

Influência de fatores reprodutivos sobre parâmetros clínicos e laboratoriais da artrite reumatoide

Influence of reproductive factors in the clinical and laboratory parameters of rheumatoid arthritis

Artigo original

Palavras-chave

Artrite reumatoide
Gravidez
Prognóstico

Keywords

Arthritis, rheumatoid
Pregnancy
Prognosis

Resumo

OBJETIVO: Estudar se a artrite reumatoide (AR) sofre influências de idade de menarca, número de gestações e tempo de vida reprodutiva. **MÉTODOS:** Estudo transversal e retrospectivo dos prontuários de 247 pacientes com AR, cujos dados sobre menarca, menopausa, número de gestações, autoanticorpos, serosites, nódulos reumatóides e índice funcional de Steinbrocker foram coletados. Os estudos de associação foram feitos pelos testes *t* de Student e Mann-Whitney; os de correlação, pelos testes de Pearson e de Spearman. A significância adotada foi de 5%. **RESULTADOS:** A idade média de diagnóstico da AR foi de 43,2±14,1 anos, a idade mediana da menarca de 13 anos e o número mediano de gestações foi de 3. Em 63,9% existia fator reumatoide; o fator antinuclear em 20%; os nódulos reumatóides em 8,8%; derrame pleural em 2,8% e pericardite em 2,4%. O índice funcional de Steinbrocker mostrou que 45,6% tinham escore 1; 40,8% o escore 2; 9,1% o escore 3 e 4,3% o escore 4. Encontrou-se correlação inversa entre a quantidade de gestações e idade de surgimento da AR ($p<0,0001$). Além disso, a pleurite relacionou-se com uma menarca precoce ($p=0,04$) e com uma vida menstrual breve ($p=0,009$). Quanto mais tardia a menopausa, maior foi a idade de aparecimento dos primeiros sintomas ($p=0,005$) naquelas com aparecimento da AR na pós-menopausa. **CONCLUSÃO:** A precocidade da menarca e brevidade da vida reprodutiva indicam pior prognóstico, já que se relacionam com pleurites. A maior quantidade de gestações e menopausa tardia mostram efeito protetor, retardando o aparecimento da doença.

Abstract

PURPOSE: To study if rheumatoid arthritis (RA) is influenced by age at menarche, number of pregnancies and reproductive life span. **METHODS:** This was a cross-sectional and retrospective study of medical records of 247 RA patients. We collected data on menarche, menopause, number of pregnancies, autoantibodies, serositis, rheumatoid nodules, and functional index of Steinbrocker. Association studies were done using the Student *t* and Mann-Whitney tests and correlation was determined by the Pearson and Spearman tests. The level of significance adopted was 5%. **RESULTS:** The mean age at diagnosis of RA was 43.2±14.1 years, the median age at menarche was 13 years and the median number of pregnancies was 3. Rheumatoid factor was present in 63.9% of the patients, 20% had antinuclear factor, 8.8% rheumatoid nodules, 2.8% had pleural effusion, and 2.4% had pericarditis. The Steinbrocker functional index showed that 45.6% had a score of 1, 40.8% a score of 2, 9.1% a score of 3, and 4.3% a score of 4. We found an inverse correlation between the number of pregnancies and age at onset of RA ($p<0.0001$). In addition, pleurisy was related to an early menarche ($p=0.04$) and a short menstrual life ($p=0.009$). The later the menopause, the greater the age at onset of symptoms ($p=0.005$) in those with postmenopausal onset of RA. **CONCLUSION:** A precocious menarche and brief reproductive life indicate a poor prognosis regarding pleurisy. A larger number of pregnancies and late menopause show a protective effect, delaying the onset of the disease.

Correspondência:

Thelma L. Skare
Serviço de Reumatologia do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba
Alameda Augusto Stelfeld, 1.908
CEP: 80730-150 – Bigorrião – Curitiba (PR), Brasil

Recebido

06/06/2011

Aceito com modificações

22/07/2011

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

¹ Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

² Aluno do curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática autoimune mais prevalente no sexo feminino, na proporção de três mulheres para um homem¹. As razões desta preferência, embora objeto de especulação, ainda não são totalmente reconhecidas.

