

Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil

Mariana Costa Moura¹, Paola Tamara Silva Zakszewski¹, Marília Barreto Gameiro Silva², Thelma Larocca Skare³

RESUMO

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com manifestações extra-articulares (MEA) de artrite reumatoide (AR) do serviço de referência; relatar a prevalência de MEA e compará-la com dados da literatura; relacionar, se possível, fatores preditores dessas manifestações. **Pacientes e métodos:** Foram revisados 262 prontuários de pacientes com AR, diagnosticados pelos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (1987), que tiveram consulta médica em 2010. Os dados foram coletados e a análise estatística foi feita por descrições, cálculos matemáticos simples, teste *t* de Student e qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). **Resultados:** Cento e vinte pacientes (45,8%) apresentaram alguma MEA no curso da doença. Manifestações pulmonares, nódulos reumatoides e Síndrome de Sjögren foram mais prevalentes. Fator reumatoide e anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado foram positivos na maior parte dos pacientes com testes disponíveis. A maioria foi classificada como classe 1 e 2 do Índice Funcional de Steinbrocker. O valor médio do Índice de Atividade da Doença-28 (DAS-28, *Disease Activity Score-28*) foi de 3,629, e do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*) foi de 1,12. Evidenciou-se que pacientes com MEA possuem a doença há mais tempo ($P < 0,05$) e que o tabagismo atual está associado à presença das manifestações ($P < 0,05$). **Conclusões:** A prevalência de pacientes que tiveram MEA ao longo do curso de sua doença foi 45,8%, e é possível correlacionar tabagismo atual e aparecimento de MEA.

Palavras-chave: artrite reumatoide, perfil de saúde, tabagismo.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por sinovite inflamatória. É uma poliartrite simétrica e aditiva com potencial deformante variável, geralmente ocorrendo em articulações periféricas e coluna cervical. Ocorre em 1% da população em geral, e é três vezes mais frequente em mulheres que em homens. A prevalência é maior com o aumento da idade, e então a diferença entre os gêneros passa a não ser tão grande. Seu início se dá mais comumente entre 35 e 50 anos de idade, e sabe-se que seu aparecimento está relacionado à predisposição genética e à interação de agentes ambientais com essa predisposição.¹

O processo inflamatório pode se estender para sistemas e órgãos, causando manifestações extra-articulares (MEA). Essas manifestações ocorrem igualmente em homens e mulheres e podem aparecer em qualquer idade.² Estima-se que 40% dos pacientes apresentem MEA em algum momento do curso da doença, das quais cerca de 15% são consideradas graves.³

São preditores desse tipo de manifestação: gênero masculino, doença articular grave, baixa capacidade funcional, níveis altos de marcadores inflamatórios, elevados títulos de autoanticorpos como fator reumatoide (FR), anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e fator antinuclear (FAN). Os dois primeiros estão ainda relacionados à gravidade das MEA.^{2,4,5} Tabagismo, maior tempo de doença e AR associada

Recebido em 16/08/2011. Aprovado, após revisão, em 27/06/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: 12103/10. Ambulatório do Serviço de Reumatologia, Faculdade Evangélica do Paraná, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC.

1. Aluna do curso de Medicina

2. Mestre em Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná – UFPR; Professor-Adjunto de Reumatologia, Faculdade Evangélica do Paraná – FEPAR; Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia

3. Doutor, Instituto de Pesquisas Médicas, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEP; Chefe da Disciplina de Reumatologia, FEPAR; Chefe do Serviço de Reumatologia, HUEP

Correspondência para: Mariana C. Moura. Rua Professor Duílio A. Calderari, 100. Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80040-250. E-mail: ma_moura@hotmail.com

aos genes HLA-DRB1*04 também são preditores de MEA. Provavelmente devido a interações entre esses e outros fatores de risco, há a tendência de ocorrer mais de uma MEA no mesmo paciente. Nódulos reumatoides são associados a largo espectro de graves MEA.^{2,6}

Há várias definições para as MEA, que variam de acordo com os critérios clínico e/ou patológicos empregados. O fato de não haver consenso internacional e uma classificação única se deve, em parte, às diferenças observadas em textos de reumatologia, relatos de caso e estudos de incidência. Outras razões são discrepâncias nas definições de casos e variações na inclusão de manifestações além das clássicas MEA. Alguns achados não articulares têm sido classificados como complicações da AR em vez de MEA, e outros, ainda, não são descritos nem como MEA nem como complicações, mas são incluídos devido a seu risco aumentado em AR.⁷ Isso limita comparações entre diferentes estudos.

Publicações recentes sugerem que a utilização de um critério semelhante possibilitaria uma avaliação mais consistente da extensão da doença extra-articular. Nesse contexto, Turesson *et al.*⁸ sugeriram um conjunto de critérios para MEA severas. Esses critérios foram desenvolvidos para identificar MEA clinicamente importantes em estudos retrospectivos estruturados de revisão de prontuários.

