



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Leonardo de Novaes Ataíde

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Ataíde, Leonardo de Novaes

A863 Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide: revisão bibliográfica / Leonardo de Novaes Ataíde. Salvador: LN, Ataíde, 2014.

VIII; 29 fls.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Valéria Gusmão Bittencourt.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Artrite reumatoide. 2. Manifestações extra-articulares. 3. Nódulos reumatoides. 4. Síndrome de Sjögren/seca. 5. Sistema cardiovascular. 6. Sistema pulmonar. 7. Sistema nervoso. 8. Olhos. I. Bittencourt, Valéria Gusmão. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.72-002.77



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Leonardo de Novaes Ataíde

Professor orientador: Valéria Gusmão Bittencourt

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide: revisão bibliográfica*, de **Leonardo de Novaes Ataíde**.

Professor orientador: **Valéria Gusmão Bittencourt**

COMISSÃO REVISORA:

- **Valéria Gusmão Bittencourt** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jesângeli de Sousa Dias**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniela Rodrigues Andrade**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Combati o bom combate, guardei a fé.”(**São Paulo**)

Aos Meus Pais, **Aurelino Lima Ataíde**
e **Elizabete de Novaes Ataíde**, pela
dedicação e exemplo.

EQUIPE

- Leonardo de Novaes Ataíde, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: leo.ataide@hotmail.com
- Valéria Gusmão Bittencourt, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: valeria.gusmao@hotmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutora **Valéria Gusmão Bittencourt**, excelente profissional e excepcional ser humano, pelo auxílio, compreensão e paciência durante a confecção deste trabalho.
- ◆ À comissão revisora, em especial a Professora **Jesângeli de Sousa Dias** e **Daniela Rodrigues Andrade**, pela valorosa contribuição.
- ◆ Aos **amigos** por estarem ao meu lado durante esta etapa, sempre prontos a auxiliar e solucionar qualquer dúvida que eventualmente surgisse.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS	2
ABREVIACÕES	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIAS	10
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	16
VI.1. Nódulos reumatoides	19
VI.2. Síndrome de Sjögren/seca	21
VI.3. Alterações cardiovasculares	22
VII. CONCLUSÕES	25
VIII. SUMMARY	26
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS

Fluxograma 1. Seleção dos artigos do Pubmed	12
Quadro 1. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra, MEA e fatores associados – 1ª busca	13
Quadro 2. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo , amostra, MEA e fatores associados – 2ª busca	14
Quadro 3. Manifestações extra-articulares por faixa etária. Adaptado de Santiago-Casas <i>et al.</i> (2009)	15

ABREVIACOES

AR	Artrite reumatoide
Anti-CCP	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
DAS28	<i>Disease Activity Score-28</i>
FR	Fator reumatoide
FR-IgA	Fator reumatoide–imunoglobulina A
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
MEA	Manifestaces extra-articulares
PET/CT	Tomografia por emisso de psitrns/ tomografia computadorizada

I. RESUMO

Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória mediada imunologicamente que acomete articulações das mãos, punhos e pés. Ocorre em cerca de 1% da população ocidental atingindo duas a três vezes mais as mulheres que os homens, com pico de incidência entre os 40 e 50 anos e, por ser uma doença sistêmica, pode apresentar manifestações extra-articulares (MEA) que não estão ligadas diretamente ao sistema locomotor. **Objetivo:** consiste na descrição das manifestações extra-articulares da artrite reumatoide e fatores que possam interferir na gravidade da doença e impacto sobre o prognóstico da mesma. **Metodologia:** este trabalho é uma revisão sistemática sem metanálise. Os artigos utilizados como referência foram estudos originais, ensaios clínicos ou prospectivos, publicados a menos de cinco anos e escritos em inglês ou português contidos na base de dados do Pubmed. Os termos utilizados nas buscas foram: “rheumatoid arthritis”, “extra-articular manifestations”, “Rheumatoid nodules”, “Raynaud's phenomenon”, “Pulmonary system”, “Heart”, “Nervous system”, “Eyes”, “Hematologic system” e “Sicca syndrome”. **Resultados:** Foram selecionadas 15 publicações após a aplicação dos critérios de inclusão. A maioria dos pacientes dos estudos foram mulheres com média de idade superior aos 50 anos, e as MEA mais prevalentes foram os nódulos reumatoides, a síndrome de Sjögren/seca e a vasculite. Outras MEA citadas foram as alterações cardíacas, neurológicas, oculares e o envolvimento pulmonar. **Discussão e conclusões:** A ocorrência de MEA é influenciada pelo sexo, idade e grupo étnico dos pacientes nos estudos. Os nódulos reumatoides são comuns em homens e tabagistas. A síndrome de Sjögren/ seca secundária é prevalente em portadores de artrite reumatoide, e geralmente mais grave. O acometimento cardiovascular se manifesta principalmente por miocardite e arterite sendo que a vasculite subclínica pode estar presente em todos os pacientes.

Palavras chave: 1. Artrite reumatoide; 2. Manifestações extra-articulares; 3. Nódulos reumatoides; 4. Síndrome de Sjögren/seca; 5. Sistema cardiovascular; 6. Sistema pulmonar; 7. Sistema nervoso; 8. Olhos.

II. OBJETIVOS

O objetivo principal desta revisão consiste em descrever as manifestações extra-articulares da artrite reumatoide. Secundariamente pretende estabelecer fatores associados que possam interferir na gravidade e no prognóstico da doença.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica progressiva e imunologicamente mediada que acomete bilateralmente o tecido sinovial das articulações periféricas, principalmente mãos, pés e punhos, levando com o tempo a destruição articular, a deformidades e incapacidade de realizar atividades do cotidiano. Caracteriza-se como sendo uma poliartrite simétrica e aditiva de pequenas articulações que com a progressão pode afetar joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros. De início geralmente insidioso pode raramente se apresentar de forma súbita e grave (Cojocarú *et al.*, 2010; Moura *et al.*, 2012; Prete *et al.*, 2011).

