inicial referenciada a um serviço de Reumatologia, o valor preditivo deste teste foi maior ou igual a 93% ^(31, 32).

Desta forma, o Anti-CCP é talvez o marcador serológico mais útil na AR. A sua determinação é muito útil porque permite fazer o diagnóstico da doença, ou confirmá-lo num contexto clínico de uma artrite precoce, e porque tem reconhecido valor prognóstico ⁽⁴⁾. Este dado é apoiado pela maior prevalência de Anti-CCP em pacientes com doença activa e dano articular severo ⁽²⁸⁾, independentemente da positividade do FR ⁽²⁵⁾.

Inanc et al refere que mais de 60% dos doentes com doença erosiva têm Anti-CCP positivo ⁽²⁹⁾. Com base nestes dados, pode ser assumido que a detecção precoce do Anti-CCP permite uma monitorização da actividade da AR ⁽²⁸⁾ e optimização da intervenção clínica ⁽⁴⁾.

Num estudo realizado por Papadopoulos et al, com o objectivo de investigar a associação entre a presença e título do Anti-CCP com as manifestações clínicas e actividade da doença, verificou-se que os doentes com Anti-CCP positivo apresentaram contagens de articulações dolorosas e tumefactas maiores e nível mais alto de actividade da doença expresso pelo DAS28 ⁽²⁶⁾.

3 - Objectivos:

✓ Caracterizar clinica e laboratorialmente uma coorte de doentes com AR seguidos no Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB).

✓ Identificar factores de mau prognóstico com vista a determinar se:

1. Existe relação entre o FR e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

2. Existe relação entre o Anti-CCP e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

3. Existe relação entre o valor dos marcadores de inflamação e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS 28.

4. Existe relação entre o número de anos de evolução da doença e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, que visa caracterizar do ponto de vista clínico e laboratorial uma coorte de doentes com AR e relacionar a presença de factores de mau prognóstico com a evolução da doença.

O projecto de pesquisa foi apresentado à Comissão de Ética do CHCB que emitiu parecer favorável à sua realização.

Foi estudada uma amostra de doentes seguidos no Serviço de Reumatologia, com o diagnóstico de AR de acordo com os critérios de classificação do ACR modificados em 1987, segundo registo no sistema informático SAM - *Sistema de Apoio ao Médico*® do código GDH – 7140, correspondente ao referido diagnóstico, à data do estudo.

Procedeu-se à elaboração do questionário (anexo I) que inclui dados sócio-demográficos, clínicos e laboratoriais dos doentes em estudo.

Efectuou-se a consulta dos respectivos processos clínicos.

Com vista à análise estatística dos dados obtidos, foi utilizado o programa informático SPSS Statistics, versão 17.0. A relação entre as variáveis foi testada através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman ou Pearson.

A significância estatística das relações em estudo é descrita pelo p value com intervalo de confiança de 95%. Um p value < 0,05 foi considerado significativo.

Na apresentação dos resultados efectuou-se a codificação das variáveis conforme se segue:

As variáveis idade dos doentes e anos de evolução da doença foram divididas de acordo com a divisão efectuada no estudo de Sakini et al ⁽³³⁾.

Idade dos doentes:

- ✓ 30 aos 39 anos de idade;
- ✓ 40 aos 49 anos de idade;
- ✓ 50 aos 59 anos de idade;
- ✓ 60 aos 69 anos de idade;
- ✓ ≥ 70 anos de idade.

Anos de evolução da doença:

- ✓ 1 a 4 anos de evolução da doença;
- ✓ 5 a 9 anos de evolução da doença;
- ✓ 10 a 19 anos de evolução da doença;
- ✓ ≥ 20 anos de evolução da doença.

A divisão do nível de actividade da doença determinado pelo DAS28 baseou-se no definido pela EULAR:

Nível de actividade da doença:

- ✓ Remissão, se $DAS28 < 2,6$;
- ✓ Baixa actividade, se $DAS28 \leq 3,2$;
- ✓ Moderada actividade, se $3,2 < DAS28 \leq 5,1$;
- ✓ Alta actividade, se $DAS28 > 5,1$.

O tipo de terapia realizada pelo doente foi dividido nas categorias que se seguem:

Tipo de terapia:

- ✓ Monoterapia - 1 imunomodulador;
- ✓ Terapia combinada - associação de 2 imunomoduladores;
- ✓ Terapia tripla - associação de 3 imunomoduladores;
- ✓ Terapia biológica - associação do imunomodulador com um anticorpo monoclonal Anti-Factor de Necrose Tumoral (Anti-TNF).

RESULTADOS

1 - Caracterização da amostra:

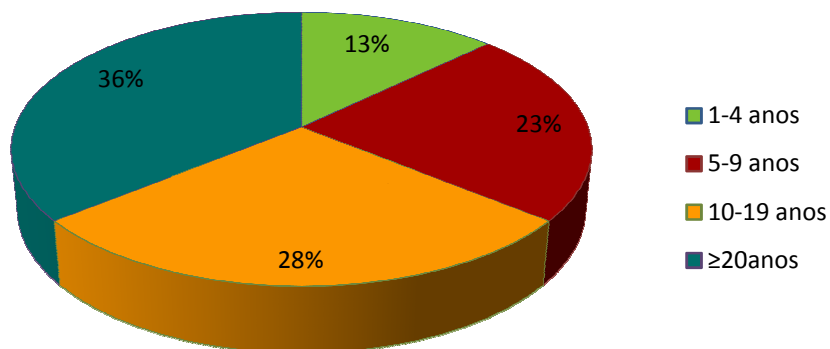
Foram incluídos no estudo 39 doentes com o diagnóstico de AR, dos quais 27 eram mulheres (69,2%) e 12 eram homens (30,8%). A idade dos doentes variou entre os 30 e 81 anos (média de 59,64 e desvio-padrão de 12,98 anos).

Tabela 2. Distribuição dos doentes com AR por idade e por sexo.

	n	Percentagem
30 - 39 anos	2	5,13%
40 - 49 anos	7	17,95%
50 - 59 anos	10	25,64%
60 - 69 anos	11	28,21%
≥70 anos	9	23,08%
Sexo feminino	27	69,2%
Sexo masculino	12	30,8%

O tempo médio de evolução da doença foi de $15,72 \pm 10,99$ anos (1-42 anos). Dos doentes estudados, 78.8% referiram instalação progressiva da doença, os restantes 21.2% referiram início súbito dos sintomas.

