Nos casos de SDT os sintomas neurológicos são mais frequentes que os vasculares, podendo ocorrer a sua sobreposição. O facto do SDT por costela cervical envolver a região cervical inferior motiva a habitual distribuição dos sintomas na região do nervo cubital. As queixas vasculares nesta doente são ténues, sendo o compromisso neurológico parcial e sem repercussões na motricidade e trofismo muscular. A positividade nas manobras diagnósticas aumenta a sensibilidade do diagnóstico, embora a sua especificidade seja reduzida. Na investigação diagnóstica o elect

Avaliação do risco de infecção em doentes com Artrite Reumatóide das bases de dados portuguesas BioReportAR e RegistAR

Inês Silva[1]; Filipe Araújo[1,2]; Alexandre Sepriano[1,2]; Margarida Mateus[1]; Jaime C. Branco[3,1]

1. Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE - Hospital de Egas Moniz
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa
3. CEDOC- Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

Introdução

- A terapêutica com antagonistas do Factor de Necrose Tumoral alfa (anti-TNFα) e novas moléculas como o abatacept e o rituximab, revolucionaram o tratamento da artrite reumatóide (AR).
- Os ensaios clínicos têm demonstrado que a terapêutica combinada com anti-TNFα e os fármacos modificadores da doença não biológicos [*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs* (DMARDs)] aumentou o número de infecções em comparação com o placebo.
- Estes dados são obtidos a partir de populações selecionadas, o que dificulta a generalização dos resultados.
- A literatura apresenta poucos ensaios clínicos com resultados de segurança, comparando a terapêutica com DMARDs não biológicos e biológicos (BioDMARDs).
- O objectivo deste trabalho é caracterizar e comparar o risco relativo de infecção em doentes submetidos a terapêutica com DMARDs não biológicos e/ou BioDMARDs, a partir dos elementos das bases de dados portuguesas BioreportAR e Registar.

Material e métodos

- População extraída das bases de dados BioreportAR (doentes sob BioDMARDs) e Registar (doentes sob DMARDs não biológicos) do serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental , EPE – Hospital de Egas Moniz.
- Aplicado um modelo de regressão logística, onde a presença de infecção foi considerada a variável independente. Variáveis dependentes: idade, anos de patologia, DMARDs, BioDMARDs, prednisona, a presença de factor reumatóide (FR) e anticorpo anti-proteína citrulinada (anti-CCP), doença pulmonar, diabetes mellitus (DM), insuficiência renal, tabagismo e leucopénia.
- Divisão da população em 2 grupos (com e sem terapêutica BioDMARD) e testadas correlações entre as variáveis anteriores, variação do Health Assessment Questionnaire (HAQ), da escala visual analógica (EVA) e do disease activity score [DAS 28 (4V)], pelos testes de Pearson e de Fisher .
- A análise estatística foi realizada com o programa STATA 12.0.

