



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O valor preditivo do serótipo IgA dos fatores reumatóides para artrite erosiva em doentes com artrite reumatóide: Estudo observacional

Ana Isabel Fernandes Pereira

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

Orientadora: Dra. Cláudia Vaz
Coorientador: Doutor Luís Inês

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

A quem sonha e não fica indiferente...

Agradecimentos

À Dr.^a Cláudia Vaz, deixo um especial agradecimento: pela oportunidade de a acompanhar, admirando a sua simpatia, delicadeza, empatia e dedicação.

Ao Dr. Luís Inês, por ter aceite o meu convite de orientação, por me ter encaminhado para a Dr.^a Cláudia, pelo seu apoio, rigor e pela sua perseverança.

Ao Prof. Jorge Gama pela sua dedicada colaboração na análise estatística dos dados, realçando a sua disponibilidade na transmissão de conhecimentos.

À Dr.^a Fátima Vale, Diretora do Laboratório da Unidade Local de Saúde da Guarda, pelo apoio prestado a este estudo.

Aos meus pais.

Ao meu irmão.

Resumo

Introdução: A artrite reumatóide é uma das mais comuns desordens musculoesqueléticas inflamatórias crónicas. À medida que a doença avança, ocorrem danos tecidulares, com destruição da cartilagem e do osso, levando ao aparecimento de erosões articulares irreversíveis que ditam o prognóstico destes doentes. O valor dos diferentes serótipos do fator reumatóide no prognóstico da artrite reumatóide ainda é uma questão em debate. E o serótipo de imunoglobulina A do fator reumatóide, em particular, não é habitualmente pesquisado na prática clínica. Tendo em conta estes aspetos e o facto de serem determinados os diferentes serótipos do fator reumatóide no laboratório da Unidade Local de Saúde da Guarda, considerou-se pertinente realizar este estudo, visando avaliar o valor preditivo da imunoglobulina A do fator reumatóide no aparecimento de artrite erosiva.

Materiais e métodos: Estudo observacional transversal de doentes com diagnóstico de artrite reumatóide, observados consecutivamente em consulta hospitalar de Reumatologia na Unidade Local de Saúde da Guarda, de abril a agosto de 2017. Os parâmetros analisados incluíram: sexo, idade, duração da artrite reumatóide desde o diagnóstico, hábitos tabágicos, seropositividade para fator reumatóide imunoglobulina A, para fator reumatóide imunoglobulina M e para anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico, presença de erosões articulares em radiografia de mãos e pés. Aplicou-se análise univariada e multivariável de regressão logística, tendo como variável dependente a artrite erosiva e como variáveis independentes os fator reumatóide imunoglobulina M, fator reumatóide imunoglobulina A, anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico, juntamente com as co-variáveis potencialmente confundentes, com cálculo de *odds ratio* para erosões e intervalos de confiança a 95%.

Resultados: Foram incluídos no estudo 86 doentes. A regressão logística univariada mostrou associação positiva significativa dos fator reumatóide imunoglobulina A, fator reumatóide imunoglobulina M e anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico com a artrite erosiva. Nas análises multivariadas para cada marcador serológico, ajustando para o sexo, idade à data de diagnóstico, duração da doença à data da radiografia e hábitos tabágicos, os *odds ratio* (OR) para artrite erosiva associados aos fator reumatóide imunoglobulina A, fator reumatóide imunoglobulina M e anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico foram, respetivamente: OR =2,42 (IC95%: 0,72-8,07; p=0,152); OR =3,54 (IC95%: 1,16-10,83; p=0,027); OR =4,13 (IC95%: 1,33-12,82; p=0,014). Verificou-se que o fator reumatóide imunoglobulina M, o fator reumatóide imunoglobulina A e o anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico estão fortemente associados entre si (teste qui-quadrado com $p < 0,001$ para qualquer das associações).

Conclusões: Com este estudo conclui-se que o serótipo imunoglobulina A do fator reumatóide não demonstrou valor preditivo independente para artrite erosiva. E que dada a forte associação entre os marcadores analisados, particularmente entre o fator reumatóide imunoglobulina A e o fator reumatóide imunoglobulina M, não se recomenda a determinação do fator reumatóide imunoglobulina A na prática clínica corrente.

Palavras-chave

Artrite Reumatóide; Prognóstico; Fator Reumatóide; Serótipo Imunoglobulina A do Fator Reumatóide; Artrite erosiva

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is one of the most common chronic musculoskeletal inflammatory disorders. As the disease progresses irreversible tissue damage occurs with destruction of the cartilage and bone, leading to irreversible joint erosions that dictate the prognosis of these patients. The value of the different serotypes of rheumatoid factor in the prognosis of rheumatoid arthritis is a matter still under discussion. And the serotype of the immunoglobulin A of rheumatoid factor, in particular, is not usually searched in clinical practice. Taking into account these aspects and the fact that the different serotypes of rheumatoid factor are determined in the laboratory of the local health unit of Guarda, it was considered appropriate to carry out this study, aiming to evaluate the predictive value of the immunoglobulin A for erosive arthritis.

Methods: Cross-sectional study of patients diagnosed with rheumatoid arthritis, observed consecutively in the hospital rheumatology outpatient clinic at Local Health Unit of Guarda, from april to august 2017. The parameters analyzed included: gender, age, duration of rheumatoid arthritis, smoking habits, positivity for immunoglobulin A of rheumatoid factor, for immunoglobulin M of rheumatoid factor and to cyclic citrullinated peptide antibody, presence of joint erosions on x-ray of the hands and feet. It was applied univariate and multivariate logistic regression, with the dependent variable: erosive arthritis, and as independent variables: the immunoglobulin M of rheumatoid factor, immunoglobulin A of rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibody, along with the potential confounder covariates, with odds ratio (OR) calculation for erosion and 95% confidence intervals.

Results: 86 patients were included in this study. The univariate logistic regression showed a significant positive association of immunoglobulin A rheumatoid factor, immunoglobulin M rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibody with erosive arthritis. In the multivariate analyses for each serological marker, adjusting for gender, age at the time of diagnosis, duration of the disease and smoking habits, the odds ratio for erosive arthritis associated with immunoglobulin A rheumatoid factor, immunoglobulin M rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibody were, respectively: OR = 2.42 (95% CI: 0.72 -8.07; p = 0.152); OR = 3.54 (95% CI: 1.16 -10.83; p = 0.027); OR = 4.13 (95% CI: 1.33 -12.82; p = 0.014). It was found that the immunoglobulin M rheumatoid factor, immunoglobulin A rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibody are strongly associated with each other (Chi-square test with $p < 0.001$ for each association).

Conclusion: This study concluded that the serotype immunoglobulin A of rheumatoid factor did not demonstrate independent predictive value for erosive arthritis. And that given the strong association between the markers analyzed, particularly between the immunoglobulin A of rheumatoid factor and immunoglobulin M of rheumatoid factor, it is not recommended the determination of rheumatoid factor immunoglobulin A in current clinical practice.

Keywords

Rheumatoid arthritis; Prognosis; Rheumatoid Factor; Serotype Rheumatoid factor immunoglobulin A; Erosive Arthritis

Índice

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT.....	VII
ÍNDICE.....	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XII
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	XIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 <i>Objetivos e hipóteses</i>	2
2. MATERIAIS E MÉTODOS	4
2.1 <i>Tipo de estudo</i>	4
2.2 <i>Amostra</i>	4
2.3 <i>Variáveis de estudo</i>	5
2.4 <i>Análise estatística</i>	6
3. RESULTADOS.....	8
3.1 <i>Caracterização da amostra</i>	8
3.1.1 <i>Amostra de doentes</i>	8
3.1.2 <i>Análise inferencial da amostra categorizada</i>	11
3.2 <i>Análise por regressão logística univariada</i>	12
3.3 <i>Análise por regressão logística multivariada</i>	14
3.3.1 <i>Modelo de regressão logística multivariada com o serótipo IgA do FR</i>	15
3.3.2 <i>Modelo de regressão logística multivariada com serótipo IgM do FR</i>	16
3.3.3 <i>Modelo de regressão logística multivariada com o anti-CCP</i>	18
4. DISCUSSÃO	20
4.1 <i>Limitações do estudo</i>	22
5. CONCLUSÃO.....	24
6. BIBLIOGRAFIA	25
7. ANEXOS	27

Lista de Tabelas

Tabela 1- Prevalências da seropositividade do FR IgA, FR IgM e anti-CCP na amostra (N=86). 11	11
Tabela 2- Análise descritiva e inferencial dos grupos de acordo com a presença ou ausência de artrite erosiva. 12	12
Tabela 3 - Associações entre o aparecimento de erosões e cada um dos possíveis fatores. ... 12	12
Tabela 4 - Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos..... 16	16
Tabela 5 - Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos..... 17	17
Tabela 6- Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos..... 19	19