Gráfico 1. Anos de evolução da AR na amostra estudada.



Quanto aos critérios de classificação do ACR, 76,9% dos doentes referiram rigidez articular matinal com duração de pelo menos 1 hora antes do alívio máximo em algum momento do curso da sua doença. O segundo e quarto critérios ACR verificaram-se em 92,3% dos doentes estudados. A totalidade dos pacientes apresentou simetria do envolvimento articular. Os nódulos reumatóides estavam presentes 10,3% dos doentes da amostra. O RA teste foi positivo em 25 doentes (64,1%) e o teste Waaler-Rose em 20 (53,1%). Não foi possível conhecer a positividade do FR detectado pelo RA teste e pelo teste Waaler-Rose em 1 e 2 doentes, respectivamente. O 7º critério ACR, definido pela presença de erosões ósseas/osteopenia periarticular inequívoca na vizinhança de articulações clinicamente afectadas, verificou-se em 31 doentes (79,5%). Este sinal foi definido pela presença de erosões evidentes na radiografia das mãos e dos pés.

Tabela 3. Prevalência dos critérios ACR na amostra estudada.

	n	Percentagem
1. Rigidez matinal	30	76,9%
2. Artrite em 3 ou mais áreas (*)	36	92,3%
3. Artrite das articulações das mãos	39	100%
4. Artrite simétrica	36	92,3%
5. Nódulos Reumatóides	4	10,3%
6. Factor Reumatóide		
6.1. RA teste	25	64,1%
6.2. Waaler-Rose	20	51,3%
7. Alterações radiográficas	31	79,5%

*Áreas articulares possíveis: MCFs, IFPs, punho, cotovelo, joelho, TTs e MTFs, à direita e à esquerda.

Marcadores de inflamação:

Quanto aos marcadores de inflamação, o nível da PCR nos doentes estudados variou entre 0 a 6,61mg/dL (média de 1,41 e desvio padrão de 1,37mg/dL). O valor mínimo da VS variou entre 5 e 83mm/1ªhora (média de 24,71 e desvio padrão de 18,95mm/1ªhora).

Manifestações extra-articulares:

As MEA mais frequentes foram a fadiga, presente em 23 doentes (59%), a queratoconjuntivite seca, em 17 doentes (43,6%), sinais imagiológicos sugestivos de fibrose pulmonar (SIFP), em 15 doentes da amostra (38,5%) e a anemia, em 14 doentes (35,9%). Algumas MEA não se verificaram em nenhum doente, nomeadamente Síndrome de Felty, nódulos pulmonares, vasculite sistémica, amiloidose secundária e linfadenopatias generalizadas (tabela 4).

Tabela 4. Prevalência das manifestações extra-articulares na amostra estudada.

	n	Percentagem
Fadiga	23	59%
Queratoconjuntivite seca	17	43,6%
SIFP	15	38,5%
Anemia	14	35,9%
Trombocitose	6	15,4%
Síndrome do Túnel Cárpico (STC)	5	12,8%
Provável SS secundária	3	7,7%
Nefropatia	2	5,1%
Fenómeno de Raynaud	1	2,6%
Derrame pleural	1	2,6%
Subluxação C1-C2	1	2,6%
Síndrome de Felty	0	0%
Vasculite	0	0%
Nódulos pulmonares	0	0%
Amiloidose	0	0%
Linfadenopatias generalizadas	0	0%

Anticorpo Anti-péptido Citrulinado Cíclico:

Dezanove doentes (48,7%) apresentaram positividade para o anticorpo Anti-CCP. Esta análise foi negativa em 14 doentes (35,9%). Nos restantes 6 doentes não foi possível conhecer o resultado da análise de detecção de Anti-CCP.

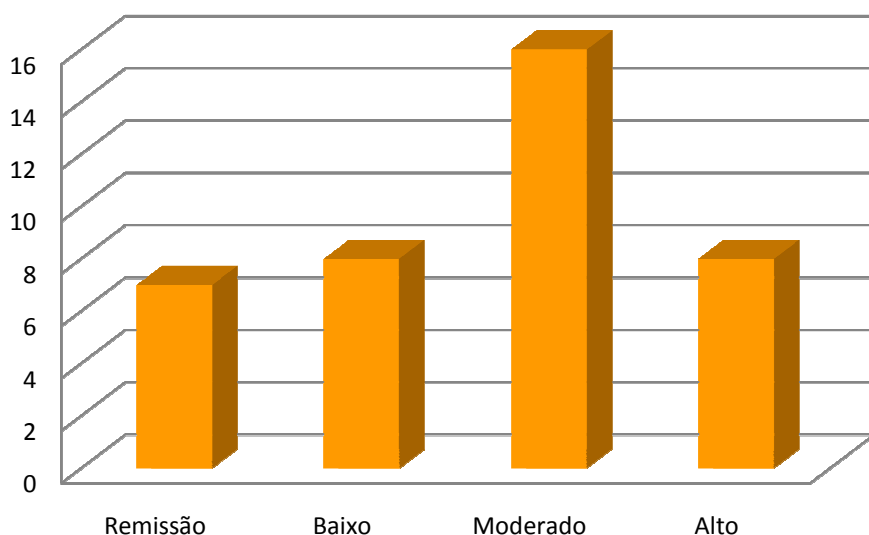
Tabela 5. Prevalência da positividade do anticorpo Anti-CCP.

		n	Percentagem
Anti-CCP	Positivo	19	48,7%
	Negativo	14	35,9%

Actividade da doença (DAS28):

A maioria dos doentes da amostra (41,0%) apresentava um DAS28 correspondente a um nível moderado de actividade da doença. Sete dos doentes estavam em remissão (17,9%). O nível de actividade baixo e alto foi encontrado em percentagens iguais de doentes (20,5%) (gráfico2).

Gráfico 2. Nível de actividade da AR calculado pelo índice DAS28.



2 - Análise inferencial:

Uma vez que não foi possível conhecer a presença ou ausência de queratoconjuntivite seca e de provável SS secundária, em 23,1% e 20,5% dos doentes respectivamente, os valores apresentados nesta secção, relativos a estas variáveis, referem-se apenas ao sub-grupo de doentes em que se conheceu se estes apresentavam ou não as MEA em questão.