Resultados descritivos

	DMARD			BioDMARDs			Totais
	Inf	N. Inf	Total	Inf	N. Inf	Total	
Total doentes	46 (0.23)	154 (0.77)	200 (1.0)	34 (0.41)	49 (0.59)	83 (1.0)	283 (1.0)
Idade	65,5	64,2	64,5	58,8	57,4	57,9	62,5
Sexo F (%)	80	75	76	85	92	89	80
Anos patologia	7,3	6,33	6,56	13,1	11,8	12,36	8,43
_ ≤5A	21 (0.45)	86 (0.56)	107 (0.53)	9 (0.26)	10 (0.2)	19 (0.23)	126 (0.45)
_ >5-10 A	16 (0.35)	43 (0.28)	59 (0.3)	8 (0.24)	16 (0.33)	24 (0.29)	83 (0.29)
_ >10 A	9 (0.21)	25 (0.16)	34 (0.17)	17 (0.5)	23 (0.47)	40 (0.48)	74 (0.26)
Dose de prednisona (média)	6,1	5,7	5,8	5,5	5,6	5,2	5,6
mg/dia	8 (0.17)	16 (0.1)	29 (0.15)	4 (0.11)	8 (0.16)	12 (0.14)	41 (0.14)
_ PDN<5mg	37 (0.8)	128 (0.83)	165 (0.82)	28 (0.83)	35 (0.71)	63 (0.76)	228 (0.81)
_ PDN 5-10 mg	1 (0.03)	10 (0.07)	6 (0.03)	2 (0.06)	6 (0.13)	8 (0.1)	14 (0.05)
_ PDN > 10 mg							
DMARDs (nº dts)	46 (1.0)	154 (1.0)	200 (1.0)	30 (0.88)	35 (0.71)	65 (0.78)	265 (0.94)
Nº médio DMARDs por doente	1,32	1,21	1,24	1,11	1,37	1,03	1,12
Tempo médio de DMARDs (anos)	6,08	4,43	4,81	5,88	6,28	6,12	5,31
_ <10 A	36 (0.78)	132 (0.86)	168 (0.84)	27 (0.9)	38 (0.78)	65 (0.78)	233 (0.82)
_ ≥ 10 A	10 (0.22)	22 (0.14)	32 (0.16)	7 (0.1)	11 (0.22)	0 (0.0)	32 (0.11)
Tempo médio de BioDMARDs (anos)	0	0	0	5,5	3,6	4,3	4,3
Anos de BioDMARDs:							
_ < 5A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.59)	41 (0.84)	61 (0.73)	61 (0.22)
_ ≥ 5 A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.41)	8 (0.16)	22 (0.27)	22 (0.08)
Nº total de infecções	72 (1.0)	0 (0.0)	72 (0.54)	61 (1.0)	0 (0.0)	61 (0.46)	133 (1.0)
_ ligeira/moderada	65 (0.9)		65 (0.9)	59 (0.96)		59 (0.96)	124 (0.93)
_ grave	7 (0.1)		7 (0.1)	2 (0.04)		2 (0.04)	9 (0.07)
Doentes c/ comorbilidades	40 (0.87)	121 (0.79)	57 (0.29)	29 (0.85)	41 (0.84)	70 (0.84)	127 (0.45)
DPOC/asma/DPI	2 (0.05)	31 (0.2)	6 (0.1)	11 (0.32)	10 (0.2)	21 (0.3)	27 (0.21)
DM	27 (0.58)	65 (0.42)	37 (0.65)	19 (0.56)	20 (0.41)	39 (0.55)	76 (0.59)
Ins renal	15 (0.32)	70 (0.45)	28 (0.49)	17 (0.5)	17 (0.35)	34 (0.49)	62 (0.49)
Adicção tabágica	17 (0.37)	73 (0.47)	35 (0.61)	14 (0.41)	27 80.55)	41 (0.59)	76 (0.59)
Adicção etanólica	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leucopénia	4 (0.08)	9 (0.06)	5 (0.09)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.04)

Tabela 1. Descrição das características gerais da população total, com infecção e sem infecção.

	DMARDs			BioDMARDs			Totais
	Inf (46)	N. Inf (154)	Total (200)	Inf (34)	N. Inf (49)	Total (83)	(283)
Δ DAS médio	0,65	1,25	1,11	1,38	1,11	1,22	1,18
_Δ DAS <0,5	21 (0.41)	46 (0.30)	67 (0.34)	7 (0.21)	10 (0.20)	17 (0.2)	84 (0.30)
_ Δ DAS 0,5-1,0	3 (0.06)	23 (0.15)	26 (0.13)	8 (0.24)	12 (0.24)	20 (0.24)	46 (0.16)
_ Δ DAS > 1,0	22 (0.48)	85 (0.55)	107 (0.54)	19 (0.55)	27 (0.56)	46 (0.56)	153 (0.54)
Δ HAQ médio	0,2	0,29	0,27	0,28	0,21	0,24	0,26
_ Δ < 0,5	30 (0.65)	115 (0.75)	145 (0.73)	26 (0.76)	40 (0.82)	66 (0.8)	211 (0.75)
_ Δ ≥ 0,5	16 (0.35)	39 (0.25)	55 (0.27)	8 (0.24)	9 (0.16)	17 (0.2)	72 (0.25)
Δ EVA	3,1	2,8	2,5	2,2	1,8	2,7	2,6
_ Δ <5	30 (0.65)	107 (0.69)	137 (0.69)	29 (0.85)	41 (0.84)	70 (0.84)	207 (0.73)
_ Δ ≥ 5	15 (0.35)	48 (0.31)	63 (0.31)	5 (0.15)	8 (0.16)	13 (0.16)	76 (0.27)
FR (+)	45 (0.98)	143 (0.93)	188 (0.94)	32 (0.94)	44 (0.90)	76 (0.91)	264 (0.93)
Ac anti-CCP (+)	33 (0.72)	90 (0.58)	123 (0.62)	18 (0.53)	29 (0.59)	47 (0.57)	170 (0.6)
VS (mm/s)/PCR (mg/dL) médios	24/2,57	24,7/2,4	24,5/2,44	19/1,2	18,7/0,9	17,8/1,0	21,1/1,9

Tabela 2. Caracterização da actividade da doença em toda a população.