São exemplos de MEA comumente encontradas na literatura: nódulos reumatoides, pericardite, derrame pericárdico, pleurite, derrame pleural, doença pulmonar intersticial, hipertensão da artéria pulmonar, síndrome de Caplan, síndrome de Felty, anemia de doença crônica, trombocitose, neuropatia, esclerite, episclerite, síndrome Sicca, escleromalácia perforans, glomerulonefrite, úlceras cutâneas, vasculites, tenossinovite de De Quervain, amiloidose e Síndrome de Sjögren.^{4-6,8,9}

O processo inflamatório sistêmico é o maior preditor de mortalidade em pacientes com AR. A MEA confere à taxa de mortalidade um aumento de cinco vezes em relação à dos pacientes sem essas manifestações, ainda mais quando são levadas em consideração comorbidades como doenças cardiovasculares e pulmonares, malignidades e demência. Algumas manifestações da MEA, especialmente vasculite, pericardite, pleurite, amiloidose e doença de Felty, são associadas com menor expectativa de vida quando comparadas com pacientes sem MEA. Há também um risco particularmente aumentado de morte prematura por doença cardiovascular. A sobrevivência entre pacientes que têm AR sem MEA é semelhante à da população geral.^{2,3,8,10-12}

Considerando os pacientes com MEA de AR do serviço de referência, o estudo em questão propõe-se a descrever o perfil epidemiológico desses pacientes, relatar a prevalência de MEA

e compará-las com dados da literatura, além de relacionar, se possível, fatores preditores dessas manifestações.

PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo que teve como base os dados dos prontuários de pacientes com AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os Critérios de Classificação do *American College of Rheumatology* (ACR, 1987), e que tiveram consulta médica no serviço no período de janeiro a dezembro de 2010.

Os seguintes dados foram coletados: gênero, idade, cidade de residência, etnia, escolaridade, tabagismo atual e prévio e tempo de uso, idade ao diagnóstico, tempo de doença, comorbidades, presença de MEA no curso da doença, autoanticorpos (FR, FAN, anti-CCP, anti-Ro e anti-La), valores de avaliação funcional global por meio do Índice Funcional de Steinbrocker e do Questionário de Avaliação da Saúde (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) e parâmetros de atividade de doença por meio do Índice de Atividade da Doença-28 (*Disease Activity Score 28* – DAS-28). Esses dois últimos referiram-se à última consulta do ano.

A etnia foi estratificada em caucasiana, mulata, negra, amarela e indígena, de acordo com registros tradicionais do serviço. A escolaridade foi dividida em analfabeto/ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior incompleto e ensino superior completo, de acordo com registros utilizados no ambulatório. Foram consideradas comorbidades as condições concomitantes que não são descritas pela literatura como consequência direta da AR (mesmo que se saiba que algumas delas sejam mais frequentemente associadas à AR).

As MEA foram agrupadas de acordo com sistema ou órgão afetado: nódulo reumatoide, hematológica, pulmonar, cardíaca, ocular, neurológica, renal, vasculite reumatoide, osteomuscular, linfadenopatia, amiloidose, Síndrome de Sjögren. Como não há consenso na literatura atual acerca da classificação das MEA, foi necessário adaptar descrições encontradas utilizando aquelas já reconhecidas em livros e artigos de referência para descrever os achados do serviço. Artigos de Turesson *et al.*^{6,8} e o livro *Rheumatology*² foram utilizados como base.

Com relação aos autoanticorpos, o FAN foi avaliado por imunofluorescência indireta e padronização dos resultados conforme o II Consenso Brasileiro de FAN Hep-2, sendo positivo quando titulação > 1:80, de acordo com o considerado pelo laboratório do HUEC. O FR (IgM) foi obtido por meio do teste qualitativo de aglutinação em látex, e foram considerados

positivos os testes com valor > 20 UI/mL. O anti-CCP (IgG) foi determinado pelo método ELISA, (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), com ponto de corte 20 U/mL. Títulos entre 20–39 U/mL foram considerados fracamente positivos; entre 40–59 U/mL, como moderadamente positivos; e acima de 60 U/mL, fortemente positivos. Os autoanticorpos anti-Ro e anti-La foram testados pelo método ELISA.