2.1) Análise da relação entre o FR e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28:

Relativamente à positividade do RA teste, não se verificou significância estatística com o aparecimento de erosões, nem com o DAS28. A única MEA que se associou de forma estatisticamente significativa à positividade do RA teste foi a presença de SIFP.

Tabela 6. Relação entre o FR, detectado pelo RA teste, e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

Teste Pearson Chi-Square

	Qui-quadrado	p value
Erosões	4,089	0,129
Nódulos Reumatóides	0,624	0,732
Fadiga	3,671	0,160
Queratoconjuntivite seca	0,889	0,346
SIFP	5,486	0,064*
Anemia	0,891	0,640
Trombocitose	0,189	0,910
STC	0,239	0,888
Provável SS secundária	0,057	0,811
Nefropatia	0,295	0,863
Fenómeno de Raynaud	2,053	0,358
Derrame pleural	0,575	0,750
Subluxação C1-C2	0,575	0,750
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	7,114	0,310

*Significativo a um nível de significância de 10%

Quanto à positividade do teste Waaler-Rose, não se verificou associação estatisticamente significativa com a presença de erosões, com as MEA, nem com o DAS28.

Tabela 7. Relação entre o FR, detectado pelo teste Waaler-Rose, e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

Teste Pearson Chi-Square		
	Qui-quadrado	p value
Erosões	1,233	0,540
Nódulos Reumatóides	0,244	0,885
Fadiga	3,324	0,190
Queratoconjuntivite seca	1,639	0,441
SIFP	3,730	0,155
Anemia	2,722	0,256
Trombocitose	2,096	0,351
STC	0,622	0,733
Provável SS secundária	0,115	0,735
Nefropatia	2,219	0,330
Fenómeno de Raynaud	1,197	0,550
Derrame pleural	1,080	0,583
Subluxação C1-C2	1,080	0,583
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	4,620	0,593

2.2) Análise da relação entre o Anti-CCP e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28:

De todos os parâmetros em que se testou a relação com a positividade do Anti-CCP, apenas a fadiga se associou com nível de significância de 10% ao Anti-CCP.

Tabela 8. Relação entre o Anti-CCP e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS 28.

Teste Pearson Chi-Square		
	Qui-quadrado	p value
Erosões	0,065	0,968
Nódulos Reumatóides	3,099	0,212
Fadiga	5,474	0,065*
Queratoconjuntivite seca	1,833	0,400
SIFP	1,023	0,600
Anemia	2,377	0,305
Trombocitose	1,573	0,455
STC	1,900	0,387
Provável SS secundária	0,411	0,814
Nefropatia	2,219	0,330
Fenómeno de Raynaud	1,833	0,400
Derrame pleural	1,080	0,583
Subluxação C1-C2	1,080	0,583
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	5,011	0,542

*Significativo a um nível de significância de 10%

2.3) Análise da relação entre o valor dos marcadores de inflamação e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28:

A elevação da PCR não se associou de forma estatisticamente significativa com erosões, nem com as MEA. Este marcador de inflamação relacionou-se a um nível de significância de 10% com o DAS28.

Tabela 9. Relação entre a elevação da PCR e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

Teste Pearson Chi-Square		
	Qui-quadrado	p value
Erosões	0,519	0,471
Nódulos Reumatóides	0,230	0,632
Fadiga	0,727	0,394
Queratoconjuntivite seca	0,362	0,547
SIFP	0,178	0,673
Anemia	0,000	0,986
Trombocitose	0,020	0,887
STC	0,042	0,838
Provável SS secundária	1,350	0,245
Nefropatia	0,182	0,669
Fenómeno de Raynaud	0,575	0,448
Derrame pleural	1,833	0,176
Subluxação C1-C2	1,833	0,176
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	6,718	0,081*

*Significativo a um nível de significância de 10%

Apenas a presença de SIFP se associou de forma significativa à elevação da VS.

Tabela 10. Relação entre a elevação da VS e a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28.

Teste Pearson Chi-Square

	Qui-quadrado	p value
Erosões	0,152	0,697
Nódulos Reumatóides	0,074	0,785
Fadiga	1,680	0,195
Queratoconjuntivite seca	2,392	0,122
SIFP	2,839	0,092*
Anemia	2,003	0,157
Trombocitose	0,303	0,582
Neuropatia periférica (STC)	1,298	0,255
Provável SS secundária	0,002	0,962
Nefropatia	1,629	0,202
Fenómeno de Raynaud	1,328	0,249
Derrame pleural	0,793	0,373
Subluxação C1-C2	0,793	0,373
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	2,289	0,515

* Significativo a um nível de significância de 10%.

2.4) Análise da relação entre o número de anos de evolução da doença e a presença de erosões ósseas, manifestações sistémicas e DAS28:

Ao testar a 4ª hipótese, verificou-se associação com forte significância estatística entre o número de anos de evolução da doença e o desenvolvimento de erosões. As

MEA e o DAS28 não se associaram significativamente com o número de anos de evolução da doença.

Tabela 11. Relação entre o número de anos de evolução da doença com a presença de erosões, manifestações sistémicas da AR e DAS28:

Teste Pearson Chi-Square

	Qui-quadrado	p value
Erosões	15,261	0,002*
Nódulos Reumatóides	1,807	0,613
Fadiga	0,331	0,954
Queratoconjuntivite seca	4,480	0,214
SIFP	5,913	0,116
Anemia	1,598	0,660
Trombocitose	3,484	0,323
STC	1.069	0,785
Provável SS secundária	3,887	0,566
Nefropatia	1,229	0,746
Fenómeno de Raynaud	2,612	0,455
Derrame pleural	6,979	0,073
Subluxação C1-C2	3,421	0,331
Síndrome de Felty	-	-
Vasculite sistémica	-	-
Nódulos Pulmonares	-	-
Amiloidose secundária	-	-
Linfadenopatias generalizadas	-	-
DAS28	8,825	0,454

*Significativo a um nível de significância de 5%

DISCUSSÃO

1 - Caracterização da amostra:

Os resultados encontrados evidenciam, que a maior frequência da AR em grupos etários mais avançados está de acordo com a literatura, já que vários estudos revelam consistentemente o aumento da prevalência da AR com a idade ^(4, 24).