Lista de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição dos doentes por idade à data do diagnóstico, em anos	8
Gráfico 2 - Distribuição de frequências da duração de artrite reumatóide desde o diagnóstico até à data do Raio-X dos doentes da amostra.	9
Gráfico 3- Distribuição dos doentes por hábito tabágico	10
Gráfico 4- Curva ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do FR IgA para artrite erosiva: área ROC=0,784; IC95%: (0,676; 0,892); $p<0,001$	15
Gráfico 5 - Curva ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do FR IgM para artrite erosiva: área ROC=0,799 (IC95%: (0,687; 0,911); $p<0,001$	17
Gráfico 6 - Curva de ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do anti-CCP para artrite erosiva: área ROC=0,807 (IC95%: (0,696; 0,917); $p<0,001$	18

Lista de Acrónimos

ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP	Anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico
AR	Artrite Reumatóide
DP	Desvio Padrão
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Fator Reumatóide
FR IgA	Serótipo de imunoglobulina A do fator reumatóide
FR IgM	Serótipo de imunoglobulina M do fator reumatóide
IBM SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
IC95%	Intervalo de confiança a 95 por cento
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
Pseudo-R ²	Pseudo coeficiente de determinação
OR	Odds Ratios
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
ULS	Unidade Local de Saúde

1. Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma das mais comuns desordens musculoesqueléticas inflamatórias crónicas. É uma doença autoimune, sistémica, crónica, progressiva e de etiopatogenia multifatorial; tendo por base uma inflamação sinovial persistente e simétrica das articulações com conseqüente tumefação, dor, rigidez matinal e limitação funcional das mesmas (1,2).

À medida que a doença avança, ocorrem danos tecidulares irreversíveis, com destruição da cartilagem e do osso, levando ao aparecimento de erosões articulares e atrofia muscular. Em regra, estas erosões constituem-se entre 6 meses a 2 anos após o diagnóstico da artrite reumatóide, acarretando limitação funcional irreversível, podendo conduzir à necessidade de cirurgia ortopédica, incluindo substituição por prótese articular (1,2).

Nos casos típicos, a AR apresenta-se como uma poliartrite simétrica de predomínio distal. As mãos e os pés são as articulações mais envolvidas, sendo estas as localizações mais precocemente atingidas com repercussão radiológica significativa (3).

Estima-se que a ocorrência da AR varie entre países e áreas geográficas (4). Segundo Monjardino et al (5) a prevalência de artrite reumatóide em Portugal é de 0.5 a 1%, idêntica à prevalência mundial que estima-se ser de 1-2% (1,6). A AR é mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino, numa proporção de quatro para um em Portugal (7). Pode surgir em todas as idades, inclusivamente em crianças e idosos, tendo a incidência máxima em adultos jovens de 35-50 anos e mulheres pós-menopáusicas (3,7).

Esta doença acarreta um impacto económico substancial que pode ser quantificado de forma direta (custos em medicação, internamentos, consultas, cuidados de enfermagem e cuidadores); indireta (perda de produtividade: desde absentismo à reforma antecipada por incapacidade); e intangíveis (dor e diminuição da qualidade de vida) (1).

Pela sua prevalência e pelos importantes problemas pessoais, económicos e sociais que suscita, a AR é uma das principais doenças reumáticas sistémicas (7).

O seu diagnóstico apoia-se nos critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) /European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010. Para que os critérios de classificação possam ser aplicados, dois requisitos devem ser atendidos. Primeiro, deve haver evidência clínica de sinovite ativa à observação clínica, em pelo menos uma articulação. Todas as articulações, exceto as articulações interfalanges distais, primeira carpo-metacárpica e primeira meta-tarso-falange, podem ser avaliadas para a identificação de sinovite. Em segundo lugar, outras possíveis causas de sinovite (nomeadamente: lúpus eritematoso sistémico, artrite

psoriática e gota) devem excluídas. De seguida, é aplicado um sistema de pontuação baseado em medidas que são usadas na prática clínica, e a doença é classificada como AR se um total de 6 ou mais pontos (de um valor máximo de 10) for atingido a partir da pontuação obtida em cada um de quatro diferentes domínios. Os domínios são: o número e o local das articulações envolvidas, alterações serológicas do fator reumatóide (FR) e do anticorpo antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP), elevação das provas de fase aguda (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) e duração dos sintomas (8).

O FR é um auto-anticorpo (uma imunoglobulina com reatividade anti-IgG) que, para além de ser considerado um dos critérios de diagnóstico de AR encontrado em 75% a 80% dos doentes, é utilizado na determinação do prognóstico da doença, estando a sua positividade associada a um pior prognóstico funcional e estrutural (3). Contudo, o FR não é específico para a AR podendo estar presente, por exemplo, no lúpus eritematoso sistémico, na síndrome de Sjögren, em doenças infecciosas crónicas e em cerca de 5% dos indivíduos considerados normais (3,9,10). De forma a aumentar a especificidade e sensibilidade do FR foram desenvolvidas metodologias laboratoriais (ensaio imunoenzimático) que permitem a deteção e quantificação dos vários serótipos de imunoglobulinas do FR, nomeadamente a imunoglobulina M do FR (FR IgM) e a imunoglobulina A do FR (FR IgA) (6,10).

O anti-CCP é um auto-anticorpo, descoberto mais recentemente, que é encontrado nos doentes com AR, apresentando uma especificidade superior ao FR e uma sensibilidade idêntica. A deteção do anti-CCP tem valor diagnóstico e preditivo clínico na evolução da doença (11).

A identificação à data de diagnóstico da AR de preditores de risco para constituição de erosões articulares, é importante para a individualização das estratégias terapêuticas.

O significado dos serótipos de FR como fatores de prognóstico é ainda uma questão em debate (12). E o serótipo de imunoglobulina A do fator reumatóide, em particular, não é habitualmente pesquisado na prática clínica. Neste sentido, este estudo visa avaliar o valor preditivo do FR IgA para artrite erosiva em doentes com AR.

1.1 Objetivos e hipóteses

A pergunta central deste estudo é: A presença de Fator Reumatóide IgA é um fator de risco para o desenvolvimento de erosões articulares em doentes com AR?

O objetivo principal deste estudo é avaliar o papel do serótipo Imunoglobulina A do Fator Reumatóide no prognóstico da AR. Para tal, foi averiguado se a positividade do serótipo IgA do Fator Reumatóide se associa ao aparecimento de artrite erosiva (erosões) nos doentes da Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda com diagnóstico de AR.

Os objetivos secundários são: estudar de forma exploratória a associação entre a artrite erosiva (erosões) em Raio-X das mãos e/ou dos pés com as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico de AR, duração da doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X, FR IgM, anti-CCP e hábitos tabágicos.

As hipóteses deste estudo são:

- I. Existe uma associação estatisticamente significativa entre a positividade do FR IgA e o aparecimento de artrite erosiva em doentes com AR;
- II. Existe uma associação estatisticamente significativa entre o FR IgM e o aparecimento de artrite erosiva em doentes com AR;
- III. Existe uma associação estatisticamente significativa entre a positividade do anti-CCP e o aparecimento de artrite erosiva em doentes com AR.

2. Materiais e métodos

2.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, clínico, transversal e retrospectivo, realizado na ULS da Guarda num período de seis meses decorridos de março a agosto de 2017. Estudo de investigação aprovado pelo Conselho de Administração, pela Comissão de Ética e pelo Diretor de Serviço de Reumatologia da ULS da Guarda (Anexo 1).

2.2 Amostra

Num primeiro momento realizou-se o levantamento da população-alvo do estudo: 264 doentes com diagnóstico de AR em seguimento na ULS Guarda.

De seguida, procedeu-se à seleção da amostra tendo em conta os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de inclusão: (1) pacientes que cumprem os critérios de classificação para AR da ACR/EULAR 2010; (2) pacientes em seguimento na ULS da Guarda há pelo menos dois anos desde o diagnóstico de AR; (3) pacientes com exame radiológico convencional das mãos e pés realizado na ULS da Guarda à data da última consulta; (4) pacientes cuja determinação do FR (IgM e IgA) foi realizado na ULS da Guarda; (5) pacientes que aceitaram participar no estudo e assinaram o respetivo consentimento informado (Anexo 2).
- Critérios de exclusão: (1) grávidas; (2) menores de dezoito anos; (3) indivíduos pertencentes a grupos vulneráveis, nomeadamente com limitações neuropsiquiátricas que não lhes permitia compreenderem a informação referente ao estudo.

Obedecendo a estes critérios foi obtida uma amostra de conveniência constituída por 86 doentes que compareceram em consulta de reumatologia entre abril e agosto de 2017.