Tem sido postulado que a gestação pode exercer um efeito protetor contra essa doença, embora os dados acerca deste achado sejam contraditórios²⁻⁵. Possíveis explicações para tal efeito benéfico incluem as alterações hormonais ocorridas durante a gravidez e a passagem de células fetais para a mãe (microquimerismo fetal)². É fato reconhecido que os hormônios femininos desempenham um papel imunomodulador, atuando tanto na ativação de determinadas respostas – como as associadas com células T do tipo Th2 e células B – como suprimindo outras – como a função das células apresentadoras de antígeno^{6,7}.

Guthrie et al.² estudando 310 pacientes com AR encontraram que pacientes múltiparas têm menor risco de AR quando comparadas com a população normal. Um outro estudo³ observou que idade mais precoce à menarca e ciclos menstruais irregulares aumentam o risco para essa doença. Ainda, alguns autores negam influência da gravidez e de uso de contraceptivos no prognóstico da AR⁴ e, outros não encontraram associação entre nuliparidade e infertilidade e risco de AR⁵.

Como a AR é uma doença com conhecidas influências genéticas e ambientais⁸, é possível que características próprias de cada população e de sua situação geográfica influam nos resultados. É nesse contexto que se insere o presente estudo, que teve por objetivo estudar a influência dos fatores reprodutivos sobre a artrite reumatoide em uma população do sul do Brasil.

Métodos

Este é um estudo transversal e retrospectivo devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição local. Foram incluídas 247 pacientes com pelo menos 4 dos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico para essa doença⁹ e acompanhadas nos últimos 5 anos do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. São critérios diagnósticos para a doença: presença de artrite em duas ou mais articulações vistas pelo médico, envolvimento articular simétrico, envolvimento de articulações das mãos, presença de fator reumatoide, presença de nódulos reumatoides, rigidez matinal com duração maior que de meia hora e achados radiológicos característicos como osteoporose justa articular e erosões⁹.

A amostra obtida representa todas as pacientes com AR do sexo feminino acompanhadas nesse ambulatório

durante o período supracitado, cujo prontuário apresentava dados sobre antecedentes obstétricos e ginecológicos.

Foram coletados dados sobre a idade da menarca e menopausa, antecedentes obstétricos (número de gestações, paridade e abortos). As informações sobre a artrite reumatoide foram: idade de início, perfil de autoanticorpos – fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide (FR) –, achados extra-articulares (presença de nódulos reumatoides, pleurites, pericardites) e gravidade da doença medida pelo índice funcional de Steinbrocker¹⁰. O índice funcional de Steinbrocker permite uma classificação das pacientes de acordo com o seu grau de funcionalidade em quatro categorias principais, da seguinte forma: grau 1 – a que não apresenta limitações funcionais para o desempenho de atividades diárias; grau 2 – a que tem algum tipo de limitação na vida diária; grau 3 – a que só consegue cuidar de si própria; e grau 4 – a que necessita de auxílio para os próprios cuidados¹⁰.

Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência. Utilizou-se o teste t de Student para estudos de associações das variáveis numéricas gaussianas (como tempo de atividade menstrual com idade ao início da artrite reumatoide, índice de funcional de Steinbrocker, presença de FR, FAN, pleurites, pericardites e nódulo reumatoide). O teste de Mann Whitney foi usado para dados numéricos de distribuição não gaussiana (como associação entre idade de menarca, da menopausa e número de filhos com presença de nódulos, pleurites e pericardites, FR e FAN). O teste de Spearman foi usado para correlação entre paridade, idade de menarca e de menopausa, e o de Pearson para correlação entre tempo de atividade menstrual com idade de início da artrite. Os cálculos foram feitos com auxílio do *software* Graph Pad Prism versão 4.0. A significância adotada foi de 5%.