Igualmente em concordância com a literatura pesquisada, está o predomínio do sexo feminino, sendo que 69,2% dos doentes pertencentes à amostra eram mulheres. A maior parte dos estudos revelam uma proporção mulheres - homens de 2-4:1 ^(4, 24).

Quanto aos marcadores serológicos da doença na amostra estudada, o FR detectado pelo RA teste e pelo teste Waaler-Rose foi positivo em 64,1% e em 51,3% dos doentes, respectivamente. Assim, a prevalência verificada neste estudo está no limite inferior do espectro de percentagens referidas por outros autores para a positividade do FR (60-80%) ^(4, 22).

A percentagem de doentes cuja análise de detecção do Anti-CCP foi positiva foi de 48,7%, que também é menor do que a citada por Holchberg et al para a população de doentes com AR (75%) ⁽⁴⁾.

Relativamente à prevalência das várias MEA, o grande número de doentes que referiu a presença de fadiga (59%), poderá dever-se ao facto de se tratar de um sintoma subjectivo, sem a possibilidade de ser avaliado objectivamente, e como tal ser apontado pelos doentes com grande frequência. Também é necessário ter em conta que vários factores podem estar subjacentes à presença de fadiga nos doentes com AR,

nomeadamente a própria actividade da doença e alterações estruturais decorrentes da mesma, o estado psicológico, co-morbilidades, tais como anemia, entre outros.

As outras MEA mais frequentes foram a queratoconjuntivite seca, a presença de SIFP e a anemia.

Em relação à queratoconjuntivite seca, a sua alta prevalência na amostra estudada (43,6% dos doentes) está de acordo com a literatura pesquisada. Esta é de facto uma manifestação oftalmológica, comum na AR ⁽⁹⁾. É a manifestação de envolvimento ocular mais frequente nesta doença ⁽⁴⁾. Ainda assim, a percentagem de doentes afectados por esta manifestação foi bastante superior à referida por outros autores: 10-25% ^(4, 34). É preciso ainda ter em conta, que sintomas e sinais de secura ocular não podem ser exclusivamente atribuídos à AR, podendo estar relacionados, por exemplo, com o envelhecimento ou uso de determinados medicamentos, principalmente diuréticos e antidepressivos ⁽³⁵⁾. No entanto, independentemente da sua etiologia, é necessário estar atento à presença desta manifestação com vista à adequação do seu tratamento.

Quanto à fibrose pulmonar, cerca de 10% dos doentes com AR são afectados por esta manifestação ⁽³⁶⁾. Neste estudo, a percentagem de doentes com SIFP foi bastante superior (38,5%). Assim, a alta frequência deste achado, poderá ter resultado da subjectividade inerente à avaliação imagiológica da fibrose pulmonar, dum maior sensibilização do médico radiologista para este diagnóstico ou dum eventual maior prevalência real da fibrose pulmonar na amostra estudada. Neste caso, torna-se importante considerar outras causas de fibrose pulmonar além do estímulo inflamatório que ocorre na AR, nomeadamente inalação de poeiras minerais (sílica, asbesto, entre outras) ou orgânicas (fungos, excrementos de aves) ou ingestão de medicamentos (antibióticos, amiodarona, ouro, ciclofosfamida, MTX, entre outros) ⁽¹⁰⁾. Além disso, é preciso salientar que não houve confirmação histológica da suspeita deste diagnóstico.

A anemia é referida por muitos autores como uma alteração laboratorial frequente na AR, o que também se verificou neste estudo. Contudo, não se investigaram as características e o tipo de anemia em causa, o que constitui uma limitação deste trabalho.

A anemia na AR é multifactorial. A utilização do ferro está comprometida, o que se reflecte nas concentrações diminuídas de ferro sérico e transferrina. Tal como noutras formas de inflamação crónica, há uma síntese aumentada de ferritina e hemossiderina, retenção anormal de ferro a partir dos eritrócitos senescentes por parte do sistema reticulo-endotelial, e lactoferrina aumentada que contribui para a ligação e diminuição do ferro sérico. A concentração de ferritina pode ser baixa como resultado do défice de ferro, ou alta devido à síntese aumentada ⁽⁴⁾. Citocinas pró-inflamatórias, incluindo o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6, entre outras, têm um papel importante na patogénese da anemia, ao actuar directamente nos precursores das hemácias na medula óssea. A redução da eritropoietina e uma resposta diminuída a esta, também contribuem para a anemia na AR. Factores adicionais incluem eritropoiese ineficaz com destruição prematura dos precursores dos eritrócitos e fagocitose aumentada das hemácias no baço e até na membrana sinovial ⁽⁴⁾.

O grau de anemia geralmente correlaciona-se com a actividade da doença, particularmente com o grau de inflamação articular. Esta é geralmente normocrómica e normocítica, a menos que seja complicada por condições concomitantes, como perdas hemáticas, má nutrição, hemodiluição e infecções intercorrentes, anemia hemolítica induzida por drogas ou supressão da medula óssea. Aplasia pura das células vermelhas pode ocorrer em doentes com AR de longa evolução ⁽⁴⁾.

A trombocitose é frequente na AR activa ⁽⁴⁾. No presente estudo, verificou-se a presença desta manifestação em 15.4% dos doentes. Uma percentagem similar foi verificada num estudo realizado por Abreu et al ⁽³⁶⁾.

A Síndrome de Felty, vasculite, nódulos pulmonares, amiloidose secundária e linfadenopatias generalizadas são MEA que não se verificaram em nenhum doente da amostra estudada.

A ausência de doentes com Síndrome de Felty na amostra estudada já era esperada, pois esta síndrome, correspondente à tríade de AR, neutropenia e esplénomegália, ocorre em menos de 1% dos doentes com AR ⁽³⁷⁾.

É certo que uma proporção de doentes com AR poderá ter vasculite subclínica ⁽³⁸⁾. Contudo, a vasculite histologicamente comprovada está geralmente associada a sinais clínicos (rash cutâneo, ulcerações cutâneas, gangrena, neuropatia periférica e enfarte visceral) ⁽³⁹⁾. Deste modo, em nenhum doente da amostra estudada se levantou a suspeita deste diagnóstico. A vasculite reumatóide sistémica é uma manifestação rara da AR que ocorre usualmente na doença de longa evolução, seropositiva, erosiva e nodular ^(40, 41, 42). Além disso, durante a década de 90 ocorreram alterações major no tratamento da AR, com controlo mais agressivo da inflamação. Este facto poderá ter contribuído para a diminuição da incidência da vasculite sistémica no contexto da AR, o que é reportado em vários estudos ^(39, 40).