A AR é a doença inflamatória articular mais comum, afetando cerca de 1% das pessoas dos países ocidentais (Prete *et al.*, 2011), sendo duas a três vezes mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens (Cojocarú *et al.*, 2010) e com pico de incidência entre os 40 e 50 anos.

Manifestações extra-articulares são oriundas do envolvimento sistêmico da AR, e representam todos os sinais e sintomas que não estão diretamente associadas com o sistema locomotor (Cojocarú *et al.*, 2010) e diferencia-se das comorbidades comuns que afetam os mesmos tecidos e órgãos (Prete *et al.*, 2011). Doenças cardiovasculares, pulmonares, malignidades, demência, osteopenia ou osteoporose são algumas destas 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 doença (Moura *et al.*, 2012).

A vasculite, neuropatia, pericardite, pleurite, síndrome Felty, ceratoconjuntivite seca (o que inclui a síndrome de Sjögren), esclerite, episclerite, ceratite ulcerativa periférica, glomerulonefrite, doença reumatoide pulmonar, amiloidose e nódulos reumatoides são listados por Turesson & Jacobsson (2004) como manifestações extra-articulares. Segundo os mesmos autores o envolvimento pulmonar abrange a pleurite reumatoide, a doença pulmonar intersticial, e a fibrose pulmonar. Por existir uma variabilidade na definição de casos os autores propõem critérios para a classificação das manifestações graves que incluem a pericardite, pleurite, doença pulmonar intersticial, síndrome

Felty, neuropatia, esclerite, episclerite, vasculite retiniana, glomerulonefrite, vasculite cutânea maior e a vasculite em outros órgãos.

As manifestações extra-articulares da artrite reumatoide são uma condição séria e podem ocorrer em qualquer fase da doença. Afetam aproximadamente 40% dos pacientes tanto homens quanto mulheres e em qualquer idade (Cojocarú *et al.*, 2010). Outro fator relevante são as variações geográficas: pacientes com AR em países do leste asiático ou africano como China, Malásia e Nigéria tem significativamente menos MEA do que pacientes com AR no Reino Unido, EUA e Canadá (Çalgüneri *et al.*, 2006).

Em um estudo retrospectivo realizado na Turquia em 2006 (Çalgüneri *et al.*), dos 526 pacientes com artrite reumatoide acompanhados pelo serviço de reumatologia da Universidade de Hacettepe, 38,4% apresentaram manifestações extra-articulares, sendo que as mais frequentes foram: nódulo reumatoide (18,1%), síndrome *sicca* (11,4%), achados pulmonares (4,8%), fenômeno de Raynaud (3%), livedo reticular (4,8%), síndrome do túnel do carpo (2,8%), amiloidose (1,1%), vasculite (1,3%) e síndrome de Felty (0,3%). O estudo ainda mostrou que, dentre as manifestações extra-articulares, os nódulos reumatoides são significativamente mais comuns em pacientes com FR positivo e são mais frequentes em homens que mulheres.

No Brasil, Moura *et al.* (2012), em trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), Paraná, revisou 262 prontuários de pacientes com AR dos quais 125 (45,8%) apresentaram MEA. As manifestações mais comuns foram (sendo que vários deles apresentaram mais de uma): nódulos reumatoides, hematológicas (anemia da doença crônica), pulmonares (fibrose pulmonar, nódulos pulmonares, derrame pleural, hipertensão arterial pulmonar), cardíacas (derrame pericárdico, pericardite), oculares (episclerite, esclerite e escleromalácia *perforans*), neurológicas (polineuropatia e mononeuropatia periférica), vasculites (fenômeno de Raynaud, úlcera, outras), osteomuscular (tenossinovite de DeQuervain), Amiloidose e Síndrome de Sjögren. Não foram descritas manifestações renais, porém foi encontrada correlação entre tabagismo atual e

aparecimento de MEA. O fumo como fator relacionado também foi identificado em outros estudos (Prete *et al.*, 2011; Turesson & Jacobsson, 2004).

As MEA podem ainda ser divididas em cutâneas e viscerais (Prete *et al.*, 2011), sendo que as primeiras incluem fenômeno de Raynaud, nódulos reumatoides, úlcera, petéquias, púrpura e gangrena. As manifestações viscerais podem ser orais, oftalmológicas, pulmonares, cardíacas, gastrintestinais, hematológicas, e mais raramente, renais e neurológicas, com acometimento do sistema nervoso central e/ou periférico. A maioria dessas manifestações pode ser considerada como expressão da vasculite reumatoide (Prete *et al.*, 2011).

A existência de manifestações extra-articulares está associada com doença mais grave e afeta, principalmente, pacientes com altos níveis séricos de fator reumatoide (auto anticorpo para o componente Fc da IgG) que estabeleceram doença reumática, independentemente da extensão do envolvimento articular (Prete *et al.*, 2011).

A demonstração da deposição de imunoglobulina nos vasos aparentemente normais de pacientes com MEA e os sinais de ativação endotelial em biópsia muscular de pacientes com MEA graves que não possuíam sinais de doença muscular, corroboram com o conceito de que as manifestações extra-articulares da artrite reumatoide são consequência de um distúrbio vascular sistêmico (Turesson & Jacobsson, 2004).

Genes também são implicados na patogênese das manifestações. A homozigose para o antígeno de histocompatibilidade leucocitário humano (HLA) de classe II DRB1*04, por exemplo, é um fator genético predisponente para MEA, ao passo que o subtipo DRB1*0401 confere maior risco para a ocorrência de síndrome Felty (Prete *et al.*, 2011; Turesson & Jacobsson, 2004).

O uso de drogas antirreumáticas modificadoras da doença provocou uma mudança na história natural das MEA, levando a um decréscimo da sua prevalência (Cojocar *et al.*, 2010). As manifestações extra-articulares são consideradas um fator de risco para morte precoce em pacientes

com AR (Prete *et al.*, 2011; Cojocaru *et al.*, 2010;Çalgüneri *et al.*, 2006), conferindo um aumento de cinco vezes na taxa de mortalidade quando comparada com a dos pacientes sem essas manifestações (Moura *et al.*, 2012).