O Índice Funcional de Steinbrocker é separado em quatro classes, considerando-se a capacidade do indivíduo de realizar tarefas da vida diária. A classe 1 corresponde àquele que realiza todas as atividades sem assistência; classe 2 apresenta alguma dificuldade para realizá-las; classe 3 só é capaz de cuidar de si próprio; classe 4 precisa de assistência para realizar todas as tarefas.¹

O HAQ envolve perguntas relacionadas à vida diária que são somadas em oito grupos predeterminados, e seu resultado é dividido por oito. O valor encontrado avalia a qualidade de vida do indivíduo. Quanto maior o valor, pior a qualidade de vida.¹³ O DAS-28 avalia a atividade da AR por meio de uma equação matemática utilizando os valores de Escala Visual Analógica de dor (grau 0–10, sendo 0 nenhuma dor e 10 dor extremamente forte), número de articulações doloridas, número de articulações com edema e a velocidade de hemossedimentação (mm/h). Resultados acima de 5,1 indicam atividade alta da doença; entre 3,2–5,1, atividade moderada; de 2,6–3,2, baixa atividade; e abaixo de 2,6, doença em remissão.¹³

Um total de 262 prontuários foi incluído no estudo, de acordo com os critérios preestabelecidos. As informações foram inseridas em uma planilha do programa Excel 2007 (Microsoft) e manejadas para compor o perfil epidemiológico por descrições e cálculos matemáticos simples como percentual e média aritmética.

Para analisar se houve diferença entre o tempo de doença em pacientes com ou sem MEA foi usado um teste *t* de Student (ZAR 1999). O teste de qui-quadrado foi usado para analisar as diferenças entre as proporções de pacientes com ou sem MEA e diversas variáveis, quais sejam: etnia, tabagismo atual, tabagismo prévio, FR, anti-CCP e gênero.

Foi retirado da análise associada à etnia um indivíduo de origem indígena, por ser o único representante dessa classe, tornando assim impossível analisá-lo estatisticamente. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). As análises estatísticas foram efetuadas com o pacote estatístico Statistica (Statsoft), e as tabelas desenvolvidas com o Excel 2007 (Microsoft).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba em protocolo sob nº 12103/10 de dezembro de 2010 e não apresenta conflito de interesse.

RESULTADOS

Cento e vinte pacientes apresentaram MEA ao longo do curso da doença – o que corresponde a 45,8% da população de pacientes com AR no período estudado –, e a maioria era do gênero feminino (84,1%). A média de idade foi de 56 anos, variando de 29–87 anos e moda de 61 anos. Com relação à cidade em que residiam, foram obtidos dados de 101 pacientes: 64 em Curitiba, quatro em São José dos Pinhais, dois em Ponta Grossa, dois em Pinhais, dois em Colombo, dois em Campo Largo, dois em Paranaguá, dois em Araucária e 21 em outras cidades do Paraná. No que diz respeito à etnia, 71 (71,7%) eram caucasianos, 23 (23,2%) eram mulatos, cinco (5%) eram negros e para 21 não havia registro. A média de idade ao diagnóstico foi de 44 anos, com intervalo de 11–83 anos e moda de 50 anos. A média do tempo de doença foi de 12,2 anos, com variação dos valores de 0–64 anos. Dados sobre escolaridade foram encontrados em 80 prontuários e estão descritos na Tabela 1.

Quanto ao tabagismo, apenas um prontuário não apresentou registro. Entre os demais, 82 (69%) não eram tabagistas atuais e 23,5% do total eram tabagistas prévios, com média de tempo de uso de 20,2 anos – oito pacientes foram excluídos desse cálculo por falta de informação. Trinta e sete dos indivíduos (31%) eram tabagistas atuais, com média de tempo de uso de 26 anos.

As principais comorbidades descritas nos pacientes no período do estudo estão representadas na Figura 1. Várias delas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e hipotireoidismo, foram encontradas concomitantemente no mesmo paciente. As especificações dos tipos mais comuns de MEA, de acordo com o órgão ou sistema afetado, estão relatadas na Tabela 2.

Sobre os autoanticorpos, verificou-se que o FR foi positivo em 83 (69,2%) dos pacientes. O FAN foi positivo em 32 (27,1%) dos 118 prontuários que tinham esse dado – a maioria com título alto (> 1:160). Quarenta e oito (77%) dos 62 pacientes que tinham registro de teste sorológico para anti-CCP mostraram positividade. Entre os 114 pacientes que possuíam dados de anti-Ro, apenas seis (5,3%) foram positivos. Dos 115

Tabela 1

Escolaridade, %* (n)

Analfabetismo/ Ensino Fundamental incompleto	62,5 (50)
Ensino Fundamental completo	13,75 (11)
Ensino Médio incompleto	2,5 (2)
Ensino Médio completo	16,25 (13)
Ensino Superior incompleto	0
Ensino Superior completo	5 (4)