Na maior parte dos casos, o envolvimento pulmonar na AR caracteriza-se pela fibrose intersticial difusa, enquanto os nódulos únicos ou múltiplos no parênquima pulmonar são extremamente raros ⁽⁴³⁾, afectando menos de 1% dos doentes com AR, segundo Martinez et al ⁽⁴⁴⁾. Doentes com esta manifestação, geralmente também

apresentam nódulos subcutâneos e FR positivo ⁽⁴⁴⁾. A ausência desta manifestação na amostra estudada, está assim em concordância com a literatura pesquisada.

A ausência de amiloidose tecidual na amostra estudada não deixa de ser inesperada, já que se trata de uma manifestação sistémica que ocorre usualmente na doença de longa evolução ⁽⁴⁾, e a amostra em causa apresenta uma média de anos de evolução da doença elevada (15,72 anos). Ainda assim, a amiloidose é uma manifestação sistémica rara. Estudos recentes indicam que a amiloidose visceral clínica é detectada em 0,7% dos doentes com AR ⁽⁴⁾.

A ausência de linfadenopatias generalizadas na amostra estudada, não está de acordo com a literatura, já que as linfadenopatias são comuns na AR, afectando até cerca de 75% dos doentes em algum estágio da doença ⁽⁴⁵⁾. Tal poderá ter resultado do facto desta manifestação não permanecer indefinidamente, mas sim durante um período limitado de maior actividade da doença.

O Fenómeno de Raynaud é descrito por um doente da amostra (2.6%) o que se encontra no limite inferior do espectro de percentagens referidas por outros autores (3-10%) ⁽³⁶⁾.

No presente estudo, verificou-se a presença de provável SS secundária em 7,7% dos doentes, sendo este valor inferior às percentagens referidas por outros autores (11-13%) ⁽³⁵⁾. Todavia, não podemos esquecer que esta síndrome se inicia frequentemente pelas manifestações oculares ⁽³⁵⁾, e como pudemos ver anteriormente, uma grande percentagem dos doentes estudados apresentou queratoconjuntivite seca. Assim, parte dos doentes que só apresentaram queixas e achados de secura ocular poderá estar a fazer uma forma incompleta desta síndrome.

Um doente da amostra estudada referiu antecedentes de derrame pleural (2.6%) Esta manifestação da AR é referida na literatura em 1% dos casos ⁽³⁶⁾.

O envolvimento renal na AR é raro ⁽⁴⁾. No presente estudo, foram encontrados 2 casos de nefropatia que correspondiam a Insuficiência Renal Crónica ligeira.

A neuropatia periférica ocorre numa pequena parcela de doentes com AR ⁽⁴⁾, e a evidência de envolvimento nervoso periférico é incomum. Os quadros clínicos de envolvimento nervoso periférico estão geralmente confinados aos pacientes com formas agressivas de AR ou com sinais de vasculite ⁽⁴⁶⁾.

Compressão de nervos periféricos é uma das causas de envolvimento neurológico nesta doença, que geralmente ocorre quando o nervo é comprimido pela membrana sinovial inflamada contra uma estrutura fixa. Os nervos mediano, cubital, tibial posterior e o ramo interósseo posterior do nervo radial são os mais frequentemente envolvidos ⁽⁴⁾. Neste estudo verificaram-se 5 casos de STC (12.8%).

2 - Análise inferencial:

Na análise da relação entre as variáveis, não se encontrou associação estatisticamente significativa entre o FR e a presença de erosões. A falta de associação encontrada neste trabalho é contrariada por vários estudos ^(4, 9, 22). Por seu turno, ao analisar a tabela da relação entre o FR e o aparecimento de erosões, verificou-se neste trabalho, que uma grande parcela de doentes com FR negativo (84,6% no RA teste e 83,3% no Waaler-Rose) apresentava erosões. Tendo em conta este facto, e uma vez que não foi possível conhecer a data de início da terapia com imunomoduladores na amostra estudada, torna-se importante considerar a possibilidade dos doentes a terem iniciado tardiamente no curso da doença. Se esta explicação estiver correcta, o longo período de evolução da doença, associado à ausência de terapia imunossupressora durante vários anos, por várias razões (diagnóstico incorrecto, questões económicas, inacessibilidade

aos serviços de saúde) terá exercido um efeito prejudicial no curso da AR, permitindo o desenvolvimento de erosões.

Da mesma forma, no grupo de doentes cuja análise do FR foi positiva, uma percentagem destes (20%) não desenvolveu erosões. Tal poderá ter ocorrido em virtude do benefício da instituição precoce da terapia com fármacos modificadores da doença (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs) ^(5, 19), o que terá limitado o aparecimento de erosões, apesar da positividade do FR.

Com base nesta suspeita, investigou-se a média de anos de evolução da doença nestes dois grupos. Esta foi, de facto, bastante superior no grupo de doentes com FR negativo e com erosões relativamente ao grupo de doentes com FR positivo e sem erosões (17,7 vs 5,6 anos no RA teste e 19,1 vs 4,25 anos no Waaler-Rose).

Quanto às MEA, apenas se verificou relação significativa entre o FR (RA teste e teste Waaler-Rose) e SIFP, e entre o Waaler-Rose e a anemia. Este achado não é apoiado pela literatura pesquisada, uma vez que está descrita a associação do FR com o desenvolvimento de MEA, nomeadamente nódulos reumatóides e vasculite ⁽⁴⁾. Talvez o número relativamente reduzido de doentes incluídos na amostra em estudo não seja representativo da população de doentes com AR, justificando os resultados obtidos.

No que diz respeito à associação dos SIFP com o FR, é certo que as manifestações pulmonares da AR ocorrem na evolução dos casos mais severos e com a presença de FR positivo ⁽⁴⁴⁾.