A amostra de 86 doentes foi classificada em dois grupos: um grupo positivo para erosões constituído por 30 doentes que apresentaram artrite erosiva em Raio-X das mãos e/ou pés, realizado em corte transversal, e um grupo sem erosões constituído por 56 doentes.

2.3 Variáveis de estudo

O levantamento de dados foi realizado a partir dos processos clínicos.

A amostra foi caracterizada tendo em conta as seguintes variáveis:

- I. Artrite erosiva em Raio-X das mãos e/ou dos pés realizado em corte transversal atual;
- II. Sexo;
- III. Idade à data do diagnóstico;
- IV. Duração da doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X;
- V. FR IgA;
- VI. FR IgM;
- VII. Anti-CCP;
- VIII. Hábitos tabágicos.

A variável categórica dependente deste estudo é a artrite erosiva em Raio-X das mãos e/ou dos pés realizado em corte transversal atual, dicotomizada da seguinte forma: presença versus ausência de erosões articulares em pelo menos uma articulação. A análise do Raio-X foi realizada por um único médico reumatologista.

A variável quantitativa independente primária é o FR IgA, determinada no laboratório da ULS da Guarda por ensaio imunoenzimático, sendo considerada positiva quando é maior que 20 UI/mL.

As variáveis independentes secundárias incluem o FR IgM, o anti-CCP, a duração da doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X, a idade ao diagnóstico, o sexo e os hábitos tabágicos.

A variável FR IgM é uma variável quantitativa, determinada no laboratório da ULS da Guarda por ensaio imunoenzimático, sendo considerada positiva quando é maior que 5 UI/mL.

A variável anti-CCP é uma variável quantitativa, determinada no laboratório da ULS da Guarda por ensaio imunoenzimático, sendo considerada positiva quando é maior que 10 UI/mL.

A variável hábito tabágico é uma variável categórica, tendo os doentes sido categorizados em não fumadores (nunca fumaram) versus fumadores (fumadores atuais e ex-fumadores).

Relativamente à variável duração de doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X, só foram incluídos no estudo doentes com mais de dois anos de diagnóstico.

Justificando-se esta decisão pelo facto das erosões articulares se constituírem entre 6 meses a 2 anos após o diagnóstico da AR.

2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa estatístico IBM SPSS®, versão 24.

As variáveis artrite erosiva, sexo e hábitos tabágicos (variáveis categóricas) foram descritas recorrendo-se a frequências absolutas e relativas (em percentagem). Para descrever as variáveis FR IgA, FR IgM, o anti-CCP, duração de doença desde o diagnóstico até à data do Raio-X e a idade ao diagnóstico (variáveis quantitativas) recorreu-se à média, mediana, desvio padrão, máximo e mínimo.

Relativamente às variáveis quantitativas, compararam-se os grupos de pacientes com e sem erosões com o teste *t de Student* para amostras independentes, assumindo-se variâncias iguais, ou teste de *Mann-Whitney*, quando o primeiro não se mostrou apropriado. Para a verificação dos pressupostos do teste *t de Student* recorreu-se aos testes de *Kolmogorov-Smirnov*, com correção de *Lilliefors*, e de *Levene* (13, 14).

A análise da associação com artrite erosiva de cada uma das putativas variáveis serológicas explicativas (FR IgM, FR IgA, anti-CCP) foi efetuada numa primeira etapa através de regressão logística univariada. De seguida, verificou-se a potencial associação entre FR IgA, FR IgM e anti-CCP através de testes de Chi-quadrado. Numa segunda etapa, efetuou-se análise logística multivariada das variáveis serológicas potencialmente associadas à artrite erosiva, ajustada às covariáveis potencialmente confundidoras (sexo, idade à data do diagnóstico, duração de doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X e hábitos tabágicos). Planeou-se efetuar a análise multivariada com todos os marcadores serológicos em conjunto, adicionalmente às covariáveis potencialmente confundidoras, mas também em vários modelos, isoladamente para cada marcador serológico, caso não se verificasse independência entre as variáveis serológicas (FR IgM, FR IgA, anti-CCP).

Nos modelos logísticos multivariados somente serão apresentados os OR ajustados quando o *p*-value do teste de *Wald* se mostrou inferior a 0,2. Note-se que o OR é uma medida da associação existente entre uma exposição e um *outcome*, representando a chance de uma doença ocorrer na presença de um fator de risco, em comparação com a chance de doença ocorrer na ausência do fator de risco. O OR possui a vantagem para com outras medidas, de permitir fazer comparações entre estudos com diferentes desenhos (14).

Para a verificação da qualidade dos modelos logísticos multivariados recorreu-se ao teste *Hosmer-Lemeshow*, ao *pseudo-R2 de Nagelkerke* e à estimativa da área sob a curva em análise ROC, sensibilidade e especificidade para a caracterização do poder de discriminação (classificação) dos pacientes de acordo com o valor dos marcadores serológicos (FR IgA, FR IgM e anti-CCP) (13, 14).

Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos quando o respetivo valor de prova (p-value) foi inferior a 0,05 e os intervalos de confiança a 95% não incluíam o valor 1.

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra

3.1.1 Amostra de doentes

Relativamente às características sociodemográficas dos oitenta e seis doentes da amostra, a maioria era do sexo feminino (81,4%) e apenas dezasseis do sexo masculino (18,6%). Realce-se que esta distribuição por sexo equipara-se, como referido anteriormente, à prevalência de AR em Portugal, em que para cada doente do sexo masculino existem quatro do sexo feminino.

Destaque-se que a maioria dos doentes se encontrava acima da meia-idade à data de diagnóstico de AR (gráfico 1). O doente mais novo tinha vinte e seis anos e o mais velho oitenta e um anos à data de diagnóstico. A média de idades ao diagnóstico foi de 54,1 anos, com um desvio padrão de 13,5 anos.

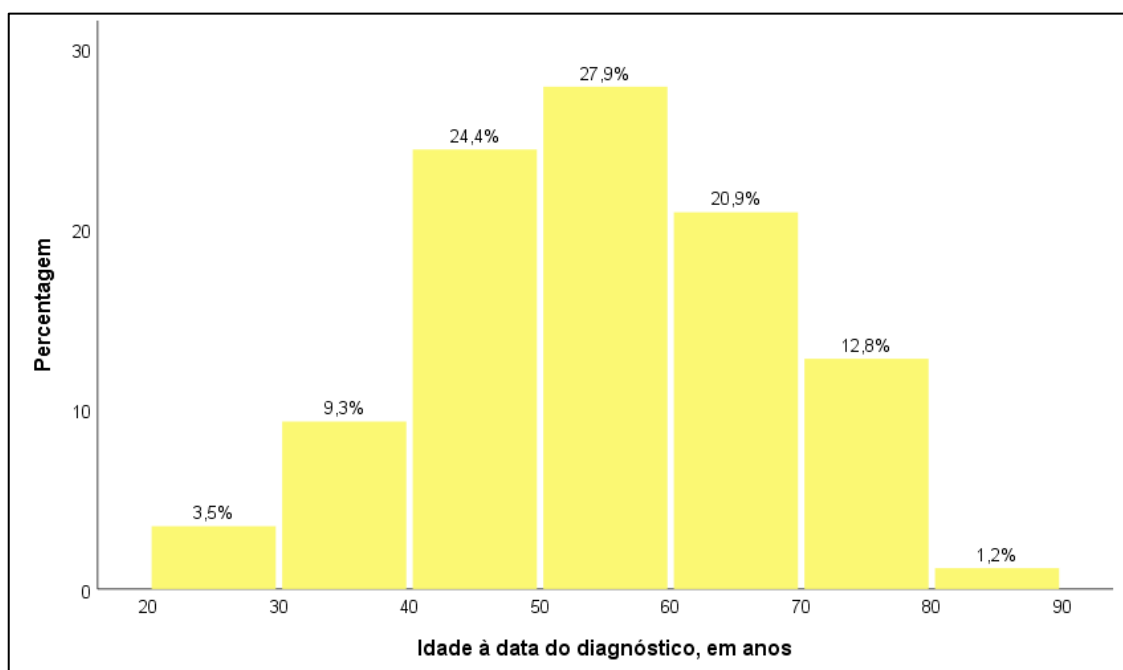


Gráfico 1- Distribuição dos doentes por idade à data do diagnóstico, em anos.

Alusivamente à distribuição da amostra por idades e sexo salienta-se que quarenta das setenta mulheres, incluídas na amostra, tinham idade igual ou superior a 51 anos, à data de diagnóstico, o que vai de acordo ao facto de a AR ter maior incidência em mulheres pós-menopáusicas.