*Total corresponde aos 80 indivíduos com dados disponíveis

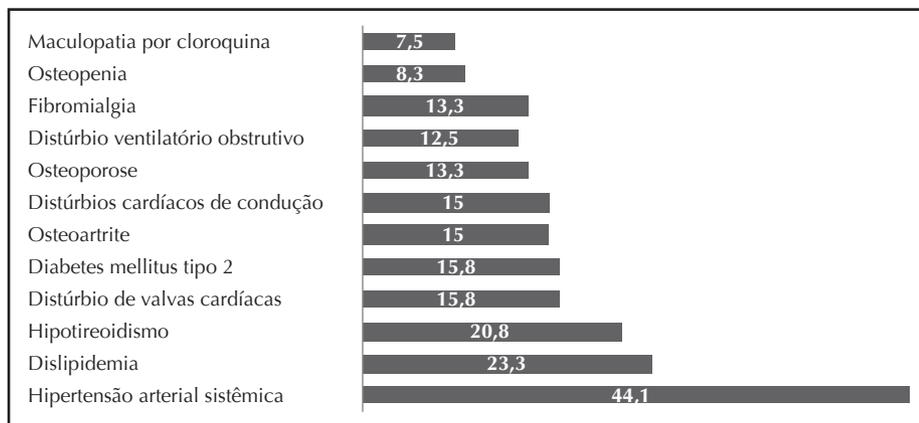


Figura 1
Comorbidades de pacientes com manifestações extra-articulares da artrite reumatoide (%).

Tabela 2

Tipos mais comuns de manifestações extra-articulares, %*(n)

Nódulos reumatoides	21 (25)	—
Hematológicas	4,2 (5)	Anemia de doença crônica
Pulmonares	54,2 (65)	Fibrose pulmonar Nódulos pulmonares Derrame pleural Hipertensão artéria pulmonar
Cardíacas	1,7 (2)	Derrame pericárdico Pericardite
Oculares	3,4 (4)	Episclerite Esclerite Escleromalácia perforans
Neurológicas	3,4 (4)	Polineuropatia Mononeuropatia periférica
Renais	0	—
Vasculites	10 (12)	Raynaud Úlcera Outras
Osteomuscular	1,7 (2)	Tenossinovite de De Quervain
Amiloidose	12,5 (15)	—
Síndrome de Sjögren	18,3 (22)	—

*Em relação ao total de pacientes. Vários deles apresentaram mais de uma MEA.

indivíduos que apresentavam informação sobre anti-La, três (2,6%) tiveram testes positivos.

Considerando-se a avaliação funcional (Índice Funcional de Steinbrocker), não havia dados em quatro prontuários. Cem pacientes (86%) deram respostas compatíveis com classes 1 e 2, e 16 (14%) como classes 3 e 4. O valor médio do DAS-28 encontrado em 108 pacientes que dispunham desse dado em 2010 foi de 3,629 – variando de 1,19–7,45. O valor do HAQ em 2010 foi encontrado em 50 fichas, e seu valor médio foi de 1,12, variando de 0–2,8.

As análises mostraram que pacientes com MEA apresentavam a doença há mais tempo que os sem MEA (Tabela 3). Já as análises de proporções analisadas permitiram afirmar que

Tabela 3

Valores de média, desvio padrão, tamanho da amostra (n) e probabilidade (P) associada ao teste *t* de Student

Presença de manifestações extra-articulares	n	Média	Desvio padrão	P
Sim	120	12,3	9,6	0,002*
Não	141	8,9	7,4	0,002*

*P < 0,05

Tabela 4

Proporções (em frequências absolutas) de seis variáveis distintas associadas com presença ou ausência de manifestações extra-articulares

Variável (n)	Presença de MEA		P	
	Sim	Não		
Gênero (n = 262)	Feminino	101	126	0,279
	Masculino	19	16	
Etnia (n = 216)	Caucasiano	71	89	0,244
	Mulato	23	18	
	Negro	5	10	
Tabagismo atual (n = 260)	Não	82	113	0,037*
	Sim	37	28	
Tabagismo prévio (n = 192)	Não	53	77	0,564
	Sim	28	34	
FR (n = 262)	Não	36	54	0,172
	Sim	84	88	
Anti-CCP (n = 111)	Não	13	15	0,2453
	Sim	49	34	

*P < 0,05. MEA: manifestações extra-articulares; FR: fator reumatoide. Os valores de P estão associados ao teste de qui-quadrado.

há diferença somente entre as proporções de pacientes que atualmente são tabagistas e que apresentem MEA. O tabagismo está associado à presença das MEA (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A prevalência de MEA encontrada neste estudo (45,8%) foi semelhante a um estudo prospectivo de coorte com seguimento de 46 anos realizado em Minnesota, nos EUA, que descreveu incidência cumulativa em 30 anos de 46%,⁸ e um estudo retrospectivo realizado na Turquia com análise de 526 prontuários em 2006 que obteve 38,4% de frequência.¹⁴ Difere, porém, de outras publicações. Um estudo retrospectivo realizado no estado de São Paulo encontrou 23,3% de prevalência de MEA em três anos,¹⁵ e um seguimento de um ano realizado na França em 82 centros relatou prevalência de MEA em 8,4% dos indivíduos.¹⁶ Essas diferenças devem-se à heterogeneidade das classificações escolhidas por cada autor.