O paciente com MEA deve ser monitorado e submetido a um tratamento agressivo (Cojocaru *et al.*, 2010), visando o adequado controle do processo inflamatório. Contudo a terapia atual é decepcionante e ainda limitada, uma vez que existem lacunas importantes quanto ao conhecimento sobre a patogênese das diferentes MEA. Uma melhor compreensão sobre os mecanismos patogênicos deste fenômeno poderia levar ao uso mais racional de drogas, como, por exemplo, a terapia biológica a exemplo do inibidor de TNF.

As manifestações extra-articulares possuem um impacto negativo na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes com artrite reumatoide, existe ainda na literatura uma heterogeneidade de classificação de tais condições. Como exemplo pode-se citar a síndrome do túnel do carpo e a anemia de doença crônica que mesmo incluídas como MEA por Çalgüneri *et al.* (2006) e Moura *et al.* (2012), respectivamente, ainda não são consenso pois alguns autores não consideram que as mesmas sejam resultado da ação sistêmica da AR, classificando-as como comorbidades. A atualização sobre o tema faz-se necessária diante das divergências encontradas na literatura.

IV. METODOLOGIA

Esta revisão sem metanálise foi baseada nos preceitos metodológicos contidos no PRISMA (extraído de [http:// www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)). Utilizou como fonte de dados o PUBMED acessível pelo endereço eletrônico [HTTP:// http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), e incluiu a data da publicação, o tipo de estudo, e o idioma como critérios iniciais de exclusão.

Os critérios de inclusão foram:

- Ensaio clínico, caso controle e coorte (prospectiva e retrospectiva).
- Tempo de publicação menor ou igual a cinco anos.
- Idioma inglês ou português.
- Trabalho realizado em humanos.
- Possibilidade de avaliação do resumo/*abstract*
- Acesso livre ao artigo pelo portal Periódicos CAPES.

Por conseguinte, os critérios de exclusão foram:

- Revisão sistemática com e sem metanálise, relato de caso.
- Artigos que tinham tempo de publicação superior a cinco anos.
- Artigos publicados em um idioma diferente do inglês ou português.
- Pesquisas realizadas em modelos animais.
- Publicações que não permitiam avaliação do resumo/*abstract*.
- Publicações cujo título ou resumo/*abstract* tratavam de um tema diferente do

objetivo do trabalho.

Publicações que deixaram dúvidas quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão ou exclusão foram avaliadas por um segundo revisor ao qual coube a decisão final. O período de busca foi entre março e agosto de 2013, totalizando seis meses.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa no banco de dados do PUBMED foram: “rheumatoid arthritis”, “extra articular manifestations”, “Rheumatoid nodules”, “Raynaud's phenomenon”, “Pulmonary system”, “Heart”, “Nervous system”, “Eyes”, “Hematologic system” e “Sicca syndrome”.

Realizaram-se duas buscas no banco de dados, sendo que a primeira utilizou a seguinte estratégia: (“rheumatoid arthritis”) [All Fields] AND “extra-articular manifestations”) [All Fields]. Os critérios de inclusão foram os mesmos já citados.

A estratégia usada na segunda busca foi: (((“rheumatoid arthritis”) [All Fields] OR “extra articular manifestations”)) [All Fields] AND (((((((“Rheumatoid nodules”) [All Fields] OR “Raynaud’s phenomenon”) [All Fields] OR “Pulmonary system”) [All Fields] OR “Heart”) [All Fields] OR “Nervous system”) [All Fields] OR “Eyes”) [All Fields] OR “Hematologic system”) [All Fields] OR “Sicca syndrome”) [All Fields].

A seleção dos estudos foi baseada nas opções de restrição de busca oferecidas pelo site e pela leitura do título e resumo dos trabalhos e, quando necessário, leitura completa do artigo.

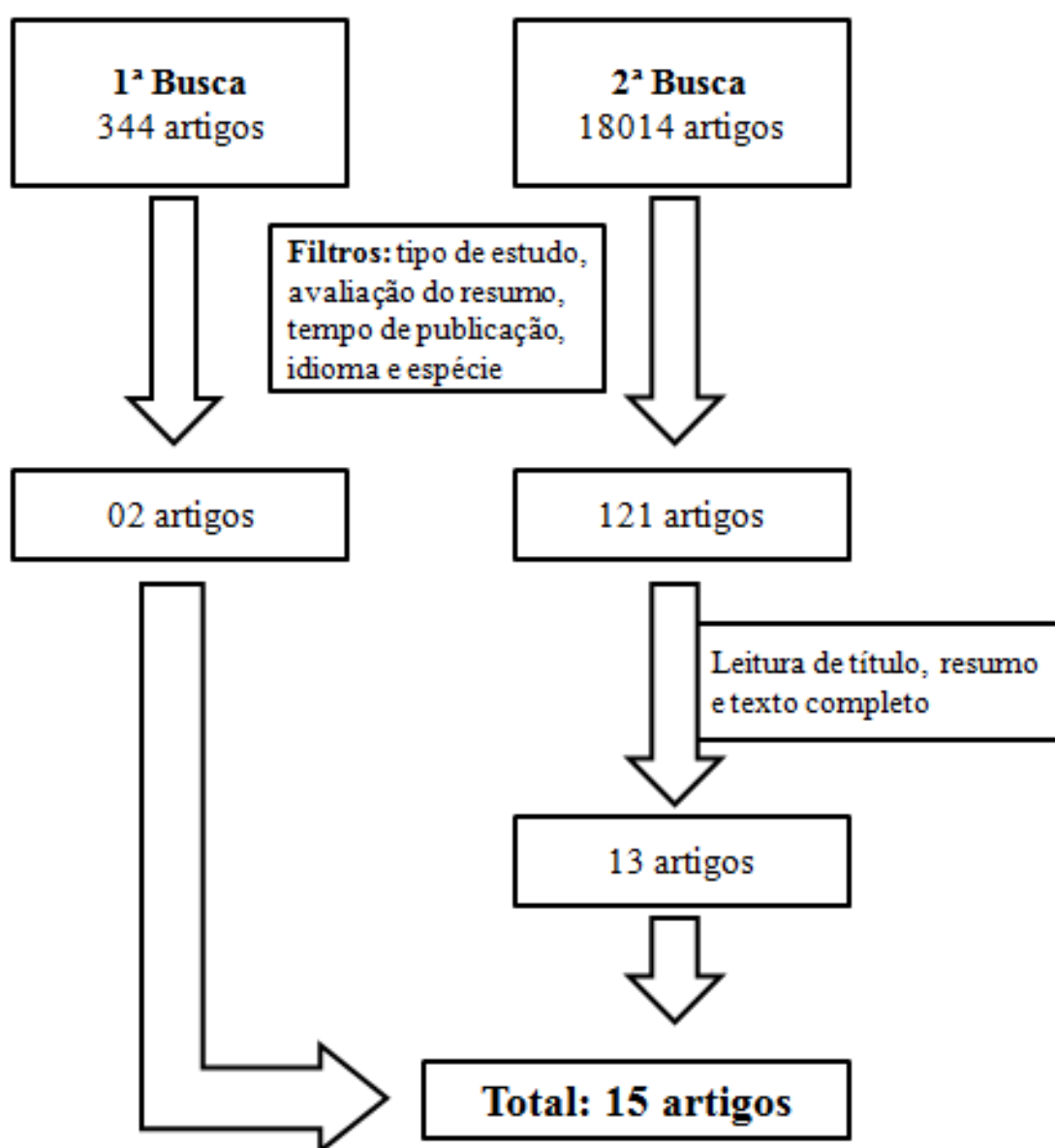
Além desses critérios, a leitura dos títulos dos artigos e dos resumos/*abstract* foi utilizada para a seleção das bibliografias. Aqueles que não foram excluídos nessa etapa foram avaliados de forma completa para definir se preenchem os critérios de elegibilidade. Foram excluídos artigos idênticos ou com a mesma base de dados. Por fim, foi determinado o número de artigos para análise qualitativa.