No que concerne à duração da AR desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X, note-se que quase metade dos doentes (43%) apresentou entre dois a cinco anos de evolução de doença. Sendo que a média do número de anos decorrentes desde do diagnóstico até à data de realização do Raio-X AR foi de $8,2 \pm 6,5$ anos, com um mínimo de dois anos de duração e máximo de trinta e quatro anos (gráfico 2).

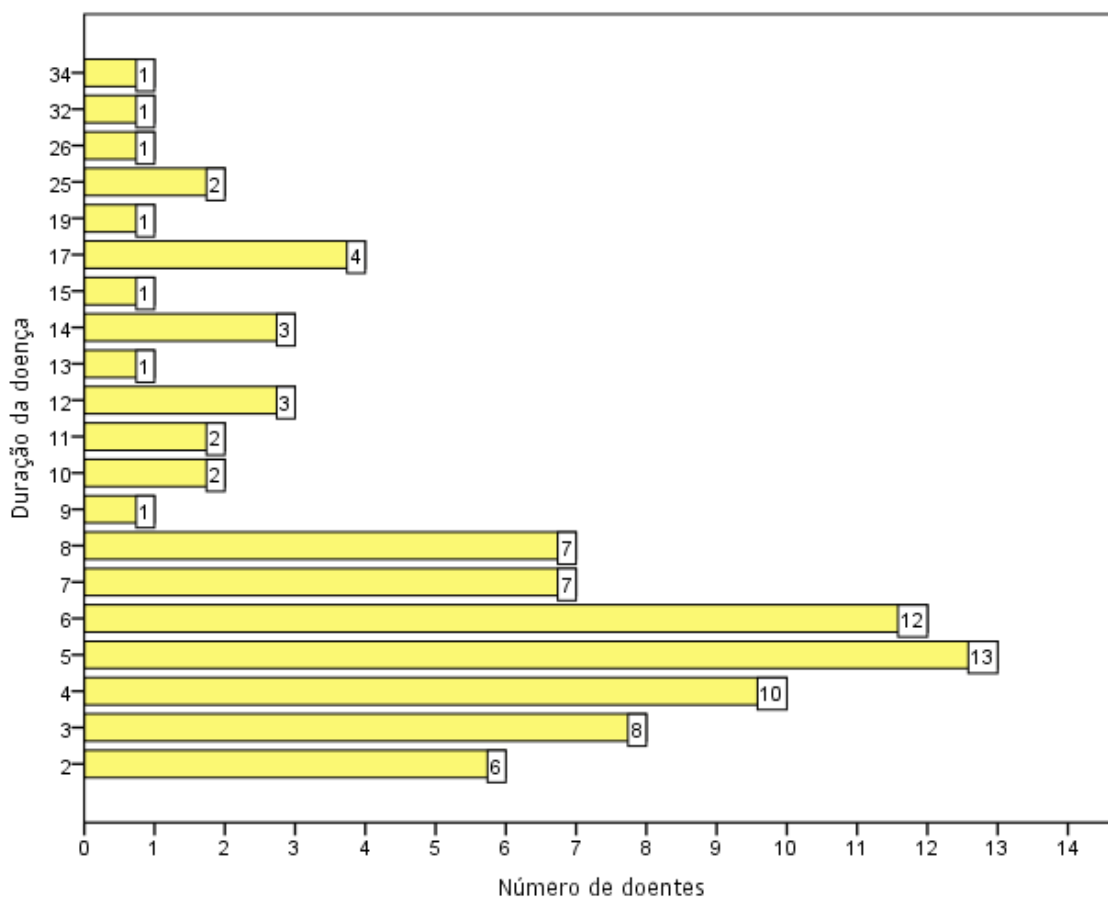


Gráfico 2 - Distribuição de frequências da duração de artrite reumatóide desde o diagnóstico até à data do Raio-X dos doentes da amostra.

Referente ao determinante de saúde estilo de vida, verificou-se que apenas uma pequena percentagem (18,1%) dos doentes se identificou como fumadores ou ex-fumadores (gráfico 3).

Dentro do grupo de doentes com história de tabagismo verificou-se uma distribuição equitativa por sexo.

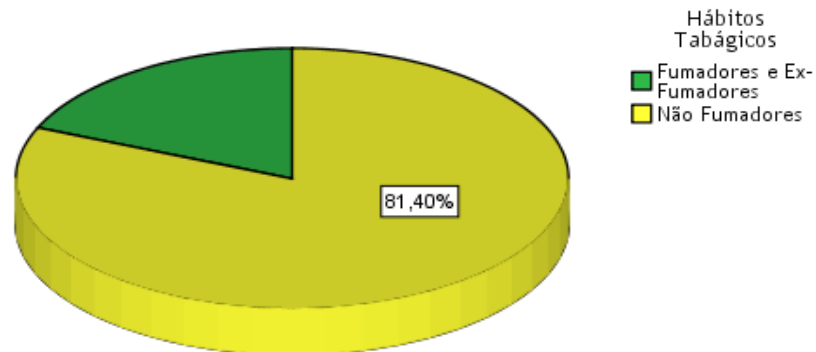


Gráfico 3- Distribuição dos doentes por hábito tabágico.

Relativamente à artrite erosiva em Raio-X realizado em corte transversal à data da última consulta, verificou-se que trinta dos oitenta e seis doentes (34,9%) apresentaram erosões em pelo menos uma articulação.

Analisando os marcadores serológicos do estudo, verificou-se que o FR IgA foi positivo em aproximadamente um quarto dos doentes. Aproximadamente metade dos doentes demonstraram FR IgM e anti-CCP positivos (tabela 1).

Tabela 1- Prevalências da seropositividade do FR IgA, FR IgM e anti-CCP na amostra (N=86).

	Frequência (N)	Porcentagem
FR IgA		
Positivo	23	26,7%
Negativo	63	73,3%
FR IgM		
Positivo	40	46,5%
Negativo	46	53,5%
Anti-CCP		
Positivo	40	46,5%
Negativo	46	53,5%

3.1.2 Análise inferencial da amostra categorizada

Analisando a amostra à luz dos dois grupos categorizados tendo em conta a positividade versus negatividade para artrite erosiva em Raio-X das mãos e/ou dos pés, verificou-se no grupo de trinta doentes com artrite erosiva que vinte e três eram do sexo feminino (76,7%) e sete do sexo masculino (23,3%).

A média da idade, à data do diagnóstico, no grupo de doentes com artrite erosiva foi de $53,07 \pm 14,36$ anos, e no grupo sem artrite erosiva a foi de $54,59 \pm 13,11$ anos.

Repare-se que a médias das idades, à data do diagnóstico de AR, dos dois grupos não se mostraram significativamente diferentes ($p=0,621$) (tabela 2).

Em relação à duração de doença desde o diagnóstico até ao Raio-X, a média no grupo de doentes com erosões ($11,87 \pm 8,38$ anos) verificou-se ser significativamente superior à respetiva média no grupo dos restantes pacientes ($6,21 \pm 4,13$; $p < 0,001$) (tabela 2).

Tabela 2- Análise descritiva e inferencial dos grupos de acordo com a presença ou ausência de artrite erosiva.

	Artrite erosiva		P-value
	Sim (N=30)	Não (N=56)	
Sexo (n) (%)			
Feminino	23 (76,7)	47 (83,9)	-
Masculino	7 (23,3)	9 (16,1)	
Idade à data do diagnóstico, em anos.			
Média±DP	53,07±14,36	54,59±13,11	0,621 ^a
Mediana (mín; máx)	54,5 (26; 77)	53 (27; 81)	
Duração da doença desde o diagnóstico até ao Raio X, em anos.			
Média±DP	11,87±8,38	6,21±4,13	<0,001 ^{ab}
Mediana (mín; máx)	9,5 (2; 34)	5 (2; 25)	

^a Teste *t-Student*; ^b Teste de *Mann-Whitney U*.

3.2 Análise por regressão logística univariada

Na análise univariada, em que se examinou a associação de cada umas putativas variáveis explicativas com o desenvolvimento de artrite erosiva, verificou-se que o sexo, a idade ao diagnóstico e os hábitos tabágicos não se mostraram significativamente associados ao aparecimento de artrite erosiva. Já a duração de doença desde o diagnóstico até à data do Raio-X, os FR IgM e IgA e o anti-CCP mostraram-se significativamente associados ao aparecimento de erosões, como se pode observar na tabela 3.

Tabela 3 - Associações entre o aparecimento de erosões e cada um dos possíveis fatores.

