

9. OUTROS

9.6 ARTRITE REUMATÓIDE

Doença inflamatória crónica, autoimune, caracterizada por poliartrite simétrica e das pequenas articulações. Fisiopatologia mal compreendida mas dependente da activação de células B e produção de auto-anticorpos, como o factor reumatóide (FR) e os anticorpos anti-péptidos citrulinados (anti-CCP). Rácio Q: $\gamma \approx 1:3$. Pico de incidência 40-50 anos. É a doença reumática mais comum.

• Clínica

- Tipicamente: início insidioso de sintomas constitucionais (astenia e mialgias) + rigidez matinal + dor, edema e limitação funcional das articulações metacarpofalângicas (MCF), interfalângicas proximais (IFP), do polegar e metatarsofalângicas (MTF), com atingimento simétrico.
- Manifestações articulares: artrite e sinovite (palpável) que habitualmente poupa o esqueleto axial. Quase todas as articulações podem estar envolvidas (+ MCF, IFP, MTF, punho e tornozelo), quanto mais

anos de evolução da doença, mais provável o envolvimento de articulações mais proximais (joelhos, ombros, anca, coluna cervical). Pode iniciar de forma atípica com envolvimento monoarticular ou início abrupto. Evidentes sinais de sinovite e limitação do movimento no exame articular.

- Deformidade/dano articular: evolução (meses/anos) com destruição articular e dos tecidos moles, desvio cubital das articulações MCF, subluxações, deformidade em pescoço de cisne e em botaieira das IFP, tendinite com possível ruptura, osteopenia justa-articular e erosões ósseas. Pior se doentes não tratados mas mesmo sem doença activa ~14% dos doentes adquirem uma nova erosão óssea em 2 anos.
- Manifestações extra-articulares (raro, mais em doentes com critérios de gravidade): anemia inflamatória, nódulos reumatóides (cotovelos mas possíveis em qualquer tecido - pulmão, pericárdio,

miocárdio, episclera...), pleurite, pericardite, neuropatia, episclerite, esplenomegalia (possível Síndrome de Felty = AR + neutropenia + esplenomegalia), vasculite, síndrome de Sjögren secundário, síndrome de túnel cárpico.

- **Exames auxiliares de diagnóstico**

- FR: sensibilidade ~70% mas especificidade apenas ~50%. Pode ser negativo no início da doença e positivo no lúpus, Sjögren primário, sarcoidose, doenças hepáticas, indivíduos saudáveis...
- Ac Anti-CCP: sensibilidade ~70% mas especificidade ~93-99% e valor preditivo positivo 94%. Podem ser encontrados anos antes do início dos sintomas.

Ambos auto-anticorpos não têm relação clara com a actividade da doença mas quando fortemente positivos indicam maior gravidade e pior prognóstico.

- Marcadores inflamatórios (VS e PCR): inespecíficos, ajudam a monitorizar actividade da doença. Permanecem sempre normais em alguns doentes.
- Líquido sinovial: raramente necessário, excepto na exclusão de infecção bacteriana ou artropatia de cristais.
- Imagiologia: Evidência de erosões ósseas e osteopenia justa-articular em fases avançadas. Todos os doentes necessitam de Rx basal

das mãos e pés. Ecografia com doppler e ressonância magnética úteis para confirmar presença de inflamação activa.

- **Critérios de diagnóstico [ACR 2010]**

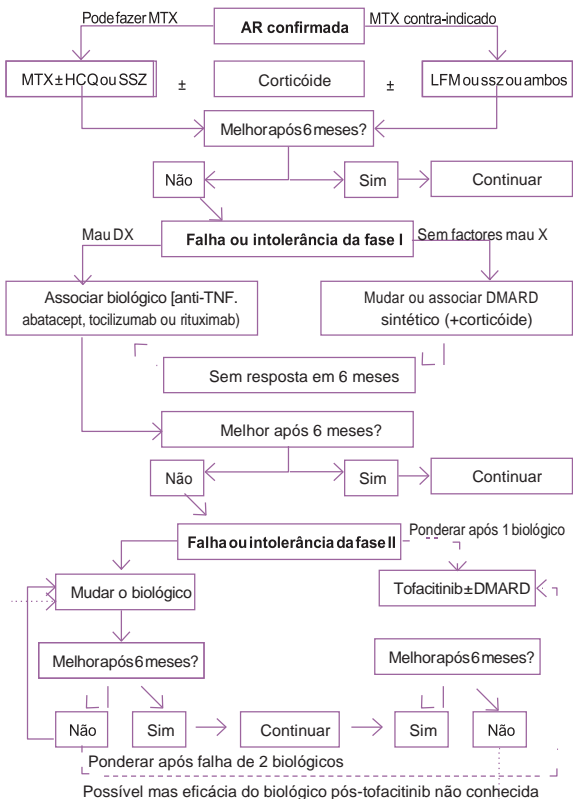
Doentes com pelo menos uma articulação com sinovite, sem outro diagnóstico alternativo e ≥ 6 pontos dos seguintes:

A. Envolvimento articular	Pontos
1 grande articulação*	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações** (\pm grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (\pm grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos 1 pequena)	5
B. Serologia	
FR negativo e anti-CCP negativo	0
FR ou anti-CCP fracamente + (χ 3x limite superior do normal)	2
FR ou anti-CCP fortemente + (>3x limite superior do normal)	3
C. Reagentes de fase aguda	
PCR e VS normais	0
PCR ou VS elevadas	1
D. Duração dos sintomas	
<6 semanas	0
χ 6 semanas	1

*Grandes articulações=ombro, cotovelo, anca, joelho, tornozelo. **Pequenas articulações=metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, pulsos, metatarsofalângicas, interfalângicas do polegar. AR seronegativa=artrite inflamatória com padrão muito sugestivo de AR mas com FR e anti-CCP negativos e após exclusão de outras causas de artrite.