V. RESULTADOS

A procura de artigos foi realizada entre março e agosto de 2013 na base de dados do PUBMED. A pesquisa inicial identificou 344 artigos, enquanto que a secundária localizou 18014, utilizando as estratégias de busca anteriormente mencionadas.

A aplicação dos critérios de inclusão pode ser visualizada melhor no fluxograma 1.

Fluxograma 1. Seleção dos artigos do Pubmed.



Trezentos e quarenta e quatro publicações foram inicialmente selecionadas na primeira busca. A aplicação dos critérios de inclusão permitiu a escolha de 2 artigos. Um resumo destes trabalhos pode ser visto no Quadro 1.

Quadro 1. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra, MEA e fatores associados – 1ª busca.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Pacientes, n	MEA (%)	Fatores associados
Gomez-Reino <i>et al.</i> (2012)	Coorte	1124	Não especificado (26,51)	FR
Santiago-Casas Y <i>et al.</i> (2013)	Estudo transversal	214	Ocular (76,6), pulmonar (20), cardíaca (6,6), neurológica (41,4), nódulos subcutâneos (80,4)	FR, tabagismo

Na busca secundária, 47 trabalhos foram excluídos após a leitura dos títulos por tratarem de doenças diferentes da artrite reumatoide, como a artrite idiopática juvenil, a síndrome de Sjögren primária, hepatite C, entre outras. Quatro artigos foram excluídos por não permitirem o acesso gratuito pelo portal Periódicos CAPES. A leitura dos resumos ou dos textos completos permitiu incluir 13 dos 70 artigos restantes, levando a exclusão de 54 trabalhos. Três publicações passaram pela análise do segundo revisor para o preenchimento de critérios de elegibilidade. Um resumo dos artigos selecionados pode ser visto no Quadro 2.

As manifestações extra-articulares mais referidas nos trabalhos selecionados foram os nódulos reumatoides, a síndrome de Sjögren/seca e vasculite. Os estudos encontrados citam outras manifestações extra-articulares, porém, genericamente sem se aprofundarem na descrição das mesmas, agrupando-as em grupos anatômicos, como alterações cardíacas, neurológicas, oculares e pulmonares.

O sexo feminino foi predominante entre os pacientes dos estudos mencionados, aproximadamente 81%, e a média de idade ficou em torno dos 53 anos.

Gomez-Reino *et al.* (2012) em um estudo com 1124 espanhóis portadores de artrite reumatoide encontraram uma prevalência de MEA de 26,5%, contudo os autores não descreveram as manifestações.

Quadro 2. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra, MEA e fatores associados – 2ª busca.

Autor/ano	Tipo de estudo	Pacientes, n	MEA (%)	Fatores associados
Aliko A <i>et al.</i> (2012)	Ensaio clínico	21	Síndrome de Sjögren (76,19)	_____
Antoniazzi R <i>et al.</i> (2009)	Caso controle	19	Síndrome de Sjögren (42,1)	Tabagismo
Holman AJ & Ng E (2008)	Coorte	33 (25 com AR)	Nódulos reumatoides (12)	FR positivo
Kobayashi Y <i>et al.</i> (2010)	Corte transversal	18	Vasculite/arterite (11); miocardite (28)	FR positivo, anti-CCP
Loët XL <i>et al.</i> (2011)	Coorte	310	Nódulos reumatoides (1,6)	FR positivo, anti-CCP
Liao KP <i>et al.</i> (2013)	Caso controle	1290	Síndrome de Sjögren/seca (AANp = 13,5/AANn = 3,5)*	ANA elevado, autoanticorpos
Ma M <i>et al.</i> (2012)	Coorte/ Ensaio clínico	194/378	Nódulos reumatoides (28/22)	FR positivo
Mäki-Petäjä <i>et al.</i> (2012)	Ensaio clínico	17	Vasculite subclínica (100)	_____
Mikuls TR <i>et al.</i> (2009)	Ensaio clínico	300	Nódulos reumatoides (14)	Tabagismo, anti-CCP positivo, FR positivo.
Peters M <i>et al.</i> (2010)	Coorte	171	Nódulos reumatoides (31)	FR, tabagismo
Rodríguez LR <i>et al.</i> (2011)	Coorte	661	Nódulos reumatoides (14,22), síndrome de Sjögren (22,24), vasculite (1,82), envolvimento pulmonar (2,72)	Tabagismo, FR positivo e anti-CCP positivo
Sokka T <i>et al.</i> (2009)	Corte Transversal	6004	Nódulos reumatoides (20)	FR positivo, tabagismo
Sugay S <i>et al.</i> (2009)	Ensaio clínico	96	Síndrome de Sjögren (39)	_____