	Incidência de artrite erosiva		OR univariado (não ajustado) Sim/Não (IC95%); Regressão Logística	P-value ^a
	Sim (N=30)	Não (N=56)		
Sexo (n) (%)				
Feminino	23 (76,7)	47 (83,9)	0,629 (0,208; 1,903)	0,412
Masculino	7 (23,3)	9 (16,1)		
Idade, em anos, à data do diagnóstico				
Média±DP	53,07±14,36	54,59±13,11	0,992 (0,959; 1,025)	0,616
Mediana (mín; máx)	54,5 (26; 77)	53 (27; 81)		
Duração de artrite reumatóide desde o diagnóstico até ao Raio-X				
Média±DP	11,87±8,38	6,21±4,13	1,175 (1,065; 1,296)	0,001
Mediana (mín; máx)	9,5 (2; 34)	5 (2; 25)		
FR IgM (n) (%)				
Positivo	21 (70,0)	19 (33,9)	4,544 (1,745; 11,831)	0,002
Negativo	9 (30,0)	37 (66,1)		
FR IgA (n) (%)				
Positivo	13 (43,3)	10 (17,9)	3,518 (1,301; 9,510)	0,013
Negativo	17 (56,7)	46 (82,1)		
Anti-CCP (n) (%)				
Sim	21 (70,0)	19 (33,9)	4,544 (1,745; 11,831)	0,002
Não	9 (30,0)	37 (66,1)		
Hábitos tabágicos (n) (%)				
Sim	8 (26,7)	8 (14,3)	2,182 (0,725; 6,569)	0,165
Não	22 (73,3)	48 (85,7)		

^a Teste de *Wald*

Repare-se que, entre os doentes com artrite erosiva, 43,3% apresentaram FR IgA positivo, e que 70% dos doentes com artrite erosiva apresentaram FR IgM e anti-CCP positivos.

Para o FR IgA, o *odds ratio* para o aparecimento de erosões é de 3,5 [IC95%: (1,301-9,510); p=0,013], ou seja, a chance dos doentes com FR IgA positivo desenvolverem artrite erosiva é o triplo da chance dos doentes com FR IgA negativo.

Para o FR IgM e anti-CCP, os *odds ratios* para o aparecimento de erosões são, respetivamente, 4,5 [IC95%: (1,745-11,831); p=0,002] e 4,5 [IC95%: (1,745-11,831); p=0,002]. Estimou-se que a chance dos doentes com FR IgM e anti-CCP positivos apresentarem artrite erosiva é mais do quádruplo da chance, comparativamente com os doentes que apresentem estes marcadores negativos.

Verificou-se que, por cada ano de aumento da duração da doença, a chance para o aparecimento de erosões aumenta 17,5% [OR=1,175; IC95%: (1,065-1,296); p=0,001].

3.3 Análise por regressão logística multivariada

Analisou-se por modelo de regressão logística multivariável as três variáveis serológicas em conjunto (FR IgA, FR IgM, anti-CCP), juntamente com as covariáveis potencialmente confundidoras (sexo, idade à data do diagnóstico, duração da doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X e hábitos tabágicos). No entanto, os marcadores serológicos IgM, IgA ou anti-CCP perdiam a sua significância se fossem utilizados em simultâneo no mesmo modelo logístico.

Efetivamente, as variáveis serológicas FR IgA, FR IgM e anti-CCP mostraram estar fortemente associados entre si (teste do qui-quadrado com $p < 0,001$ para qualquer das associações):

- A associação entre os FR IgM e IgA é positiva perfeita (coeficiente de associação Gamma = 1);
- A associação entre o FR IgM e anti-CCP é positiva muito forte (coeficiente de associação Gamma = 0,948);
- A associação entre o fator IgA e anti-CCP é positiva forte (coeficiente de associação Gamma = 0,870).

Foram, então, criados modelos logísticos multivariados preditivos para o aparecimento de erosões para cada uma das três variáveis serológicas potencialmente explicativas: FR IgA, FR IgM, anti-CCP, ajustando-se os *odds ratios* para as covariáveis potencialmente confundidoras: sexo, idade à data de diagnóstico, duração de doença desde diagnóstico de AR até à data de realização do Raio-X articulares e hábitos tabágicos.

3.3.1 Modelo de regressão logística multivariada com o serótipo IgA do FR

O modelo de regressão logístico multivariado que das três variáveis serológicas apenas inclui o FR IgA, apresenta um poder de discriminação aceitável dos doentes com artrite erosiva [área ROC=0,784; IC95%: (0,676-0,892); $p < 0,001$ (gráfico 3), com uma sensibilidade e especificidade de 83,3% e 67,9%, respetivamente, para o valor de corte 0,252 UI/mL (tabela 4)](14).

Através deste modelo de regressão logística multivariada, apresentado na tabela 4, verificou-se pelo *odds ratio* que o FR IgA não está significativamente associado ao aparecimento de artrite erosiva [OR = 2,42 (IC95% 0,72-8,07; $p = 0,152$)].

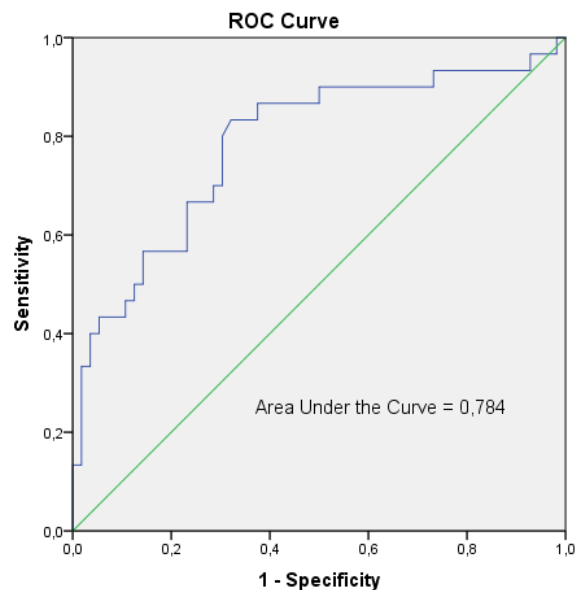


Gráfico 4- Curva ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do FR IgA para artrite erosiva: área ROC=0,784; IC95%: (0,676; 0,892); $p < 0,001$.

Tabela 4 - Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos.

	OR ajustado Sim/Não (IC95%); Regressão Logística (N=86)	Teste de Wald P-value
Duração da doença, desde diagnóstico até ao Raio-X	1,190 (1,068; 1,326)	0,002
IgA (n) (%) Positivo	2,416 (0,723; 8,067)	0,152
Negativo		
Hábitos tabágicos (n) (%) Sim	2,688 (0,616; 11,729)	0,188
Não		

R² Nagelkerke=0,310. Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2(8)=9,104$; $p=0,334$.

Sensibilidade=83,3%, especificidade=67,9%, valor preditivo positivo=58,1% e valor preditivo negativo=88,4%, para o valor de corte 0,252.

3.3.2 Modelo de regressão logística multivariada com serótipo IgM do FR

O modelo logístico multivariado que inclui o FR IgM (mas não o FR IgA nem o anti-CCP) apresenta um poder de discriminação aceitável para os doentes com artrite erosiva [área ROC=0,799; IC95%: (0,687-0,911); $p<0,001$ (gráfico 5), com uma sensibilidade de 76,7% e uma especificidade de 80,4%, para o valor de corte 0,361 UL/mL(tabela 5)] (14).

Por meio deste modelo que avalia a associação do FR IgM ao aparecimento de artrite erosiva, de forma ajustada para as possíveis covariáveis de confundimento, verifica-se pelo *odds ratio* de 3,537 (IC95%: 1,155-10,830; $p=0,152$) que o FR IgM está significativamente associado ao aparecimento de artrite erosiva (tabela 5).

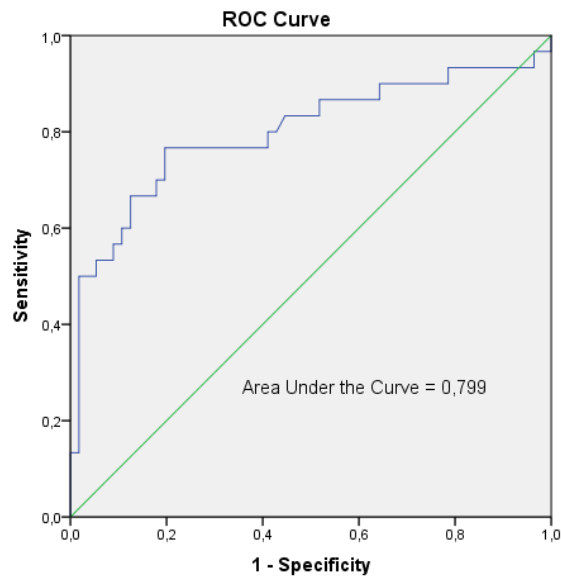


Gráfico 5 - Curva ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do FR IgM para artrite erosiva: área ROC=0,799 (IC95%: (0,687; 0,911)); $p < 0,001$.