Os achados do perfil epidemiológico dos pacientes com MEA diferiram muito do encontrado na pesquisa paulista, que também teve usuários do Sistema Único de Saúde como população estudada.¹⁵ O tempo médio de doença foi exceção, considerando-se que o dado encontrado em São Paulo foi de 7,2 anos.

No que diz respeito às comorbidades, HAS foi encontrada em 44,1% dos pacientes com MEA, o que é superior aos 30% da população geral.¹⁷ Dados de um estudo colombiano de 2009 mostram prevalência de 22% e 13% em pacientes com AR com e sem MEA, respectivamente.¹⁰

O diabetes mellitus tipo 2 foi descrito em 15,8% dos pacientes com MEA, valor semelhante ao da população geral (7,6%, variando de 5%–10%).¹⁸ Não há relatos na literatura de que essa comorbidade seja mais frequente em pacientes com MEA ou apenas AR.

Sabe-se que a AR por si só aumenta a chance de doenças cardiovasculares e eventos isquêmicos agudos nesses pacientes.¹⁰ Soma-se ainda o fato de que doença extra-articular grave predispõe a ocorrência de um primeiro evento cardiovascular mais cedo. A ocorrência de infarto agudo do miocárdio pode ser até quatro vezes maior.^{19,20} Apesar de alguns pacientes morrerem por complicações específicas da AR, como instabilidade cervical ou efeitos colaterais de drogas, a maior parte da mortalidade se deve a outras doenças associadas, particularmente doença cardiovascular.²¹

Hipotireoidismo esteve associado a 20,8% dos casos. Essa prevalência mostrou-se maior que o descrito para a população geral, de 1% e 5% acima dos 60 anos.²² Dislipidemia foi encontrada em 23,3% dos pacientes, abaixo do esperado para a população geral (38% para o gênero masculino e 40% para o gênero feminino).²³

Aproximadamente 30,8% da amostra estudada apresentou doença cardíaca valvar ou distúrbio cardíaco de condução. Alguns autores defendem que essas alterações podem ser consideradas parte da doença extra-articular.⁹ Seria necessária

uma metodologia que detalhasse melhor os achados do eletrocardiograma e que levasse em consideração o diagnóstico diferencial com os possíveis efeitos colaterais de drogas utilizadas no tratamento da doença, como por exemplo os antimaláricos.¹ O consenso geral, porém, ainda é não incluir esse tipo de acometimento cardíaco no grupo de MEA.⁸

Osteoartrite (OA) esteve presente em 15% dos indivíduos estudados e fez parte do diagnóstico diferencial de AR. A prevalência de OA de mãos sintomática definida pelo ACR varia de 2% em estudos populacionais europeus a 8% em estudos americanos e 14,9% em estudos com uma população italiana.²⁴ Um estudo de 2010 mostrou que a idade média dos pacientes com OA coincide com a idade média dos pacientes com MEA da AR.²⁵

Somadas, osteoporose e osteopenia fizeram parte das comorbidades de 21,8% dos pacientes. A osteoporose é um grande problema clínico em AR. Os pacientes não apenas apresentam osteopenia e erosão justa-articular, mas também osteoporose em sítios distantes das articulações inflamadas. A patogênese é multifatorial e a atividade da doença é o maior determinante de perda de massa óssea, além de uso de glicocorticoides no tratamento, redução da mobilidade e deficiência de estrogênio e/ou androgênio.²⁶ O diagnóstico de osteoporose foi feito por meio de densitometria óssea, dupla energia (DXA) Hologic, avaliando regiões de coluna lombar anteroposterior e fêmur direito, e seus resultados foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde (osteopenia com T score -1,0 a -2,4 e osteoporose com T score -2,5 ou menor).

Encontrou-se uma prevalência de 12,5% de distúrbios ventilatórios obstrutivos à espirometria. Esse exame é feito de rotina em todos os pacientes com AR no serviço, e é um achado frequente na população geral. Fibromialgia foi encontrada em 13,3% dos pacientes; essa condição é considerada diagnóstico diferencial de AR,²⁷ com prevalência de aproximadamente 2% na população geral, podendo estar associada a 25% dos casos de AR. Isso traz implicações no tratamento e impacto nas avaliações de qualidade de vida e no aparecimento de quadros psiquiátricos, como depressão.²⁸

Foi encontrada prevalência de maculopatia por cloroquina de 7,5%. É sabido que esse tipo de medicação antimalárica pode causar ceratopatia e retinopatia como efeitos colaterais. Esse evento está relacionado a dose e tempo de uso da medicação. A hidroxicloroquina é conhecida por ter esse efeito diminuído. Deve ser feito um seguimento oftalmológico cuidadoso dos pacientes utilizando essa medicação.^{1,29,30}

Com relação às MEA, a mais frequente foi a pulmonar (54,2%). Esse valor é superior ao encontrado em outros estudos (10%–20%). Um estudo de São Paulo encontrou