	DMARDs	BioDMARDs	Totais
Infliximab	0 (0.0)	10 (0.29)	10 (0.12)
Etanercept	0 (0.0)	10 (0.29)	10 (0.12)
Adalimumab	0 (0.0)	8 (0.24)	8 (0.1)
Abatacept	0 (0.0)	2 (0.06)	2 (0.03)
Rituximab	0 (0.0)	4 (0.12)	(0.05)
Metotrexato	39 (0.85)	28 (0.82)	67 (0.84)
HIdroxicloroquina	12 (0.26)	3 (0.09)	15 (0.19)
Leflunomida	1 (0.02)	4 (0.12)	5 (0.06)
Salazopirina	8 (0.17)	3 (0.09)	11 (0.14)
Azatioprina	1 (0.02)	0 (0.0)	1 (0.01)
Total	46 (0.58)	34 (0.42)	80 (1.0)

Tabela 3. Número e proporção de doentes sob DMARDs e BioDMARDs na população infectada.

	DMARDs	BioDMARDs	Totais
Inf. Resp baixa	31 (0.43)	13 (0.21)	44 (0.33)
Inf. ORL	6 (0.08)	3 (0.05)	9 (0.07)
Inf. Cutânea	9 (0.13)	9 (0.15)	18 (0.14)
Inf. Urinária	19 (0.25)	30 (0.49)	49 (0.37)
Inf. Ginecológica	0 (0.0)	2 (0.03)	2 (0.02)
Inf. GI	7 (0.1)	4 (0.07)	11 (0.07)
Agente identificado	22 (0.31)	9 (0.15)	31 (0.23)
_ *S. pyogenes*	2 (0.09)	0 (0.0)	2 (0.06)
_ *E. coli*	8 (0.35)	5 (0.56)	13 (0.43)
_ *Proteus Mirabilis*	1 (0.05)	1 (0.11)	2 (0.06)
_ *Pneumococos*	1 (0.05)	1 (0.11)	2 (0.06)
_ *H. Pylori*	1 (0.05)	0 (0.0)	1 (0.04)
_ *Mic. Kansasii*	1 (0.05)	0 (0.0)	1 (0.04)
_ *E. aureus MS*	2 (0.09)	0 (0.0)	2 (0.06)
_ *Ent. faecalis*	0 (0.0)	1 (0.11)	1 (0.04)
_ Hepatite B	2 (0.09)	0 (0.0)	2 (0.06)
_ Herpes Zoster	2 (0.09)	1 (0.11)	3 (0.09)
Nº antibióticos	60	37	97
Nº internamentos	6 (0.08)	2 (0.03)	8 (0.06)

Tabela 4. Caracterização das infecções em ambas as populações.

Resultados estatísticos

```
Logistic regression                               Number of obs   =        283
                                                  LR chi2(13)     =      26.42
                                                  Prob > chi2     =     0.0149
Log likelihood = -155.30692                       Pseudo R2       =     0.0784

------------------------------------------------------------------------------
       infec | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
       idade |   1.007501   .0109601     0.69   0.492     .9862471    1.029213
      dmards |   2.361175   1.208789     1.68   0.093     .8656865    6.440145
       genero |   .8337108   .3125249    -0.49   0.628     .3998839    1.738189
        dpoc |   1.121867   .1532999     0.84   0.400     .8582767    1.466411
    diabetes |   2.298829   .8199903     2.33   0.020     1.142573    4.625189
    insrenal |   .5928833   .2187886    -1.42   0.157     .2876436    1.222035
       tabaco |   1.299326   .4858003     0.70   0.484      .624404    2.703777
        leuco |   1.808894   .6846434     1.57   0.117     .8614776    3.798237
       alcool |   1.736757   .8614817     1.11   0.266     .6569289    4.591553
       comorb |    .755676   .3120217    -0.68   0.497     .3364117    1.697463
    facreuma |   .7306651   .3861287    -0.59   0.553     .2593527    2.058477
    anticccp |   2.251634   1.052149     1.74   0.082     .9010443    5.626645
        predi |   .9168505   .2521851    -0.32   0.752     .5347743    1.571906
        _cons |   .0843887   .0964102    -2.16   0.030     .0089914    .7920317
------------------------------------------------------------------------------

. logistic infec dmards diabetes anticccp
Logistic regression                               Number of obs   =        283
                                                  LR chi2(3)      =      10.45
                                                  Prob > chi2     =     0.0151
Log likelihood = -163.29599                       Pseudo R2       =     0.0310

------------------------------------------------------------------------------
       infec | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
      dmards |   2.131846   1.026526     1.57   0.116     .8296322    5.478053
    diabetes |   2.241839    .6561058     2.76   0.006     1.263247    3.978511
    anticccp |   1.014798   .2875567     0.05   0.959     .5823451    1.768394
       _cons |   .1209579   .0630556    -4.05   0.000     .0435412    .3360217
------------------------------------------------------------------------------
```