Resultados

Análise da amostra estudada

Entre as 247 pacientes incluídas, a idade de diagnóstico da AR variou entre 5 e 83 anos (média de 43,27±14,18 anos) e a menarca aconteceu dos 9 aos 18 anos (mediana de 13 anos). O número de gestações variou de 0 a 15 (mediana de 3) e a paridade ficou entre 0 e 14, sendo a mediana de 3. A quantidade de abortos variou de 0 a 6, sendo a mediana 0.

Quanto aos dados clínicos referentes à AR, das 247 pacientes, 158 (63,9%) apresentavam FR positivo e 49 (20%) tinham FAN positivo. Vinte e duas (8,8%) apresentaram-se com nódulos reumatoides; sete (2,82%) com derrame pleural e seis (2,4%) tinham pericardite. Considerando-se o índice funcional de Steinbrocker, das pacientes que tinham o dado disponível, aproximadamente 45,6% (123 casos) tinham escore 1; 40,8% (94

escore 2; 9,1% (21) escore 3 e 4,3% (10) escore 4. Em 17 pacientes não existiam registros acerca do índice de Steinbrocker.

Cento e quarenta e quatro pacientes usaram anti-maláricos para tratamento, 168 usaram metotrexate, 41 usaram leflunomide, 4 usaram azatioprina, 20 usaram sulfasalazina, 9 fizeram uso de anti-TNF a e 2 usaram terapia anti-CD 20 (rituximabe).

Influência da idade da menarca, número de gestações e paridade nos achados da artrite reumatoide

A associação do número de gestações com os dados clínicos estudados não se mostrou significativa ($p=0,1$ para FR; $p=0,4$ para FAN; $p=0,2$ para pericardite; $p=0,3$ para pleurite; $p=0,2$ para nódulos subcutâneos e $p=0,4$ para o índice funcional de Steibrocker). A idade da menarca não influenciou na idade de aparecimento da AR ($p=0,1$; Spearman $r=0,08$; IC95% = -0,04–0,21).

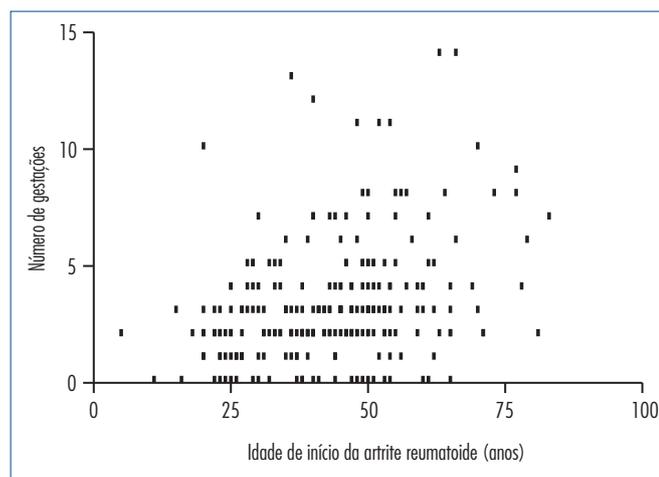


Figura 1. Quantidade de gestações versus idade de início da artrite reumatoide ($p<0,0001$; Spearman $r = 0,33$; IC95% = 0,21–0,43).

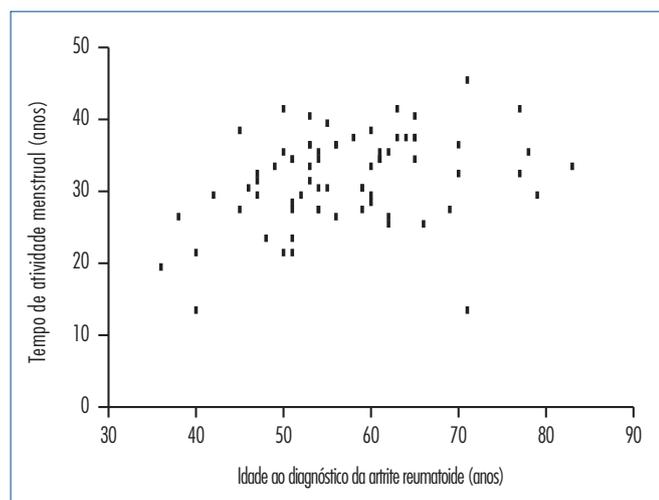


Figura 2. Tempo de atividade menstrual versus idade ao diagnóstico da artrite reumatoide ($p=0,0046$; Pearson $r=0,33$; IC95% = 0,10–0,52).