• Tratamento

Objectivo: alcançar remissão ou baixa actividade da doença, evitando o dano articular. É fundamental iniciar DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) logo que seja feito o diagnóstico (verificar vacinação e excluir TB latente) e seguir o seguinte fluxograma:



MTX=Metotrexato; HCQ=Hidroxicloroquina; LFM= Leflunamida; SSZ=Sulfassalazina; px=prognóstico.

• NOTAS

- MTX contra-indicado se doença hepática, renal ou pulmonar, gravidez.
- Corticosteróides na fase inicial aceleram a resposta e deve ser usado sobretudo em doentes muito sintomáticos. Devem ser rapidamente descontinuados pela sua extensa lista de efeitos adversos. Útil também no *flare*.
- HCQ pode ser usada em monoterapia nas formas de doença ligeira.
- Os biológicos são mais eficaz quando em associação com DMARD sintético.
- Anti-TNF são geralmente os biológicos de 1ª linha dada a maior experiência clínica. Rituximab será o indicado na presença de contra-indicações (hx de linfoma, outra neoplasia ou doença desmielinizante, região endêmica de TB).
- Azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida têm mais reacções adversas mas podem também ser usadas como 2ª ou 3ª linha.
- Anti-inflamatórios não esteróides podem ser usados para ajudar no controlo sintomático mas não alteram o curso da doença.

Fármaco	Como usar	Toxicidade	O que monitorizar
Corticóides		Osteoporose, resistência à insulina, HTA, miopatia...	Densidade óssea, glicemias, perfil tensional, força muscular...
Metotrexato	Começar com 7.5mg/sem; aumentar até 25mg/semana	Hepática e pulmonar, citopenias, mucosite, rash. Náuseas e diarreia dificultam a adesão.	Hemograma, perfil hepático e renal regulares no início. Rx tórax basal. Necessita ácido fólico pelo menos 5mg/semana.
Hidroxycloquina	200 a 400mg/d	Retinopatia.	Observação anual por Oftalmologia.
Sulfassalazina	Começar com 500+500mg, aumentar até 2-3g/dia	Hepática, citopenias. Náuseas e diarreia podem dificultar a adesão.	Hemograma, perfil hepático e renal regulares.
Leflunamida	10 a 20mg/dia	Hepática, pulmonar e citopenias. Diarreia e náuseas.	Hemograma, perfil hepático e renal, albumina.

Tofacitinib [inibidor JAK]	5mg 2x/dia	Hepática, hipercolesterolemia, risco de infecção.	Hemograma, perfil hepático e renal, imunoglobulinas (Ig's). Disponível em poucos países.
Anti-TNF [Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Certolizumab]	Administração (sc) auto-administrada. Semanal ou cada 2 semanas.	Reacção local da injeção, alergia. Infecção (inclusive oportunista) e reactivação de tuberculose. Risco aumentado de neoplasia e doenças desmielinizantes.	Rx tórax, serologias víricas e prova de tuberculina/IGRA antes de iniciar. Hemograma, perfil hepático e lipídico (sobretudo <u>Tocilizumab</u>).
Abatacept [Anti-CTLA4]	Injeção sc auto-administrada cada 2-4 semanas.	Reacção local, alergia. Citopenias. Infecção (inclusive oportunista) e reactivação de TB. Risco aumentado de neoplasia e doenças desmielinizantes. Exacerbação de DPOC.	Função respiratória (<u>Abatacept!</u>) Impossibilita administração de vacinas vivas (BCG, VASPR – sarampo, papeira e rubéola, varicela, febre amarela e VAP oral – poliomielite).
Tocilizumab [Anti-IL6R]	Endovenoso cada 4 semanas.	Hepática, citopenias, hipercolesterolemia, rash. Infecção (inclusive oportunista) e reactivação de TB. Risco aumentado de neoplasia e doenças desmielinizantes.	Recomendada vacina anti-pneumocócica (cada 5 anos) e influenza (anual). Pode ser necessário suspender nas intercorrências infecciosas.
Rituximab [Anti-CD20 – depleção de células B]	Endovenoso, cada 6 meses ou conforme duração da depleção.	Reacção local injeção, alergia, citopenias, hipogamaglobulinemia, reacções cutâneas, infecção (inclusive oportunista).	Rx tórax, serologias víricas e prova de tuberculina/IGRA antes de iniciar. Hemograma no dia da perfusão. Níveis de CD19 ao 1º mês e cada 3 meses. Ig's cada 6 meses.
Anakinra [Anti-IL1]	100mg sc diário.	Citopenias, risco de infecção, reacção no local.	Hemograma cada 3 meses.

*CTLA4 - inibe activação de céls T via de interacção com as céls apresentadoras de antígeno.

NOTA: Apenas hidroxicloroquina, corticoide e azatioprina são considerados seguros na gravidez e amamentação.

• Actividade da doença

Há vários scores para esta avaliação, o mais frequentemente utilizado é o DAS-28 (nº articulações dolorosas + nº articulações inflamadas + PCR ou VS). Associação frequente de avaliação global do doente e estado da sua artrite (escala de 0-10).

Pode considerar-se em remissão um doente com χ 1 articulação inflamada + χ 1 articulação dolorosa + PCR χ 1mg/dL + avaliação global (0-10) χ 1.

Suspensão do tratamento: Decisão caso a caso. Se doente em remissão por χ 12 meses, ponderar reduzir doses, sobretudo de biológico (espaçar tomas/diminuir dose); mais controverso em relação aos DMARDs sintéticos - flare após redução de fármacos é mais difícil de controlar.