Tabela 5 e 6. Regressão logística de todas as variáveis (5) e correlação de variáveis estatisticamente significativas para infecção (6).

```
Logistic regression                               Number of obs   =        283
                                                  LR chi2(4)      =      20.18
                                                  Prob > chi2     =     0.0005
Log likelihood = -158.43083                       Pseudo R2       =     0.0599

------------------------------------------------------------------------------
       infec | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
      dmards |   2.690694   1.339062     1.99   0.047     1.014499    7.136361
         bio |   3.278706   1.291278     3.02   0.003      1.51519    7.094759
    diabetes |   1.866811   .5701603     2.04   0.041     1.025952     3.39683
    anticccp |   1.910803   .7113476     1.74   0.082     .9211563    3.963679
       _cons |   .0563178   .0340892    -4.75   0.000     .0171955    .1844497
------------------------------------------------------------------------------
```

Tabela 7. Aumento do risco relativo para infecção após a introdução da variável "bio" (biológicos).

Resultados: interpretação

- A população estudada incluiu 283 doentes (idade média de 62,5 anos), 80% do sexo feminino, com uma duração média de AR de 8,43 anos.
- Cerca de 81% sob uma dose média de prednisona (5-10mg/dia), 94% sob DMARDs tradicionais há uma média de 5,3 anos e 23% sob BioDMARDs há uma média de 4,3 anos.
- Em 28% dos doentes verificaram-se 133 infecções (40% respiratória, 37% urinária e 14% cutânea), apenas 7% consideradas graves, motivando 6% de internamentos. Foram isolados 23% dos agentes infecciosos (43% *E.coli*).
- No total verificaram-se 45% de doentes com comorbilidades, sendo a diabetes mellitus (DM) e a adicção tabágica as mais prevalentes.
- Os doentes foram divididos em 2 populações: 83 sob BioDMARDs e 200 sem BioDMARDs. Ambas as populações apresentaram diferenças significativas em termos de idade [diferença 6.54; P- value (p)=0.0003], anos de AR (diferença 5.80; p=0.0), tempo de DMARDs (diferença 1.3; p=0.034) e número de doentes infectados (diferença 0.38; p=0.0017).
- As variáveis DMARDs e DM aumentaram o risco relativo de infecção [risco relativo (RR):2.69, p=0.047, 95% Intervalo de Confiança (IC) 1.014-7.13; RR: 1.86, p=0.041, 95% IC 1.02-3.39, respectivamente], mas sem diferenças significativas entre as 2 populações.
- A corticoterapia, independentemente da dose, não aumentou o risco relativo de infecção (Pearson chi2=2.75; p=0.43).
- A terapêutica com BioDMARDs aumentou o risco relativo de infecção em 49.7% (RR:3.27, p=0.003, 95% IC 1.51-7.04), verificando-se uma diferença significativa entre a exposição <5 e ≥5 anos (diferença 0.38; p=0.0017).
- A presença de infecção não alterou a variação dos parâmetros de actividade da AR [DAS 28 (4V):diferença 0.25, p=0.18; HAQ: diferença 0.03, p=0.62; EVA: diferença de 0.0, p=0.88].
- A presença do anti-CCP não aumentou o risco relativo de infecção (Pearson chi2=0.62; p=0.42).

Conclusão

- A análise efectuada mostrou que a terapêutica com BioDMARDs aumentou o risco relativo de infecção e que a presença concomitante de DMARDs não biológicos contribuiu para o risco de infecção.
- A corticoterapia, no entanto, não mostrou um efeito directo no risco de infecção provavelmente pelas doses utilizadas (prednisona <15mg/dia).
- A heterogeneidade da amostra impossibilita a generalização ou extrapolação dos resultados.