Tabela 5 - Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos.

	OR ajustado Sim/Não (IC95%); Regressão Logística (N=86)	Teste de Wald P-value
Duração da doença, desde diagnóstica até ao Raio-X	1,188 (1,064; 1,326)	0,002
IgM (n) (%)		
Positivo	3,537 (1,155; 10,830)	0,027
Negativo		

R^2 Nagelkerke=0,347. Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2(8)=8,487$; $p=0,387$.

Sensibilidade=76,7%, especificidade=80,4%, valor preditivo positivo =67,6% e valor preditivo negativo=86,5%, para o valor de corte 0,361.

3.3.3 Modelo de regressão logística multivariada com o anti-CCP

O modelo de regressão logística multivariado que das três variáveis serológicas apenas inclui o anti-CCP apresenta uma boa discriminação dos doentes com artrite erosiva [área ROC=0,807 (IC95%: (0,696- 0,917); $p<0,001$ (gráfico 6), com uma sensibilidade e especificidade iguais a 80% e 82,1%, respetivamente, para o valor de corte 0, 395 UI/mL (tabela 6)] (14).

Por análise multivariada, o anti-CCP mostrou-se significativamente associado ao aparecimento de artrite erosiva com *odds ratio* de 4,130 (IC95%: 1,330-12,823; $p=0,014$) (tabela 6).

Entre os três modelos logísticos, aquele que apresenta maior poder preditivo para o aparecimento de erosões utiliza esta variável serológica.

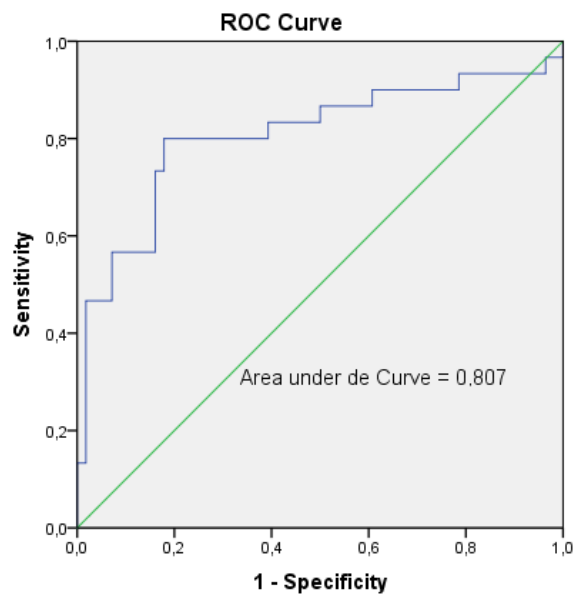


Gráfico 6 - Curva ROC referente ao modelo preditivo ajustado de regressão logística multivariada do anti-CCP para artrite erosiva: área ROC=0,807 (IC95%: (0,696; 0,917); $p<0,001$).

Tabela 6- Modelo de regressão logística preditivo do aparecimento de erosões cujos OR's foram ajustados pelo sexo, idade à data do diagnóstico e hábitos tabágicos.

	OR ajustado Sim/Não (IC95%); Regressão Logística (N=86)	Teste de Wald P-value
Duração da doença, desde diagnóstica até ao Raio-X	1,192 (1,072; 1,325)	0,001
Anti-CCP (n) (%)		
Sim	4,130 (1,330; 12,823)	0,014
Não		

R² Nagelkerke=0,362. Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2(8)=10,042$;
p=0,262.

Sensibilidade=80,0%, especificidade=82,1%, valor preditivo
positivo=70,6% e valor preditivo negativo=88,5%, para o valor de corte
0,395.

4. Discussão

As doenças reumáticas são a principal causa de morbidade no mundo. Na Europa aproximadamente um quarto dos adultos são portadores de patologias musculoesqueléticas que limitam a sua atividade de vida diária (5). Tendo em conta estes factos, o aumento da incidência das doenças do foro reumático com a idade e o agravante do envelhecimento, realça-se as doenças reumáticas como um problema de saúde pública. Urgindo, assim, a necessidade de diagnóstico atempado e intervenções médicas efetivas.

A AR é uma das principais doenças reumáticas sistémicas, e o seu diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais, uma vez que, quando controlada numa fase precoce do seu curso clínico, tem grandes probabilidades de não evoluir para incapacidade funcional, diminuindo-se as comorbilidades associadas, e o impacto na esperança média de vida (7).

De referir que o curso da AR é heterogéneo, envolvendo desde formas não erosivas e menos agressivas, a formas com potencial de progressão mais grave que condicionam destruição articular e consequente incapacidade funcional (15, 16).

Há evidência que os medicamentos utilizados na AR, nomeadamente o metotrexato e os agentes biológicos, são eficazes no controlo clínico e laboratorial da doença e que podem prevenir o desenvolvimento de erosões articulares. Os imunossuppressores biológicos demonstraram maior capacidade de induzir a remissão clínica e prevenir os danos articulares, incluindo a artrite erosiva; contudo, tendo em conta o risco acrescido de efeitos adversos e o custo elevado destes medicamentos é necessário o seu uso ponderado, através da estratificação dos doentes de acordo com o prognóstico e risco relativo de progressão para constituição de erosões articulares e consequente maior risco de compromisso funcional irreversível e limitação da qualidade de vida (8, 15-17).

Neste sentido, a identificação de pacientes com fatores preditores de mau prognóstico podem influenciar positivamente a individualização da terapêutica com melhor relação risco/benefício e a otimização do controlo da doença (16-18).

Até à data, há um número considerável de estudos que analisa o valor preditivo do anti-CCP no prognóstico de AR, e que definem este marcador como um preditor independente da progressão radiológica da AR (11, 16, 19, 20). No que diz respeito ao papel dos serótipos do FR no desenvolvimento de erosões e prognóstico de AR, os dados são conflituosos: por um lado, existem estudos que afirmam que o FR IgA poderá apresentar um maior papel preditivo para pior prognóstico e risco de erosões articulares na AR, em relação ao FR IgM (11, 18); por outro lado, há estudos que afirmam o contrário (16, 17), sendo a evidência científica limitada. Neste

sentido, e tendo em conta que os diferentes serótipos do FR são determinados no laboratório da ULS da Guarda, por ensaio imunoenzimático, considerou-se pertinente realizar este estudo que visou avaliar o valor preditivo do FR IgA no desenvolvimento de artrite erosiva em doentes com AR.

No que diz respeito à caracterização sociodemográfica dos doentes incluídos neste estudo note-se que a maioria é do sexo feminino, numa proporção de aproximadamente quatro mulheres para cada homem. Esta proporção e predominância de sexo vão de encontro à maior incidência de AR na mulher em Portugal (7). Para além disso, constata-se que esta distribuição corresponde à distribuição por gênero da população-alvo deste estudo, o que nos permite inferir que esta amostra poderá ser representativa dos doentes com AR em seguimento na ULS da Guarda.

Relativamente à idade, à data de diagnóstico, verificou-se um predomínio da 6ª década de vida. Repare-se que a incidência máxima desta doença em Portugal é em adultos jovens e mulheres pós-menopáusicas (7). Efetivamente, mais de metade das mulheres deste estudo apresentava idade igual ou superior a 51 anos (idade média da menopausa) aquando do diagnóstico de AR. A predominância desta faixa etária poderá justificar-se por um atraso no diagnóstico de AR, que poderá ser, em parte, explicado pelo facto dos pacientes recorrerem tardiamente aos serviços de saúde especializados e pelo envelhecimento da população da Guarda.

Neste estudo o sexo não se mostrou significativamente associado à artrite erosiva, ao contrário do estudo de Syversen et al (16) que afirma que o sexo feminino é um fator independente preditor da progressão radiográfica (OR=3,32; IC95%: 1,34-7,57).

A idade, à data de diagnóstico, não se mostrou estatisticamente associada ao aparecimento de artrite erosiva.

Relativamente aos hábitos tabágicos, apenas uma pequena percentagem dos doentes afirmou ter esse comportamento de risco. Este comportamento não se mostrou significativamente associado ao aparecimento de erosões. No entanto, poderá existir uma tendência para o aparecimento de erosões aumentar nos doentes com hábitos tabágicos, o que corroboraria outros estudos que afirmam que os fatores ambientais apresentam um papel importante na etiologia e no prognóstico da AR, sendo o tabagismo o principal fator de risco ambiental (7, 21, 22). Mas como referido, neste estudo os hábitos tabágicos não alcançaram significância estatística, provavelmente devido ao facto da dimensão de amostra para esta análise secundária ser insuficiente. Neste sentido, tal associação requererá efetuar uma confirmação com uma amostra aleatória maior de pacientes com AR.