Na análise da relação entre o Anti-CCP e os outros parâmetros estudados, novamente não se verificou relação com significância entre este anticorpo e o desenvolvimento de erosões ósseas. Este achado contradiz vários estudos realizados nesta matéria ^(4, 28). Num estudo realizado por Im et al, o Anti-CCP esteve fortemente

associado à susceptibilidade da AR e às erosões radiográficas ⁽²⁵⁾. À semelhança da explicação sugerida na análise prévia, a possibilidade de instituição tardia da terapia com DMARDs poderá ter possibilitado a progressão do dano radiológico numa grande percentagem do grupo de doentes (80%) cuja análise do Anti-CCP foi negativa.

Assim, efectuou-se novamente a análise relativa à média de anos de evolução da doença, no grupo de doentes que tiveram Anti-CCP negativo e presença de erosões, que foi de 19,5 anos, a qual foi bastante superior à média de anos de evolução da doença nos doentes com positividade do Anti-CCP e sem erosões (4,5 anos).

Nenhuma MEA se associou significativamente à positividade do Anti-CCP, contrariando a associação já documentada entre a positividade deste anticorpo e o desenvolvimento de MEA, particularmente os nódulos reumatóides ^(26, 28).

A presença de nódulos reumatóides é um sinal de gravidade da AR. Na amostra estudada, verificou-se uma baixa incidência de nódulos reumatóides (10,3%), e esta manifestação não se associou à positividade do Anti-CCP. Assim, outros factores poderão ter determinado o aparecimento de nódulos nestes doentes, nomeadamente factores de mau prognóstico não investigados neste trabalho. Por exemplo, um estudo realizado por Turesson et al cita que doentes com AR precoce que fumam apresentam maior probabilidade de desenvolver nódulos reumatóides ⁽⁹⁾. O tratamento com MTX, paradoxalmente, também pode aumentar o aparecimento de nódulos reumatóides, particularmente nos tendões dos dedos ⁽⁴⁾. Segundo Kim et al, a reactividade a este anticorpo relaciona-se de forma positiva não só com os nódulos reumatóides, mas com as MEA em geral ⁽¹¹⁾. Contudo, é preciso ter em conta que potenciais predictores das MEA incluem factores ambientais, clínicos, laboratoriais e genéticos, sendo que alguns destes não foram pesquisados no presente estudo.

Novamente, é importante salientar que as dimensões da amostra podem limitar as interpretações possíveis destes resultados.

No que diz respeito aos valores dos marcadores de inflamação, não se verificou associação destes com o desenvolvimento de erosões. É certo que a elevação destas proteínas de fase aguda reflecte a presença de estímulo inflamatório, mas, apesar de estar bem estabelecida a associação entre a inflamação e o dano articular, este pode progredir mesmo perante um decréscimo da actividade inflamatória. Assim, é sugerido que outros parâmetros patológicos estejam envolvidos no processo destrutivo ⁽²⁸⁾.

Quanto às MEA, a elevação da VS associou-se à presença de SIFP a um nível de significância de 10%. Este achado tem fundamentação, uma vez que a VS, como marcador de inflamação, reflecte o estímulo inflamatório, que constitui o insulto inicial que leva ao posterior desenvolvimento de fibrose pulmonar ⁽¹⁰⁾.

Quanto à relação entre o número de anos de evolução da doença e os vários parâmetros em estudo (tabela 12), verificou-se associação com forte significância estatística entre um maior tempo de evolução da doença e o dano estrutural, apreciado pelo aparecimento de erosões ($p=0,002$). Este achado vem apoiar a explicação sugerida nas análises prévias relativas à associação entre os marcadores serológicos (FR e Anti-CCP) e o desenvolvimento de erosões, em que se verificou que o grupo de doentes com evidência radiológica de dano erosivo apresentou maior média de anos de evolução da doença, apesar da negatividade do FR ou do Anti-CCP.

A AR é uma doença crónica e progressiva, da qual resulta dano articular e limitação funcional ^(18, 28). A progressão da doença ocorre em qualquer estágio, mas segundo diversos trabalhos, a evolução mais rápida ocorre no início da doença ^(24, 44, 48).

Nos primeiros 3 meses de instalação dos sintomas, aproximadamente 13-25% dos doentes apresentam evidência radiológica de erosões ósseas ⁽⁴⁹⁾, e aos 2 anos, elas já existem em aproximadamente 75% dos doentes ⁽⁴⁷⁾. Desta forma, após a fase inicial de progressão do dano radiológico, e tendo em conta que este é irreversível, é natural que quanto maior for a duração da evolução da AR, maior seja a prevalência de erosões ósseas.

Assim, nunca é demais salientar a importância do diagnóstico precoce e da instituição atempada do tratamento com DMARDs assim que for estabelecido o diagnóstico de AR, já que o controlo precoce da inflamação resulta em reduzido dano articular ^(5, 19, 24, 30, 41, 47).

Relativamente ao nível de actividade da doença determinado pelo índice DAS28, este apenas mostrou associação significativa com o valor da PCR.

A relação entre a PCR e o DAS28 encontrada é de facto esperada, uma vez que esta proteína de fase aguda é considerada um importante medidor da actividade da AR, mais preciso que o FR na monitorização da resposta ao tratamento e actividade da doença ⁽¹⁸⁾.

No que diz respeito à positividade do Anti-CCP, a falta de relação entre este e o DAS28 foi verificada em alguns estudos ^(24, 28, 50). No entanto, vários trabalhos recentes vêm contrariar este achado ⁽²⁶⁾. Tal poderá ter resultado do facto do cálculo do DAS28 ser o mais recente na evolução da AR em cada doente, e o tratamento instituído poderá ter modificado o seu valor relativamente a determinações anteriores da actividade da doença. Além disso, ao contrário do nível de actividade da doença, que está sujeito a várias oscilações ao longo do tempo, a positividade ou negatividade do Anti-CCP é um

traço estável durante a evolução da AR ^(24, 50). Assim, torna-se difícil relacionar estes dois parâmetros que se comportam de forma diferente ao longo do curso da AR.

Relativamente à falta de associação entre o número de anos de evolução da doença e o DAS28, é sabido que o comprometimento funcional na fase inicial da AR pode ser particularmente devido aos processos inflamatórios e não ao dano articular, e que na doença estabelecida, este é particularmente determinado pelo dano estrutural. Assim, dependendo da fase da AR em que se encontra o doente, diferentes determinantes exercem influência na actividade da doença, pelo que a falta de relação entre o número de anos de evolução da doença e o DAS28 poderá estar assim justificada ⁽⁵¹⁾. Ainda de referir que a extensão da incapacidade funcional, que se repercute na avaliação global da actividade da doença feita pelo doente, poderá relacionar-se com factores como a idade, o sexo, estado psicológico e co-morbilidades ⁽⁵¹⁾.