*AANp: anticorpo antinucleo positivo/ AANn: anticorpo antinucleo negativo

Santiago-Casas *et al.* (2013) estudando o impacto da idade nas manifestações clínicas de porto-riquenhos com AR, subdividiu as manifestações extra-articulares em nódulos subcutâneos, oculares (ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite, escleromalácia ou uveíte), pulmonares (pleurite, derrame pleural, nódulos pulmonares, doença pulmonar intersticial ou fibrose pulmonar), cardíaco (pericardite, miocardite, nódulos valvares ou vasculite coronária) e neurológicas (neuropatias, neuropatia periférica ou mononeurite múltipla). Os pacientes foram alocados em três faixas etárias diferentes como pode ser visto no quadro 3, que associa idade a prevalência de MEA.

Quadro 3. Manifestações extra-articulares por faixa etária.

Características/ idade	< 40 anos (n=22)	40-59 anos (n=91)	>60 anos (n=101)	Valor de p
Manifestações extra-articulares, %	31,8	62,6	73,3	0,001
Ocular	9,1	31,9	35,6	0,051
Pulmonar	4,5	6,6	8,9	0,713
Cardíaco	4,5	1,1	1,0	0,415
Neurológico	4,5	12,1	24,8	0,017
Nódulos subcutâneos	13,6	34,1	32,7	0,165

Adaptado de Santiago-Casas *et al.*(2013)

Mäki-Petäjä *et al.* (2012) ao pesquisarem a inflamação aórtica antes e depois do tratamento com anti-TNF α , utilizando PET/CT, encontraram vasculite subclínica nos 17 pacientes do estudo.

Apesar de terem sido utilizados como descritores na busca dos artigos, manifestações extra-articulares importantes como fenômeno de Raynaud e alterações hematológicas a exemplo da síndrome Felty não foram referidas nos artigos em questão após a aplicação dos critérios de inclusão. Apenas um trabalho cita as manifestações neurológicas e oculares, e dois autores fazem alusão ao envolvimento pulmonar de pacientes com artrite reumatoide.

Níveis séricos elevados de FR e autoanticorpos como anti-CCP ou AAN estão associados com as MEA, assim como tabagismo atual ou passado em pacientes com artrite reumatoide.

VI. DISCUSSÃO

A artrite reumatoide é uma doença imunologicamente mediada caracterizada pela poliartrite simétrica, com prevalência aproximada de 1% da população mundial. A sua incidência aumenta com a idade, de modo que 5% das mulheres maiores de 60 anos possuem este diagnóstico (Mäki-Petäjä *et al.*, 2012). Contudo, por apresentar um comportamento sistêmico, pode acometer outros órgãos que não estão diretamente ligados ao sistema locomotor, a este envolvimento dá-se o nome de manifestações extra-articulares (Cojocarú *et al.*, 2010).

A artrite reumatoide apresenta diferente comportamento entre os sexos. Mulheres relatam sintomas mais graves e maior incapacidade, ao passo que homens, como na população geral, têm taxas de mortalidade mais elevadas. Nódulos e doença pulmonar são mais frequentes em homens e síndrome seca, em mulheres. (Sokka *et al.*, 2009).

Estudo inglês demonstrou que a idade, o sexo e o número de articulações dolorosas podem ser usados como preditores de remissão na artrite reumatoide inicial. Os pacientes do sexo masculino com idade inferior a 50 anos, que apresentavam 5 ou menos articulações afetadas possuíam uma elevada chance de remissão da doença após dois anos de tratamento farmacológico. (Ma *et al.*, 2012).

A prevalência das manifestações extra-articulares pode variar a depender da etnia dos pacientes. Em uma coorte de 661 espanhóis com artrite reumatoide a ocorrência de uma manifestação extra-articular foi de 27,38%, e duas ou mais de 7,11%. Nestes pacientes se observou que os nódulos subcutâneos estavam presentes em 14,22%, síndrome de Sjögren em 22,24%, vasculite em 1,82% e envolvimento pulmonar em 2,72% (Rodríguez *et al.*, 2011). Outro estudo prospectivo espanhol encontrou uma prevalência de manifestações extra-articulares de 26,51%, em 1124 pacientes com uma proporção de mulheres superior a 80%, média de idade acima dos 50 anos com mais da metade do grupo apresentando FR positivo (Gomez-Reino *et al.*, 2012). A presença das MEA esteve associada com doença mais grave.

Em idosos a prevalência salta para 2% e esta população pode apresentar duas manifestações clínicas da doença: a artrite reumatoide de início em idosos, definida como o aparecimento de sintomas em idade superior aos 60 anos e idosos com artrite reumatoide de início mais jovem, quando a doença se manifesta antes dos 60 anos. Pacientes com artrite reumatoide de início em idosos tendem a apresentar uma doença de início agudo, muita dor e rigidez matinal, quando comparados com aqueles que apresentam a doença antes dos 60 anos (Santiago-Casas *et al.*, 2013).

Sob esta óptica, Santiago-Casas *et al.* (2013) estudaram 214 pacientes porto-riquenhos dos quais 84,1% eram do sexo feminino e com idade média de 56,5 anos, para identificar o impacto que a idade possui nas manifestações clínicas e na evolução da artrite reumatoide. Verificaram que os pacientes idosos são mais propensos a ter deformidades articulares e manifestações extra-articulares, particularmente as neurológicas, quando comparados aos pacientes mais jovens com artrite reumatoide (Quadro3.).

As comorbidades como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e eventos vasculares além do processo degenerativo natural ao qual o sistema nervoso está submetido com o avanço da idade, pode ser uma possível explicação para a maior prevalência desse tipo de manifestação extra-articular no grupo de pacientes com mais de 60 anos.