Relativamente as variáveis serológicas verificou-se por análise univariada de regressão logística, em que se relaciona cada variável independente com a variável dependente sem ajuste de possíveis covariáveis de confundimento, que o FR IgA, o FR IgM e o anti-CCP mostraram-se significativamente associados ao aparecimento de erosões.

Contudo, quando as três variáveis serológicas (FR IgA, o FR IgM e o anti-CCP) são analisadas conjuntamente num modelo de regressão logístico multivariado ajustado para possíveis variáveis de confundimento verificou-se que perdem a sua significância, nesse sentido analisou-se a associação existente entre as três variáveis e demonstrou-se que o FR IgA, o FR IgM e o anti-CCP estão fortemente associados entre si, sendo esta a razão da perda de significância quando se analisa as três em simultâneo no mesmo modelo de regressão.

Consequentemente, realizou-se a análise multivariada para cada uma das variáveis serológicas separadamente, ajustada para as covariáveis de confundimento: sexo, idade à data de diagnóstico, duração da doença desde o diagnóstico até à data de realização do Raio-X e hábitos tabágicos. Verificou-se que o FR IgA não está significativamente associado ao desenvolvimento de artrite erosiva. Comprovando-se assim, que a relação do FR IgA com artrite erosiva estava sobrestimada na análise univariada de regressão logística.

O FR IgM e o anti-CCP - quer por análise univariada, quer por multivariada - mostraram estarem significativamente associados ao desenvolvimento de artrite erosiva.

Efetivamente, o anti-CCP verificou-se ser o melhor preditor para o aparecimento de erosões. Tal enquadra-se no estudo de Syversen et al (16) que define o anti-CCP como o melhor preditor independente para a progressão radiográfica (OR=4,00; IC 5%: 1,60-10,00).

4.1 Limitações do estudo

A limitação mais evidente relaciona-se com o facto de a amostra ser por conveniência, podendo não ser representativa da população-alvo de doentes com artrite reumatóide na população geral, por enviesamento da amostra. Contudo, nesta amostra as características demográficas e a frequência dos marcadores serológicos e de artrite erosiva são similares às reportadas em grandes coortes observacionais multicêntricas europeias (23).

Outra limitação relaciona-se com a dimensão relativamente pequena da amostra, pelo que os resultados obtidos podem não apresentar poder inferencial adequado do real valor prognóstico dos marcadores serológicos analisados para a população geral dos doentes com AR. Para se confirmarem estes resultados, será necessário obter-se uma amostra aleatória de maior dimensão de indivíduos com AR numa dada população-alvo, idealmente multicêntrica.

Outra limitação pode ser apontada no âmbito dos valores de FR IgA, FR IgM e Anti-CCP utilizados, que não foram determinados na sua totalidade aquando do diagnóstico de AR. Tendo sido pedidas novas análises aos doentes que não possuíam essa informação nos registos clínicos hospitalares. Contudo, existe evidência científica que a positividade dos FR e do anti-CCP com frequência se estabelece antes do início das manifestações clínicas da AR, muitas vezes precedendo-a em vários anos. Além disso, uma vez positivos, estes marcadores mantêm-se em regra presentes ao longo do curso crónico da doença, não sendo possível em regra induzir a sua negatividade através da terapêutica imunossupressora, incluindo os biológicos, nem através da indução da remissão clínica completa da artrite (24).

Este é um estudo observacional transversal, que analisa a associação entre variáveis (marcadores serológicos e artrite erosiva) mas não permite fazer qualquer inferência sobre causalidade entre estas variáveis. Para o efeito, seria mais apropriado um estudo observacional de coorte prospetiva, incluindo os participantes à data de diagnóstico de AR e durante o tempo apropriado para verificar o potencial desenvolvimento de erosões articulares em cada doente.

Há que ter em atenção que a heterogeneidade da duração da artrite reumatóide desde o diagnóstico até à data do Raio-X entre participantes incluídos neste estudo é uma variável de confundimento para o potencial efeito dos marcadores serológicos no desenvolvimento de erosões articulares. De forma a limitar o efeito deste viés neste estudo de desenho transversal, a duração da AR foi incluída para ajustamento nos modelos multivariados.

Outra potencial fonte de viés é o impacto da heterogeneidade da estratégia terapêutica individualizada na prevenção de desenvolvimento de erosões articulares. Este confundidor não foi analisado neste estudo, uma vez que a inclusão de maior número de variáveis tendo em conta a dimensão de amostra, poderia por si constituir um fator de viés, pelo efeito das análises múltiplas no risco de aumentar o erro estatístico tipo II. Contudo, a estratégia terapêutica foi instituída de acordo com a boa prática clínica, tendo como pilar nuclear da terapêutica a medicação crónica com metotrexato.

Em futuras investigações sobre este tema seria uma mais valia desenvolver um estudo observacional prospetivo, com seleção aleatória de uma amostra multicêntrica, que determine à data de diagnóstico os marcadores serológicos de interesse e acompanhe os doentes prospetivamente, averiguando o desenvolvimento de artrite erosiva em Raios-X seriados.

5. Conclusão

Com este estudo evidenciou-se que o FR IgA não se associa de forma independente a um maior risco de artrite erosiva em doentes com AR. E que, dada a forte associação entre a positividade dos marcadores analisados - particularmente entre os FR IgM e FR IgA - não se justifica a determinação dos FR IgA na prática clínica corrente.

Para além disso, este estudo enquadra-se na evidência científica, que recomenda a utilização do marcador anti-CCP como o melhor fator preditivo da individualização da terapêutica de AR.

Poderá concluir-se - ainda com limitações oportunamente referidas - que este estudo apresenta informações pertinentes para a prática clínica.





6. Bibliografia

1. Rudan I, Sidhu S, Papan A, Meng SJ, Xin-Wei Y, Wang W, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *Journal of global health*. 2015;5(1):1-10.
2. Silva J. *Reumatologia Prática*. 2 ed. Coimbra: Diagnóstico; 2005;19.2-19,22.
3. Vaz A. *Artrite Reumatóide*. Lisboa: Lidel; 2000; 3-5; 41-49; 75-78; 101-113.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;36(3):182-8.
5. Monjardino T, Lucas R, Barros H. Frequency of rheumatic diseases in Portugal: a systematic review. *Acta reumatologica portuguesa*. 2011;36(4):336-63.
6. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1079-84.
7. Saúde DGS. Programa Nacional Contra As Doenças Reumáticas. In: Divisão de Doenças Genéticas CeG. Lisboa: DGS; 2005. p. 53-57.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
9. Bampton JL, Cawston TE, Kyle MV, Hazleman BL. Measurement of rheumatoid factors by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and comparison with other methods. *Annals of the rheumatic diseases*. 1985;44(1):13-9.
10. Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):505-10.
11. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(4):453-8.
12. Pai S, Pai L, Birkenfeldt R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1998;27(4):252-6.
13. Barton B, Peat J. *Medical Statistics A Guide To SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal* 2º ed. Oxford, UK: John Wile & Sons Ltd; 2014. 392 p. 24-51; 249-286; 287-313.
14. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2ª ed. Canada: John Wiley & Sons.; 2000; 397 p. 31-188.

15. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):427-30.
16. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):212-7.
17. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, et al. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatology international*. 2007;27(11):1041-8.
18. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(5):673-8.
19. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):196-201.
20. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1090-5.
21. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
22. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(3):625-31.
23. Navarro-Compan V, Smolen JS, Huizinga TW, Landewe R, Ferraccioli G, da Silva JA, et al. Quality indicators in rheumatoid arthritis: results from the METEOR database. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(9):1630-9.
24. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100(4):193-201.

7. Anexos

Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética da ULS da Guarda

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE		SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	
Exma. Senhora Dra. Ana Isabel Fernandes Pereira Rua Cruz de São João, 214 Burgães 4780-778 Santo Tirso			
SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º: PROC. N.º:	DATA 03.05.2017
<p>ASSUNTO: Pedido de autorização para realização do estudo subordinado ao tema "A presença de Fator Reumatoide IgA é um fator de risco para o desenvolvimento de erosões articulares em doentes com Artrite Reumatoide"</p> <p>Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V. Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., nada temos a opor ao desenvolvimento do trabalho e que o mesmo se encontra autorizado.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Diretora Clínica de Cuidado de Saúde Hospitalares</p> <p style="text-align: center;"> (Dra. Fátima Cabral)</p> <p style="text-align: center;">Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E Av. Rainha D. Amália 6301 858 Guarda, PORTUGAL TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104 EMAIL secretariado.ca@ulsguarda.min-saude.pt www.ulsguarda.min-saude.pt</p> <p>ULSG.lmp.002.01 1/2</p>			

Anexo 2 - Consentimento informado dos participantes no estudo

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

de acordo com a Declaração de Helsínquia¹ e a Convenção de Oviedo²

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorrecto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Título do estudo: A presença de Fator Reumatoide IgA é um fator de risco para o desenvolvimento de erosões articulares em doentes com Artrite Reumatoide?