Na literatura pesquisada, outros factores são apontados como determinantes do nível da actividade da doença, nomeadamente a prevalência de transtornos depressivos e ansiosos ⁽³⁴⁾. É certo que doentes com AR apresentam uma prevalência destes transtornos acima da média encontrada na população em geral, variando de 13 a 47%, o que poderá modular a avaliação individual da saúde geral. Assim, é importante ressaltar que as alterações do estado de humor agravam as queixas dos pacientes, dificultando a continuidade do atendimento e, muitas vezes, piorando o quadro evolutivo ⁽³⁴⁾.

Dentro das limitações deste trabalho, há a mencionar, além da reduzida dimensão da amostra estudada, limitações decorrentes do desconhecimento das intervenções terapêuticas realizadas antes da referenciação à consulta e a sua relação com a terapia em curso, bem como a existência de outros factores de mau prognóstico

na AR que não foram investigados, nomeadamente os hábitos tabágicos e baixo nível socioeconómico ⁽⁸⁾.

CONCLUSÕES

Do presente estudo, conclui-se que na coorte de 39 doentes estudados, houve maior prevalência de AR nos grupos etários mais avançados e no sexo feminino. Esta amostra apresentou prevalência relativamente baixa de algumas MEA (provável SS secundária, nefropatia, Fenómeno de Raynaud, derrame pleural e subluxação de C1-C2) e ausência de Síndrome de Felty, vasculite sistémica, nódulos pulmonares, amiloidose e linfadenopatias generalizadas. A fadiga, os SIFP, a queratoconjuntivite seca e a anemia foram as manifestações sistémicas mais prevalentes.

Na análise da relação entre as variáveis, conclui-se que o número de anos de evolução da doença se relacionou fortemente com o dano estrutural evidenciado pela presença de erosões ósseas, ao contrário do FR, do Anti-CCP e dos marcadores de inflamação (PCR e VS), que não mostraram qualquer relação.

Com base nos resultados obtidos, é de salientar a importância do diagnóstico e referenciação precoces da AR e instituição do tratamento com fármacos modificadores da doença assim que estiver estabelecido o diagnóstico.

O nível de actividade da doença determinado pelo DAS28 relacionou-se com o valor da PCR (nível de significância de 10%), indicador reconhecido na monitorização da resposta ao tratamento e da actividade da AR.

A pequena dimensão da amostra estudada, a ausência de investigação de outros factores de mau prognóstico envolvidos na progressão do dano estrutural e

desenvolvimento de manifestações sistémicas da AR, e não caracterização das intervenções terapêuticas nos doentes da amostra estudada, constituem limitações deste trabalho.

No âmbito da investigação, um estudo mais profundo e abrangente pode e deve ser realizado. Conhecer o impacto de outros factores de mau prognóstico na progressão do dano estrutural e aferir a influência a longo prazo da terapia com DMARDs na actividade da doença são duas possíveis linhas de trabalho a considerar.

REFERÊNCIAS:

- 1 - Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S et al., eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005. p.1043-100.
- 2 - Verstappen SM, Boonen A, Verkleij H, Bijlsma JW, Buskens E, Jacob JW. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis* 2005 Dez;64(12):1754-60.
- 3 - Verstappen SM, Jacobs JW, Kruize AA, Ehrlich JC, van Albada-Kuipers GA, Verkleij H et al. Trends in economic consequences of rheumatoid arthritis over two subsequent years. *Rheumatology* 2007 Jun;46(6):968-74.
- 4 - Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 755-913.
- 5 - Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol* 2007 Apr;26:1883-9.
- 6 - Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, Lee I, Buring JE, Shadick NA et al. Biomarkers of Inflammation and Development of Rheumatoid Arthritis in Women From Two Prospective Cohort Studies. *Arthritis and Rheumatism* 2009 Mar;60(3):641-52.
- 7 - Combe B Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for the International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
- 8 - Harris ED, Schur PH, Maini RN. Overview of the management of rheumatoid arthritis. *UpToDate* [serial online] 2008 Oct [cited 2008 May]. Disponível em: www.uptodate.com
- 9 - Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:65-72.
- 10 - Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL. *Harrison's principles of medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006. p. 2064-73.

- 11 - Kim S, Park S, Shin I, Choe J. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody, Smoking, Alcohol Consumption, and Disease Duration as Risk Factors for Extraarticular Manifestations in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008 Jun;35(6):995-1001.
- 12 - Melo FM. Análise da correlação dos escores de atividade de doença na artrite reumatóide. Florianópolis; 2008
- 13 - Guillemin F. How to assess musculoskeletal conditions. Assessment of disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003 Jun;17(3):415-26.
- 14 - Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
- 15 - Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 39):93-9.
- 16 - Prevoe ML, van Hof MA, Kupper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis and Rheumatism* 1995 Jan;38(1):44-8.
- 17 - van Riel PL, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):807-25.
- 18 - Emery P, Gabay C, Kraan M, Reino JG. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007 May;27:793-806.
- 19 - Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-Reactive Protein levels and radiologic progression in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000 Jul;43(7):1473-7.
- 20 - Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High Sensitivity C-reactive protein as a Disease Activity Marker in Rheumatoid Arthritis. 2004 Jun;31(6):1095-7.

- 21 - Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008 Oct;47:1780-4.
- 22 - Ates A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgoz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2006 Jun;26:538-45.
- 23 - Gonzalez A, Icen M, Kremers H, Crowson C, Davis JM, Therneau TM. Mortality Trends in Rheumatoid Arthritis: The Role of Rheumatoid Factor. *J Rheumatol* 2008 Jun;35(6):1009-14.
- 24 - Serdaroglu M, Çakirbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008 Apr;28:965-70.
- 25 - Im CH, Kang EH, Ryu HJ, Lee JH, Lee EY, Lee YJ et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently of shared epitope status. *Rheumatol Int* 2009 Aug;29:251-6.
- 26 - Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Galanopoulou VK. Does the Presence of Anti-CCP Autoantibodies and Their Serum Levels Influence the Severity and Activity in Rheumatoid Arthritis Patients? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007 Sep;34:11-5.
- 27 - Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252-5.
- 28 - Silva AF, Matos AN, Lima AM, Lima EF, Correa MI, Carvalho EM. Associação do Anticorpo Anticitrulina e Gravidade da Artrite Reumatóide. *Ver Bras Reumatol* 2006;46(3):165-73.
- 29 - Inanc N, Dalkilic E, Kamah S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006 Mar;26:17-23.
- 30 - Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:499-504.