15% de frequência.¹⁵ Acredita-se que, em geral, apareça nos primeiros cinco anos após o diagnóstico da AR. Apesar de infecções pulmonares e/ou toxicidade pulmonar por drogas serem complicações frequentes, doença pulmonar diretamente associada a AR é mais comum. Mesmo que a doença cardiovascular seja responsável pela maioria das mortes relacionadas à AR, complicações pulmonares são comuns e diretamente responsáveis por 10%–20% das mortes diretamente atribuídas à AR.³¹

Nódulos reumatoides foram encontrados em 21% dos pacientes. A ocorrência na literatura é relatada em 20%–35%. Esses valores coincidem com o encontrado pelo estudo paulista¹⁵ (29%) e por Turesson *et al.*⁶ (34%). Esses nódulos estão correlacionados com o aparecimento de MEA e também com o mau prognóstico da AR em geral.^{1,15,32}

Foi encontrada concomitância de Síndrome de Sjögren secundária em 18,3% da amostra. Um estudo no mesmo serviço, em 2007, relatou 12,1%.³³ O estudo paulista relatou 28%.¹⁵ Turesson *et al.*⁶ descreveram 11,4%. Ela é a manifestação ocular mais comum. O diagnóstico de Sjögren secundário no serviço é realizado de acordo com os critérios europeus modificados no Consenso Americano-Europeu em 2002.³⁴ Outras manifestações oculares como episclerite, esclerite e escleromá-lacia perforans foram menos frequentes e descritas em 4,2%.

Amiloidose secundária foi encontrada em 12,5% dos pacientes. Al-Ghamdi *et al.*³² e Turesson *et al.*⁶ encontraram 6% e 0,7%, respectivamente, em seus estudos. Çalgüneri *et al.*¹⁴ descreveram 1,1% em sua pesquisa. Essa MEA é considerada rara e geralmente desenvolve-se em pacientes com AR de longa duração, piorando seu prognóstico.²⁹ Essa manifestação é pesquisada no serviço por meio de biópsia de gordura abdominal com método de coloração hematoxilina-eosina (HE), independente da presença de sintomas, em pacientes com doença há mais de cinco anos.

Vasculites, como fenômeno de Raynaud e úlceras, foram relatadas por 10% dos pacientes, valor um pouco acima do encontrado por Turesson *et al.*³⁵ (3,6%) e Çalgüneri *et al.*¹⁴ (1,3%). A vasculite reumatoide afeta tipicamente pequenos e médios vasos e está associada a altas taxas de mortalidade prematura, com aproximadamente 40% dos pacientes indo a óbito em cinco anos. Também cursa com morbidade significativa devido ao dano em órgãos causado pela vasculite e por consequências do tratamento.

Aproximadamente 4% da amostra apresentaram manifestação hematológica no curso de sua doença. Anemia de doença crônica foi a mais encontrada nesse grupo, o que é confirmado pela literatura (60% das manifestações hematológicas).²⁹ Al-Ghamdi *et al.*³² descreveram 8,2%

Foram encontradas MEA neurológicas em 3,4% dos pacientes. Esse valor varia de 0,5%–80% na literatura.³⁶ O envolvimento do sistema nervoso periférico clinicamente detectável na AR é incomum. Pode ser assintomático em estágios iniciais ou apresentar-se com uma variedade grande de sintomas como dor, parestesia e fraqueza muscular.

Envolvimento cardíaco esteve presente em 2,5% da amostra. Um estudo francês encontrou pericardite como principal MEA. Ela é correlacionada com pobre prognóstico.^{8,16} A inflamação sistêmica na AR pode levar a envolvimento cardíaco por mecanismos de vasculite, formação de nódulos, amiloidose, serosite, valvulite e fibrose, dos quais o mais comum é a pericardite.²⁹

Tenossinovite de De Quervain foi encontrada em 1,7% dos pacientes. Um estudo sobre acometimento de mãos encontrou 33% em sua amostra.³⁷ É sabido que, assim como a sinovite (e podendo ter seus efeitos somados), pode causar destruição e instabilidade das articulações e desequilíbrio da função muscular. Não há muitos estudos que relacionem preditores a esse tipo de manifestação; um estudo encontrou como preditor forte a dificuldade do uso das mãos nos primeiros dois anos de doença, além do valor do DAS-28.³⁷

Quanto ao envolvimento renal, glomerulonefrites não foram relatadas. Foram encontrados alguns pacientes que sofriam de insuficiência renal crônica; porém, em virtude da existência de comorbidades como HAS e DM tipo 2 e ausência de biópsia para confirmar a origem reumatoide da insuficiência renal, elas não foram contadas como MEA.