Enquadramento: O atual trabalho de investigação surge no âmbito da Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina da estudante Ana Isabel Fernandes Pereira.

O estudo será orientado pela Dr.ª Cláudia Vaz e pelo Dr. Luís Inês e os seus resultados apresentados na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior em 2018.

Explicação do estudo: Ao realizarmos esta avaliação pretendemos analisar se um anticorpo presente no sangue (Factor Reumatóide IgA positivo) permite ajudar a prever a tendência da artrite reumatoide para provocar danos nas articulações de cada doente. Isto é importante porque ajuda o médico a escolher o tratamento mais apropriado para cada doente.

Ao participar neste estudo aceitará realizar um raio X de mãos e/ou pés na ULS da Guarda de forma a podermos avaliar a evolução da sua doença. Caso tenha realizado um raio X de mãos e/ou pés na ULS Guarda há cerca de 6 meses, não necessita de repetir. O raio X das extremidades é um exame imagiológico seguro e quando realizado de forma pouco frequente não provoca efeitos adversos. Sendo contraindicado em caso de gravidez, pelo efeito das radiações no feto.

Autorizará, também, o levantamento de dados do seu processo clínico, nomeadamente: idade, sexo, duração da doença, valor de fator reumatoide, valor anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico e hábitos tabágicos. Caso tais informações não se encontrem no seu processo clínico ser-lhe-ão questionadas pessoalmente ou via telefónica, pelos investigadores.

Caso não se encontre dados referentes aos anticorpos no seu processo clínico, terá que realizar a análise. Na prática, a análise dos anticorpos já foi feita a cada doente e se por alguma razão ainda não o fez, tem indicação clínica para o fazer. Além disso, esta deverá ser feita, sempre que possível, aproveitando a colheita de sangue para as análises de rotina que o doente faz periodicamente para monitorização.

Todos os referidos exames são realizados como parte integrante dos cuidados de saúde habituais dos doentes com Artrite Reumatoide, pelo que não se irá submeter a nenhum exame que não faça parte do enquadramento clínico da sua doença.

¹ http://portal.larsnorte.min-saude.pt/portal/cege/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20%C3%89tica/Ficheiro/Declaracao_Helsinki_2008.pdf

² http://dca.ut.pt/dfs/in/2001/01_0002A/00140036.pdf

Condições: A participação neste estudo é de carácter voluntário podendo recusar-se a participar, sem que tal tenha consequências para si. Este estudo recebeu parecer positivo da Comissão de Ética do Hospital Sousa Martins.

Confidencialidade e anonimato: Todos os dados recolhidos serão confidenciais e de uso exclusivo para o presente estudo, garantindo-se o anonimato.

Identificação dos investigadores: Ana Isabel Fernandes Pereira, Estudante na Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior, a30568@fcsaude.ubi.pt; Dr.ª Cláudia Vaz, Reumatologista no Hospital Sousa Martins; Dr. Luís Inês, Reumatologista da Universidade de Coimbra.

Agradecemos a sua colaboração,

Assinatura/s:
.....
.....

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina/m. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome:

Assinatura: Data: / /

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE	
NOME:
BI/CD Nº:	DATA OU VALIDADE / /
GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO:	
ASSINATURA	

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 2 PÁGINA/S E FEITO EM DUPLICADO:
UMA VIA PARA O/A INVESTIGADOR/A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE**

Anexo 3 - Certificado de Participação nas XXV Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia



Anexo 4 - Publicação em Revista das XXV Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

POSTERS

3. Centro de Matemática e Aplicações, Universidade da Beira Interior

4. Serviço Reumatologia Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e Faculdade de Ciências da Saúde -UBI

Introdução: Nos doentes com Artrite reumatóide (AR), a constituição de erosões articulares irreversíveis determina fortemente o prognóstico a longo prazo. A seropositividade para fatores reumatóides IgM (FR IgM) e para anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de erosões. Contudo, os doentes com AR podem ser portadores de FR de serótipo IgA (FR IgA), que ainda não são habitualmente pesquisados na prática clínica. O risco para artrite erosiva associado aos FR IgA não é bem conhecido.

Objetivo: Avaliar se a presença de FR IgA é um fator de risco para o desenvolvimento de erosões articulares em doentes com AR.

Materiais e métodos: Estudo observacional transversal de doentes com AR, cumprindo os respetivos critérios de classificação ACR/EULAR. Inclusão desde 1 de Abril até 31 de Agosto de 2017, de doentes observados consecutivamente numa Consulta Hospitalar de Reumatologia. Os parâmetros analisados incluíram: Sexo, idade, duração da AR desde o diagnóstico, tabagismo, seropositividade para FR IgM, FR IgA, anti-CCP, presença de erosões articulares nas radiografias das mãos e pés (2 planos). Aplicou-se análise univariada e multivariável de regressão logística, tendo como variável dependente a artrite erosiva e como variáveis independentes os FR IgM, FR IgA, anti-CCP, juntamente com as co-variáveis potencialmente confundentes, com cálculo de odds ratio (OR) para erosões e intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Resultados: Foram incluídos 86 doentes (mulheres 81,4%; média de idade à data de diagnóstico $54,1 \pm 13,5$ anos; duração média de AR $8,2 \pm 6,5$ anos; com artrite erosiva 34,9%; FR IgM positivo 46,5%; FR IgA positivo 26,7%; anti-CCP positivo 46,5%). A regressão logística univariada mostrou associação positiva significativa dos FR IgA, FR IgM e anti-CCP com a artrite erosiva. Nas análises multivariadas para cada marcador serológico, ajustando para o sexo, idade à data de diagnóstico, duração da AR à data dos Rx articulares e hábitos tabágicos, os OR para artrite erosiva associados aos FR IgA, FR IgM e anti-CCP foram, respetivamente: OR =2,42 (IC95% 0,72-8,07; $p=0,152$); OR =3,54 (IC95% 1,16-10,83; $p=0,027$); OR =4,13 (IC95% (1,33-12,82); $p=0,014$). Verificou-se que a positividade

CLP 50 – VALOR PREDITIVO DO SEROTIPO IGA DOS FATORES REUMATÓIDES PARA ARTRITE EROSIVA EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE: ESTUDO OBSERVACIONAL

Ana Isabel Fernandes Pereira¹; Cláudia Vaz²;
Jorge M. R. Gama², Luís Inês¹

1. Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior;

2. Serviço Reumatologia ULS Guarda e Faculdade de Ciências da Saúde - UBI;

POSTERS

de dos serótipos FR IgM, FR IgA e do anti-CCP está fortemente associada (teste χ^2 com $p < 0,001$ para qualquer das associações).

Conclusões: Demonstrámos que os FR IgA se associam ao risco de artrite erosiva em doentes com AR, mas apenas em análise univariada. Contudo, dada a forte associação entre a positividade dos marcadores analisados, particularmente entre os FR IgM e FR IgA e a perda de significância na análise multivariada da associação entre FR IgA e erosões articulares, não se justifica a determinação dos FR IgA na prática clínica corrente.

Anexo 5 - Publicação em “Abstract book” EULAR Congress e no Internation Scientific Indexing

Amsterdam
13-16 June 2018

eular2018
Annual European Congress of Rheumatology

AMSTERDAM
13-16 June 2018

Annual European Congress of Rheumatology

Registrations New Registration **Abstract Submissions** New Abstract Submission Profile

Abstract Submissions

All your abstract submissions are listed below.
You can use the "Click here to manage this abstract" buttons to view the different versions of an abstract submission.

EULAR 2018
ASSOCIATION OF RHEUMATOID FACTOR IMMUNOGLOBULIN A SEROPOSITIVITY WITH RISK OF EROSIIVE ARTHRITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: AN OBSERVATIONAL STUDY.
Medical or Research Professionals/Clinicians : EULAR 2018
Submission Identifier: EULAR18-2819
Event: EULAR 2018
Filed under: 11. Rheumatoid arthritis - prognosis, predictors and outcome
Ana Pereira, Cláudia Vaz *, Jorge Gama, Luís Inês
Created on 21.01.2018 12:41

Acceptance Information

Status(es): Publication only
Publication only means that your abstract will be published in the Electronic "Abstract Book" which is an Official Supplement to the "Annals of Rheumatic Diseases ARD". This will be in form of a PDF, available through the EULAR Website. The abstract will also have an official citation; it will be listed in ISI and in the EULAR Abstract Archive, with title, author(s) and full abstract text.