Entretanto este estudo apresenta limitações como o fato de ser retrospectivo e a indisponibilidade de exames de imagem para todos os pacientes. Outra consideração feita pelos autores é que idosos possuem mais tempo de doença e isto pode levar a maior destruição articular. Contudo ao se anular o efeito de confundimento desta variável a associação entre deformidade articular, manifestação extra-articular e comorbidades com idade avançada, continua estatisticamente significativa. Foi demonstrado que pacientes mais velhos não tem pior estado funcional do que os mais jovens, a despeito da maior frequência de comorbidades, deformidades e manifestações extra-articulares, o que segundo os autores, pode ser explicado pela inadequação do DAS28 (atividade da doença) e do HAQ (capacidade funcional) para idosos ou que não são consistentemente comparáveis entre diferentes faixas etárias.

Santiago-Casas *et al.* acreditam que a artrite reumatoide pode apresentar um comportamento biológico diferente em idosos, por exemplo a imunossenescência das células T, tornado este grupo mais vulnerável as complicações da doença e sugerem que mais estudos sejam realizados na faixa etária acima dos 60 anos.

Mesmo sendo utilizadas como descritores para busca no banco de dados, não foram encontrados trabalhos que fizessem referências ao fenômeno de Raynaud ou ao sistema hematológico. O fenômeno de Raynaud possui uma prevalência que varia entre 3% a 10% (Çalgüneri *et al.*, 2006; Moura *et al.*, 2012) a depender da população em estudo, o fato de apresentar um curso benigno e raramente ocorrer complicações como úlceras e isquemia (Prete *et al.*, 2011) pode ter contribuído para a falta de estudos sobre tal manifestação.

A baixa prevalência também pode ter sido o motivo da ausência de trabalhos sobre as manifestações hematológicas em especial a síndrome Felty caracterizada pela tríade de poliartrite crônica, esplenomegalia e neutropenia que ocorre em apenas 0,3% dos portadores de AR (Çalgüneri *et al.*, 2006; Prete *et al.*, 2011). A mesma justificativa pode ser usada para explicar o fato de apenas um autor se referir a manifestações neurológicas as quais são consideradas raras, Prete *et al.* (2011) cita uma prevalência de 1% enquanto Moura *et al.* (2012), em uma amostra da população brasileira, encontrou 3,4%.

Um viés metodológico, no caso a escolha dos descritores de busca, não pode ser descartado como a causa da ausência ou baixa ocorrência de trabalhos que façam referência ao fenômeno de Raynaud, manifestações hematológicas, pulmonares, oculares e neurológicas.

Os nódulos reumatoides, a síndrome de Sjögren/seca e as alterações cardiovasculares que foram as manifestações extra-articulares da artrite reumatoide mais citadas pela literatura em análise serão abordados em tópicos específicos para cada subtema.

VI. 1. Nódulos reumatoides

Os nódulos reumatoides são definidos como nódulos subcutâneos , com um diâmetro maior do que 5 mm e são mais frequentes em indivíduos FR-positivo do que naqueles que são FR-negativos (Prete *et al.*,2011).

Os locais preferenciais de acometimento são aqueles expostos à pressão externa ou irritação repetitiva, como as superfícies extensoras do antebraço, dedos, occipital e calcanhar. Outros locais incluem proeminência sacral, nádegas, nariz e orelhas. Nódulos também aparecem em órgãos internos, contribuindo assim para dano visceral e articular. Os nódulos reumatoides podem ser solitários ou múltiplos; normalmente têm um desenvolvimento subcutâneo, podendo aderir ao perióstio subjacente e são geralmente indolores, embora possam causar limitações funcionais quando localizadas nos dedos ou pés (Prete *et al.*,2011).

À microscopia apresenta características típicas de granuloma com uma área de necrose central, e uma periferia com macrófagos e infiltrado linfocitário. A patogênese não é bem conhecida mas parece estar associado aos imunocomplexos contendo FR e a ativação do complemento. Não costumam necessitar de tratamento a menos que ulcerem ou comprimam estruturas articulares ou nervosas (Prete *et al.*,2011).

Os nódulos reumatoides, que são a manifestação extra-articular mais comum, estão relacionados com o aumento de quatro vezes na mortalidade de homens com artrite reumatoide (Mikuls *et al.*, 2009).

Existe uma variabilidade de prevalências entre os estudos, a qual sofre interferência étnica e da duração da doença, Çalgüneri *et al.* (2006) encontraram uma prevalência de nódulos reumatoides maior que a de síndrome seca, situação inversa vista em dois estudos gregos citados pelo autor. Prete *et al.* (2011), em uma revisão sistemática, descreveram uma prevalência de 30% de nódulos reumatoides em pacientes com AR, e valores próximos foram encontrados neste trabalho.

Peters *et al.* (2010) encontraram nódulos reumatoide em 31% dos 171 pacientes oriundos de Amsterdã, enquanto Holman & Ng (2008) observaram uma prevalência de 12% em portadores de artrite reumatoide estadunidenses.

Em uma coorte com 310 franceses com artrite reumatoide muito inicial, sendo 68,1% mulheres e a média de idade de 52 anos, Le Loët *et al.* (2011) encontraram nódulos reumatoides em apenas 1,6% dos participantes, enquanto que a presença de nódulos em afro-americanos do sudeste dos Estados Unidos com artrite reumatoide inicial foi de 14% segundo Mikuls *et al.* (2008)

Um ensaio clínico randomizado e uma coorte observacional, cada um com 378 e 194 ingleses com artrite reumatoide inicial, possuía uma prevalência de nódulos de 22% e 28%, respectivamente. Neste grupo, os nódulos subcutâneos mesmo sendo um fator de gravidade não contribuíram com a probabilidade de remissão apesar do tratamento (Ma *et al.*, 2012).

Estudo de corte transversal multicêntrico envolvendo 6004 pacientes com artrite reumatoide, sendo 79% do sexo feminino, mais de 90% caucasianos e a média de idade entre 57 anos, encontrou uma prevalência média de nódulos reumatoides de 20%. Também se demonstrou que homens tinham nódulos reumatoides com mais frequência do que mulheres (24,1% *versus* 19,3%) (Sokka *et al.*, 2008). Dados brasileiros também foram incluídos neste estudo, contudo não foram discriminados no artigo.