FR positivo foi encontrado em 69,2% dos pacientes com MEA, dado semelhante ao observado em análise paulista e em estudo retrospectivo grego que obtiveram, respectivamente, 68,2% e 69,5% de associação.^{15,38} A associação do FR com doença extra-articular na AR é bem conhecida – o FR é considerado um preditor de MEA. A influência de cada isótipo nessa associação tem sido alvo de pesquisas recentes. Um estudo publicado em 1995 comparou a incidência de MEA com a presença dos diferentes isótipos do FR (IgA, IgM e IgG), relatando que 80% dos pacientes com MEA tinham FR IgA positivo, 70% IgM positivo e 64% IgG positivo.³⁹ No mesmo contexto, um estudo suíço de 2007 mostrou que 90% dos pacientes com MEA tinham FR IgM positivo, 95% IgA positivo e 86% IgG positivo.⁴⁰ Acredita-se que pacientes com AR soronegativa possam apresentar outros isótipos do autoanticorpo, o que os predisporia à doença sistêmica.⁴¹

O FAN foi positivo em 27,1% dos pacientes com MEA que realizaram esse exame, porcentagem menor que a descrita em outros estudos. Turesson *et al.*⁴⁰ encontraram FAN positivo em 45% dos pacientes com MEA, enquanto Al-Ghamdi *et al.*⁴²

obtiveram 38%. Entre os pacientes com registro de pesquisa de anti-CCP, 77% tiveram resultado positivo, o que condiz com os dados encontrados na literatura. No artigo publicado em 2007 por Turesson *et al.*,⁵ o anti-CCP foi positivo em 77% dos pacientes com MEA, enquanto um estudo grego relatou 65,3% de associação.³⁸ Tem-se observado que a presença do anticorpo anti-CCP em pacientes com AR indica doença articular mais grave. A presença das proteínas citrulinadas em sinóvias inflamadas sugere que desempenhem um papel importante na patogênese da AR. Em relação à doença extra-articular, ainda não se sabe se essas proteínas estão presentes em sítios extra-articulares de AR e se elas podem contribuir para o processo local de doença por um processo imune-mediado por anticorpos anti-CCP.⁴³ No presente estudo não foi encontrada correlação estatística entre anti-CCP e MEA, provavelmente devido à pequena quantidade de resultados disponíveis. Seria interessante a realização de outros estudos correlacionando MEA e anti-CCP que incluíssem a realização do teste sorológico nos métodos.

O anticorpo anti-Ro está associado a várias doenças autoimunes, incluindo Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo subagudo, lúpus neonatal e, menos frequentemente, esclerose sistêmica e AR. A frequência de anti-Ro na AR varia muito na literatura, o que tem sido atribuído a diferenças de métodos e de populações estudadas. Alguns estudos descrevem a associação do anticorpo anti-Ro com manifestações de doença grave, observação não confirmada em outras publicações.⁴⁴ Em geral, o anticorpo anti-Ro está associado à AR em 3%–15% dos pacientes,⁴⁵ e não há dados específicos correlacionando-o com as MEA. Em nosso estudo a associação do anti-Ro com as MEA se deu em 5,3%. Na literatura, Síndrome de Sjögren, neuropatias periféricas e nódulos reumatóides foram as MEA mais frequentes em pacientes com anti-Ro positivo.⁴⁵

Em relação ao anti-La, poucas publicações mostram a associação desse autoanticorpo com a AR ou com as MEA. Em geral, ele está relacionado ao lúpus e à Síndrome de Sjögren.

Os valores encontrados para Índice Funcional de Steinbrocker, DAS-28 e HAQ neste estudo podem ser levados em consideração mais como uma ideia da capacidade funcional, atividade de doença e qualidade de vida dos pacientes, e não como um dado fidedigno de suas reais condições. Isso se dá porque foram colhidos valores únicos e aleatórios do período estudado. Se o objetivo fosse correlacioná-los com o aparecimento das MEA, teria que ter sido procurado o valor correspondente ao período em que apareceram. Se o objetivo fosse avaliar os dados relativos ao ano de 2010, teria que ter

sido calculada a média aritmética dos valores ao longo do ano. A dificuldade na metodologia, somada à indisponibilidade de dados em vários casos, levou os autores a optar por excluí-los das análises da pesquisa.