Todavia, o número de gestações influenciou sobre a idade em que a doença surgiu ($p<0,0001$) como pode ser visto na Figura 1.

Influência da idade da menopausa nos achados da artrite reumatoide

Em 135 pacientes existiam dados sobre a menopausa e a idade variou entre 25 e 59 anos (média de $40,0 \pm 6,2$ anos). Destas pacientes, 94 eram FR positivo, 24 FAN positivo, 15 apresentaram-se com nódulos reumatóides, 5 tinham pericardite e 5 pleurite. Cinquenta e cinco apresentavam grau 1 no índice funcional de Steinbrocker, 49 tinham grau 2, 13 eram grau 3 e 7, grau 4. Dentre as manifestações clínicas estudadas, apenas a pleurite demonstrou associação com o tempo de atividade menstrual ($p=0,009$), ou seja, quanto menor o tempo de atividade menstrual, maior a chance de que uma pleurite ocorra. Não se encontrou associação entre tempo de atividade menstrual e presença de FR ($p=0,7$), FAN ($p=0,2$), pericardite ($p=0,5$), nódulos ($p=0,5$) e índice funcional de Steinbrocker ($p=0,4$).

No subgrupo de mulheres já menopausadas e com AR de início na pós-menopausa, o tempo de atividade menstrual se associou com aparecimento mais tardio da doença reumática ($p=0,004$); Pearson $r=0,3$; IC95% = 0,10–0,5) (Figura 2).

Discussão

Diversos trabalhos demonstram que a história reprodutiva da paciente com AR tem algum impacto sobre a doença. Um efeito benéfico é conhecido há mais de 70 anos, quando Hensch demonstrou que a maioria das mulheres com AR, quando fica grávida, melhora da doença durante este período¹¹. Todavia, o modo como a gravidez afeta o prognóstico e a progressão dessa entidade nosológica é algo bastante controverso²⁻⁵.

Na pesquisa atual, encontrou-se que o número de gestações retardou o aparecimento da AR. Além disso, mulheres menopausadas e que desenvolveram AR após este período, tinham um início mais tardio da doença reumática se tivessem menstruado por mais tempo. Isso demonstra um efeito protetor da gravidez e do tempo da atividade hormonal para essa doença reumática. Esses achados encontram eco em outro estudo², em que foram analisadas 310 pacientes com AR e 1.418 casos controles, no qual também se demonstrou que pacientes com histórico de gravidez tinham uma menor prevalência (40% a menos) de AR em relação às nulíparas. Estes mesmos autores não encontraram associação entre idade do nascimento do primeiro filho e ocorrência ou não de AR. Uma outra análise¹² feita com 1.872 pacientes do Registro de Pacientes com Artrite de Norfolk, na

Inglaterra, acompanhadas por 5 anos, mostrou que as mulheres que tinham tido filhos e desenvolviam qualquer tipo de artrite inflamatória (das quais 45% eram AR) tinham um melhor desempenho funcional do que as nulíparas. Além disso, nas pacientes que tinham tido pelo menos um filho, o intervalo entre o nascimento do último filho era proporcional à idade de aparecimento dos sintomas da AR¹². Também é descrito que endometriose e ovários policísticos são fatores de risco para aparecimento de AR⁴.

Especula-se se o benefício observado pela gestação possa ou não ser atribuído à elevação dos hormônios sexuais durante a gravidez, uma vez que tais alterações revertem rapidamente após o parto². Uma segunda hipótese é de que células fetais que passam para a mãe durante a gravidez podem persistir em pequeno número no organismo materno por longos períodos (microquimerismo fetal) e, assim, alterar a tolerância do sistema imunológico conferindo um papel protetor¹³. O DNA fetal circulando na corrente sanguínea materna pode obrigar o sistema imune a adotar uma classificação mais ampla do que é próprio, ou pode contribuir para o reparo tissular¹². Nesta situação, o grau de disparidade genética entre a mãe e o bebê pode ser importante e benéfico¹².