- 31 - Nell V, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffman M et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Dez;64(12):1731-6.
- 32 - van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004 Mar;50(3):709-15.
- 33 - Sakini RA, Abdul-Zehra IK, Al-Nimer MS. Neuropathic manifestations in rheumatoid arthritis: a clinical and electrophysiological assessment in a small sample of Iraqi patients. *Ann Saudi Med* 2005 Jun;25(3):247-9.
- 34 - Santos NC, Sousa LB, Trevisani VF, Rigueiro MP, Freitas D. Nodulose reumatóide epibulbar bilateral: relato de caso. *Aarq Bras Oftalmol* 2006;69(3):439-42.
- 35 - Bettero RG, Cebrian RF, Skare TL. Prevalência de manifestações oculares em 198 pacientes com artrite reumatóide: um estudo retrospectivo. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(3):365-9.
- 36 - Abreu TT, Panarra A, Ferreira A, Soromenho F, Riscado MV. Artrite Reumatóide: manifestações extra-articulares, caracterização imunológica e utilização de metotrexato. *Medicina Interna* 2000;7(3):150-5.
- 37 - Souza ER, Bezerra FC, Passos LF, Ribeiro SL. Síndrome de Felty: Relato de Caso e Revisão da Terapêutica. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(4):303-8.
- 38 - Genta MD, Genta MD, Gabay MD. Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:88-98.
- 39 - Voskuyl AE, Hazes JM, Zwinderman AH, Paleolog EM, van de Meer FJ, Daha MR et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:407-13.
- 40 - Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DGI. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology* 2004 May;43:920-3.

- 41 - Silva JA. Reumatologia Prática. 1st ed. Coimbra: Diagnósteo, Lda 2005. p. 19.2-19.22
- 42 - Sivri A, Güler-Uysal F. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* 1999;39:387-91.
- 43 - Nüsslein HG, Rödl W, Giedel J, Missmahl M, Kalden JR. Multiple peripheral pulmonary nodules preceding rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1987;7:89-91.
- 44 - Martinez JE, Gianini JA, Ferro MA, Hasimoto FN, Hasimoto HK, Júnior SP. Nódulos reumatóides pulmonares precedendo o aparecimento de artrite. *Rev Bras Reumatol* 2008 Fev;48(1):47-50.
- 45 - Kondratowicz GM, Symmons DP, Bacon PA, Mageed RA, Jones EL. Rheumatoid lymphadenopathy: a morphological and immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1990;43:106-13.
- 46 - Lazillo B, Pappone N, Crisci C, Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998 Jul;41(7):1196-202.
- 47 - Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl2):74-8.
- 48 - Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46.
- 49 - Van der Horst-Brinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: Results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:1084-8.
- 50 - Correa PA, Tobon GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF. Anty-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. *Biomedica* 2004;24(2):140-52.
- 51 - Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2001 Set;44(9):2009-17

ANEXO I

QUESTIONÁRIO

Sexo:

Idade:

I. Critérios ACR:

1 - Apresenta rigidez matinal articular com duração de pelo menos 1 hora antes do alívio máximo?

Sim

Não

2 - Apresenta tumefacção de tecidos moles ou derrame articular (não tumefacção óssea) em 3 ou mais das seguintes áreas articulares (Metacarpofalângicas, Interfalângicas proximais, Punhos, Cotovelo, Anca, Joelho, Tornozelo, Metatarsofalângicas) presentes simultaneamente por pelo menos 6 semanas?

Sim

Não

3 - Apresenta tumefacção do Punho, Metacarpofalângicas ou Interfalângicas proximais por pelo menos 6 semanas?

Sim

Não

4 - Apresenta envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral das MCFs, IFPs, ou MTFs é aceitável como critério, mesmo sem absoluta simetria) por pelo menos 6 semanas?

Sim

Não

5 - Apresenta nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies de extensão das articulações ou áreas justa-articulares?

Sim

Não

6 - Tem Factor Reumatóide positivo?

Sim

RA teste:

Waalser-Rose:

Não

7 - Apresenta erosões ou osteopenia periarticular inequívoca na vizinhança das articulações clinicamente afectadas? (a presença apenas de alterações típicas de artrose não constitui critério)

Sim

Não

II. Manifestações extra-articulares:

1 - Apresenta Síndrome de Felty (AR+Esplenomegália+Leucopenia)?

Sim

Não

2 - Apresenta nódulos reumatóides pulmonares?

Sim

Não

3 - Apresenta fibrose pulmonar?

Sim

Não

4 - Alguma vez teve diagnóstico de Serosite, Pleurite ou Pericardite ou Derrame pleural?

Sim

Não

5 - Apresenta Queratoconjuntivite seca?

Sim

Não

6 - Tem provável Síndrome seca (Síndrome de Sjögren) secundária?

Sim

Não

7 - Apresenta subluxação C1-C2?

Sim

Não

8 - Apresenta Neuropatia periférica?

Sim

Não

9 - Apresenta atrofia muscular com diminuição da força muscular/fadiga?

Sim

Não

10 - Apresenta Vasculite?

Sim

Não

11 - Apresenta Fenómeno de Raynaud?

Sim

Não

12 - Tem Nefropatia conhecida?

Sim

Não

13 - Tem Amiloidose secundária diagnosticada?

Sim

Não

14 - Tem ou alguma vez teve Linfadenopatias generalizadas?

Sim

Não

15 - Qual a forma de instalação da doença?

Súbita

Progressiva

III. Alterações laboratoriais:

1 - Qual o valor da PCR?

2 - Qual o valor da VS?

3 - Qual o valor da Hemoglobina?

4 - Qual o valor das plaquetas?

5 - Qual o valor do Anti-CCP?

IV. Actividade de doença

1 - Qual o nível de actividade da doença determinado pelo *Disease Activity Score 28*?