A análise estatística mostrou que é possível afirmar que as MEA tendem a aparecer em pacientes com tempo de doença mais longo. Isso, porém, não é confirmado pela literatura, que afirma que as MEA não estão relacionadas à duração ou ao estágio da doença.¹⁹

Foi encontrada associação de tabagismo atual com presença de MEA. O estudo de Al-Ghamdi *et al.*³² não pôde encontrar tal associação por insuficiência de amostra de pacientes tabagistas. O tabagismo, que é um fator de risco para AR em geral e foi sugerido como preditor de dano articular, também tem sido relatado como preditor de MEA graves.⁸ Essa associação tem sido relatada como independente do FR, indicando que outros mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos direta ou indiretamente.⁶

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico dos pacientes com MEA da AR no serviço estudado foi: mulher, 56 anos, caucasiana, idade média ao diagnóstico de 44 anos, tempo médio de doença de 12,2 anos, com grau de escolaridade baixo, não tabagista e com HAS, dislipidemia e hipotireoidismo como principais doenças associadas. A prevalência de pacientes que tiveram MEA ao longo do curso da doença foi de 45,8%, e foi possível encontrar correlação entre tabagismo atual e aparecimento de MEA.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Skare TL. Reumatologia: princípios e prática. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007; p.335.
2. Matteson EL. Extra-articular features of Rheumatoid Arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 3.ed. Mosby-Elsevier, 2003; p.781–92.
3. Harrison TR, Fauci AS. Harrison Medicina Interna. 17.ed. 2v. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.
4. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(6):358–64.
5. Turesson C, Jacobsson L, Sturfelt G, Matteson E, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):59–64.
6. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(8):722–7.

7. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):907-27.
8. Turesson C, Jacobsson L. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(2):65-72.
9. Turiel M, Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Gianturco L *et al*. Il coinvolgimento cardiaco nell'artrite reumatoide. *Reumatismo* 2009; 61(4):244-53.
10. Ortega-Hernandez O, Pineda-Tamayo R, Pardo A, Rojas-Villarraga A, Anaya J. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(7):767-75.
11. Turesson C, McClelland R, Christianson T, Matteson E. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(11):1533-4.
12. Erhardt C, Mumford P, Venables P, Maini R. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(1):7-13.
13. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FA, Laurindo IM *et al*. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151-9.
14. Calgüneri M, Ureten K, Akif Oztürk M, Onat A, Ertenli I, Kiraz S *et al*. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(3):305-8.
15. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(1):84-90.
16. Sany J, Bourgeois P, Saraux A, Durieux S, Lafuma A, Daurès JP *et al*. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10):1235-40.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_ERRATA.pdf. [Accessed on June 8th, 2011].
18. Netto AP. A Necessidade Imediata de um Novo Censo Nacional de Diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes 2006. Available from: <http://www.diabetes.org.br/educacao-continuada/492>. [Accessed on June 11, 2011].
19. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(7):668-74.
20. Cunha VRD, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Artrite reumatoide e síndrome metabólica. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):260-8.
21. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):70-5.
22. McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 50th ed. USA: Mc Graw Hill Lange; 2011.
23. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. 2007. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.asp. [Accessed on June 11, 2011].
24. Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Kvien T. Health status and perception of pain: a comparative study between female patients with hand osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(5):342-8.
25. Allen KD, Oddone EZ, Coffman CJ, Datta SK, Juntilla KA, Lindquist JH *et al*. Telephone-Based Self-management of Osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2010; 153(9):570-9.
26. Brosch S, Redlich K, Pietschmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(1):1-5.
27. Russell I. Fibromyalgia syndrome: case-based learning. *CNS Spectr* 2009; 14(10 Suppl 8):4-7.
28. Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R *et al*. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Fibromialgia. Projeto Diretrizes 2004. Available from: <http://www.unifesp.br/grupos/fibromialgia/fibromialgia.pdf>. [Accessed on June 11, 2011].
29. Montenegro R, Rocha A. Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide. *Temas de Reumatologia Clínica* 2009; 10(3):74-83.
30. Pasadhika S, Fishman G. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye (Lond)* 2010; 24(2):340-6.
31. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4(5):443-448.
32. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3):189-93.
33. Bettero RG, Cebrian RFM, Skare TL. Prevalência de manifestações oculares em 198 pacientes com artrite reumatoide: um estudo retrospectivo. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(3):365-9.
34. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE *et al*. Classification criteria for Sjögrens syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, [S.l.], v. 61, n. 6, p. 554-8, Jun. 2002.
35. Turesson C, Matteson E. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(1):35-40.
36. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Schauhans S, Tahlan A, Ahuja CK *et al*. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7):841-4.
37. Ursum J, Horsten NC, Hoeksma AF, Dijkmans BA, Knol DL, Schaardenburg DV *et al*. Predictors of stenosing tenosynovitis in the hand and hand-related activity limitations in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(1):96-100.
38. Alexiou I, Germeis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas L. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(4):511-3.
39. Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson AJ, Jónsson H *et al*. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(6):372-5.
40. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LTH, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11):1543-4.
41. Rozin AP, Hasin T, Toledano K, Guralnik L, Balbir-Gurman A. Seronegative polyarthritis as severe systemic disease. *Neth J Med* 2010; 68(6):236-41.

42. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3):189–93.
43. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, Myers JL, Turesson C *et al.* Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(1):70–5.
44. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Maldonado Cocco J. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(4):517–9.
45. Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, Manera C, Del Papa N, Maglione W *et al.* Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: Clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1):59–64.