Uma terceira teoria¹⁴ aventa a possibilidade de que não sejam as gestações em si, mas a alteração de outros fatores de risco durante a gestação – por exemplo, o tabagismo e a obesidade – que sejam responsáveis por esse efeito. Outros ainda³ sugerem que a amamentação é quem altera o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise, o que parece relacionar com uma elevação dos níveis de cortisol, o que seria benéfico para a paciente com AR. Karlson et al.³, estudando 674 mulheres

(das quais 60% apresentavam AR com FR positivo), observaram que a amamentação por mais de 12 meses estava inversamente relacionada com aparecimento de AR, ao passo que menarca precoce e ciclos menstruais irregulares aumentavam a sua prevalência. Todavia, é bom ter em mente que a prolactina é um hormônio cuja atividade é notadamente pró-inflamatória¹⁵. Ela afeta a diferenciação e maturação de linfócitos T e B e a produção de imunoglobulinas, e aumenta determinadas moléculas de adesão associadas ao processo inflamatório. Interessantemente, estudos mais recentes mostram que crianças que foram amamentadas com leite materno por mais tempo têm uma maior prevalência de aparecimento da AR com FR positivo¹⁶.

Um outro achado curioso na análise atual foi o da associação de ocorrências de pleurites com uma menarca mais precoce e com menor tempo de vida reprodutiva. A pleurite é uma manifestação extra-articular da AR, a qual é mais comum nas formas mais graves. Embora não tenha sido possível provar este fato pelos índices funcionais de Steinbrocker, deve-se ter em mente que esta última variável pode ser alterada com tratamento agressivo da doença reumática¹⁷, possibilitado pelos modernos medicamentos biológicos como anti-TNF α e anti-CD20. A observação de associação dos fatores reprodutivos com ocorrência de pleurites é inédita, não tendo sido encontradas publicações em que este tipo de estudo tenha sido feito.

Concluindo, pode-se dizer que, na população estudada, o número de gestações e a duração da vida reprodutiva das pacientes exercem um efeito protetor sobre a AR, traduzido num início mais tardio da doença, enquanto que o acometimento pleural está associado com menarca precoce e menor tempo de atividade reprodutiva.

Referências

1. Tehlirian CV, Bathon JM. Clinical and laboratory manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on rheumatic diseases*. 13th ed. New York: Springer; 2008. p. 114-21.
2. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1842-8.
3. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3458-67.
4. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(2):72-82.
5. Pope JE, Bellamy N, Stevens A. The lack of associations between rheumatoid arthritis and both nulliparity and infertility. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28(5):342-50.
6. Verthelyi D. Female's heightened immune status: estrogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance. *Endocrinology*. 2006;147(2):659-61.
7. Hu SK, Mitcho YL, Rath NC. Effect of estradiol on interleukin 1 synthesis by macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1988;10(3):247-52.
8. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Páramo E, Salazar JC, Iglesias-Gamarrá A, Mantilla RD, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2009;32(1):64-9.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
10. Klippel JH, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998. vol. 2, p. A1-12.

11. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1938;13(3):161-7.
12. Camacho EM, Harrison M, Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Verstappen SM, et al. Parity, time since last live birth and long-term functional outcome: a study of women participating in the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):642-5
13. Nelson JL. Naturally acquired microchimerism: for better or for worse. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):5-7.
14. Esdaile JM. Exogenous female hormones and rheumatoid arthritis: a methodological view of the contradictions in the literature. *Br J Rheumatol.* 1989;28 Suppl 1:4-10.
15. Ochoa-Amaya JE, Malucelli BE, Cruz-Casallas PE, Nasello AG, Felício LF, Carvalho-Freitas MI. Acute and chronic stress and the inflammatory response in hyperprolactinemic rats. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17(6):386-95.
16. Berglin E, Kokkonen H, Eisnarsdottir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):454-60.
17. Resman-Targo BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals. *Am J Manag Care.* 2010;16(9 Suppl):S249-58.