Estudando uma amostra de 300 afro-americanos com artrite reumatoide de início recente Mikuls *et al.* (2009) encontraram uma associação entre o tabagismo e nódulos reumatoides. Fumantes e indivíduos com uma exposição cumulativa superior a 20 maços-ano foram significativamente mais propensos a desenvolver nódulos reumatoides do que aqueles que nunca fumaram (OR = 2,43; IC 95% 1,13–5,22 e OR = 2,65; IC 95% 1,10-6,37, respectivamente).

Os mesmos autores observaram uma relação semelhante com FR-IgA, pois o risco de apresentar concentração sérica mais elevada foi maior em fumantes (OR = 1,74; IC 95% 1,05-2,88) e pessoas com mais de 20 maços-anos de exposição cumulativa (OR = 2,79; IC 95% 1,50-5,17) do que entre os que nunca fumaram. Esta imunoglobulina vem sendo associada com lesão articular mais grave e com a ocorrência de uma ou mais manifestações extra-articulares em pacientes com artrite reumatoide; dado também descrito por Turesson & Jacobsson (2004).

VI. 2. Síndrome de Sjögren/seca

A síndrome de Sjögren é decorrente da infiltração de linfócitos T e B nas glândulas exócrinas, especialmente nas lacrimais e salivares, levando a sintomas como xerofthalmia e xerostomia. Pode ser classificada em primária quando ocorre isoladamente, ou secundária quando existe outra doença autoimune associada, como o lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e a própria artrite reumatoide. (Sugai *et al.*, 2009).

Os participantes dos trabalhos de Sugai *et al.*(2009), Aliko *et al.* (2012) e Antoniazzi *et al.* (2009) eram pacientes com síndrome de Sjögren. Naqueles que possuíam a sua manifestação secundária, a artrite reumatoide foi a doença de base na grande maioria deles. Entretanto, em pacientes com artrite reumatoide a síndrome de Sjögren/seca, como manifestação extra-articular, ocorre em 22,4% (Rodríguez *et al.*, 2010) e em 13,5% se AAN positivo e 3,5% se AAN negativo, mostrando que a presença deste anticorpo em indivíduos com artrite reumatoide está associada ao diagnóstico de síndrome de Sjögren/ seca. (Liao *et al.* 2013). A presença deste auto anticorpo também foi associada com manifestações extra-articulares graves (Turesson & Jacobsson, 2004).

Em estudo realizado no Brasil com o objetivo de avaliar as condições periodontais de indivíduos com síndrome de Sjögren e comparando com controles saudáveis, Antoniazzi *et al.* (2009) observaram que a doença afetou negativamente a condição periodontal devido a inflamação gengival que esteve mais presente nos pacientes com síndrome de Sjögren, em especial naqueles com manifestação secundária a artrite reumatoide. Estes indivíduos possuíam uma menor taxa de fluxo de saliva e um número médio de dentes perdidos maior do que no grupo controle ($P < 0,05$).

A diminuição da secreção salivar pode comprometer a fala, a deglutição, o paladar e alterar o microambiente bucal, propiciando um aumento dos índices de cáries e candidíase oral (Aliko *et al.*, 2012; Antoniazzi *et al.*, 2009), resultando em um impacto negativo na qualidade de vida do paciente.

Dos 28 participantes do estudo de Sugai *et al.* (2009) que possuíam síndrome de Sjögren secundária, 11 tinham artrite reumatoide associada. Quando tratados com Rebamipide, droga que possui efeitos de inibição inflamatória, os pacientes com síndrome de Sjögren primaria apresentaram um aumento significativo na secreção salivar quando comparados com placebo, ao passo que os

indivíduos com síndrome de Sjögren secundária não apresentaram nenhum aumento. O que indica que estes possuem uma doença mais grave ou que a inflamação sistêmica afeta a recuperação das glândulas e, por conseguinte compromete o tratamento.

Em estudo com mulheres, idade média de 52,7 anos, portadoras de síndrome de Sjögren secundária, estando a artrite reumatoide presente em 76% dos pacientes, ficou demonstrado que o uso de substitutos da saliva pode melhorar a sensação de boca seca, deglutição, fala e paladar (Aliko *et al.*, 2012).

VI. 3. Alterações cardiovasculares

Os eventos cardiovasculares são a principal causa de mortalidade entre os pacientes com artrite reumatoide, manifestando-se após longo período assintomáticos (Kobayashi *et al.*, 2010), sendo a artrite reumatoide um fator de risco independente para doença cardíaca (Mäki-Petäjä *et al.*, 2012).

Kobayashi *et al.* (2010), utilizando imagem de ressonância magnética, estudaram dezoito pacientes com artrite reumatoide que não possuíam história e/ou quadro clínico de doença cardiovascular. Aqueles que apresentaram anormalidade cardíaca corresponderam a 38,9% do total de participantes e eram todos do sexo feminino.

Miocardite ou fibrose esteve presente em 28% dos indivíduos mesmo assintomáticos e a existência deste tipo de lesão estava associada a atividade inflamatória da doença. A miocardite reumatoide pode assumir uma forma granulomatosa que é considerado específico para AR, ou uma forma não específica, que também pode ser observada em outras doenças. Os granulomas mostram predileção pelo ventrículo esquerdo e são morfológicamente idênticos aos nódulos reumatoides, enquanto que o padrão inflamatório não específico envolve o interstício colagenoso do coração.

O comprometimento microvascular esteve presente em 11% dos pacientes, o que indica a existência de arterite coronária, observada em 20% dos pacientes com artrite reumatoide na autópsia. Diferente da aterosclerose, a vasculite compromete geralmente artérias intramiocárdicas e a inflamação com edema da íntima da artéria pode conduzir a um estreitamento ou a oclusão grave do

seu lúmen, levando ao infarto, este, por sua vez, é raro quando secundário a arterite. Não foi encontrada associação entre presença de FR e anti-CCP com lesão cardíaca (Kobayashi *et al.*, 2010).

A inflamação também pode levar a rigidez aórtica e disfunção endotelial. Mäki-Petäjä *et al.*(2012) estudaram dezessete pacientes com artrite reumatoide ativa sem doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e doença renal. Utilizando PET/CT, concluíram que portadores de artrite reumatoide, mesmo sem doença cardiovascular manifesta, tem um aumento da inflamação ao longo de todo o comprimento da aorta em comparação com os indivíduos controles.

Esse estudo evidenciou que a inflamação da aorta na artrite reumatoide não é limitada a áreas discretas de placas ateroscleróticas, pelo contrário, é generalizada. Histologicamente os pacientes com doença reumática inflamatória tinham um maior número de células inflamatórias infiltrando nas camadas média e adventícia da aorta do que naqueles sem doença reumática, mas com doença cardiovascular. Estes dados sugerem que a vasculite subclínica é relativamente comum neste grupo de pacientes, coincidindo com informações de outros trabalhos (Prete *et al.*, 2011; Turesson & Jacobsson, 2004) a respeito da disfunção vascular sistêmica presente na doença.

A neovascularização é um fator importante para o desenvolvimento e instabilidade da placa aterosclerótica, e o VEGF é um potente agente pró-angiogênico envolvido neste processo. Os polimorfismos rs1570360 e rs2010963 do gene VEGFA tem sido relacionados a uma menor expressão e a níveis circulantes de VEGF baixos. Como o fator esta elevado no sangue de pacientes com artrite reumatoide, Rodríguez *et al.* (2011) tentaram determinar a contribuição dos polimorfismos para o risco cardiovascular em uma série de 661 pacientes com a doença. Os dados desse estudo mostram que os referidos polimorfismos não estão associados com doença cardiovascular clinicamente evidente ou com aterosclerose subclínica em pacientes com artrite reumatoide.

As informações, levantados da literatura em estudo, sugerem que apesar de possivelmente existir uma contribuição genética para o risco de doenças cardiovasculares outros genes devem ser pesquisados além dos aqui citados (Rodríguez *et al.*, 2011), e a inflamação sistêmica é o principal

agente das manifestações extra-articulares no sistema cardíaco, principalmente em relação a miocardite e a vasculite (Kobayashi *et al.*, 2010; Mäki-Petäjä *et al.*, 2012).

Os pacientes com artrite reumatoide possuem, além das alterações inflamatórias no coração e vasos sanguíneos, uma disfunção autonômica caracterizada pelo reforço da reatividade simpática demonstrada pela variabilidade de frequência cardíaca o que explicaria a maior incidência de taquiarritmias ventriculares e morte súbita neste grupo (Holman *et al.*, 2008). Esse índice de variabilidade é um método quantitativo usado para avaliar o sistema nervoso autônomo em diferentes situações clínicas como sono, vigília, atividade física e repouso. Aumento da frequência cardíaca indica aumento do tônus simpático, enquanto que a elevação do tônus parassimpático leva a situação inversa.

VII. CONCLUSÕES

1. Nódulos reumatoides são a manifestação extra-articular mais frequentemente citada na literatura. Sua prevalência varia entre grupos populacionais, e a sua ocorrência na artrite reumatoide muito inicial é incomum.
2. Síndrome de Sjögren secundária é mais grave do que a manifestação primária da doença e a associação com a artrite reumatoide é frequente.
3. A miocardite e a arterite coronária estão presentes como manifestação extra-articular que afeta o sistema cardiovascular, e a vasculite subclínica é uma situação que pode acometer todos os pacientes com artrite reumatoide.
4. Tabagismo atual e cumulativo superior a 20 maços-anos e sexo masculino estão associados com a maior prevalência de nódulos reumatoides.
5. Idosos são mais propensos a apresentar doença extra-articular, em especial as neurológicas.

VIII. SUMMARY

Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: bibliographic review

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated inflammatory disease that affects the joints of the hands, wrists and feet. Occurs in about 1% of the Western population reaching two to three times more women than men, with a peak incidence between 40 and 50 years and, as a systemic disease may present extra-articular manifestations (EAM) not are directly linked to the locomotor system. **Objective:** is the description of extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis and factors that may interfere with disease severity and impact on the prognosis of the same. **Methodology:** this work is a systematic review without meta-analysis. The articles used as reference were original studies, or prospective clinical trials published within five years and written in English or Portuguese contained in the database Pubmed. Terms used in the search were: "rheumatoid arthritis", "extra-articular manifestations", "Rheumatoid nodules", "Raynaud's phenomenon", "Pulmonary system", "Heart", "Nervous system", "Eyes", "Hematologic system" and "Sicca syndrome". **Results:** 15 publications were selected after applying the inclusion criteria. Most studies of patients were women with a mean age at 50 years, and the most prevalent EAM were rheumatoid nodules, Sjogren's/sicca syndrome and vasculitis. Other EAM cited were cardiac, neurological, ocular and pulmonary involvement changes. **Discussion and Conclusions:** The occurrence of EAM is influenced by gender, age and ethnicity of patients in the studies. The rheumatoid nodules are common in men and smokers. Sjögren's/sicca syndrome secondary is prevalent in patients with rheumatoid arthritis, and usually more severe. The cardiovascular impairment is manifested primarily arteritis and myocarditis are the subclinical vasculitis may be present in all patients.

Keywords: 1. Rheumatoid arthritis; 2. Extra-articular manifestations; 3. Rheumatoid nodules; 4. Sjögren's/sicca syndrome; 5. Cardiovascular system; 6. Pulmonary system; 7. Nervous system; 8. Eyes.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Isufi R. Evaluation of the clinical efficacy of Biote`ne Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 2877-81.
2. Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, Islabão AG, Gustafsson A, Chiapinotto GA, Oppermann RV. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's syndrome. *J Periodontol* 2009; 80: 429-35.
3. Çalgüneri M, K. Üreten K, Öztürk MA, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 305-8.
4. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica/A Journal of Clinical Medicine* 2010; 5 (4): 286-91.
5. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1861-64.
6. Holman AJ & Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci.* 2008; 143: 58-67.
7. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, Lima JAC, Kobayashi H. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R171.
8. Loët XL, Strotz V, Lequerré T, Boumier P, Pouplin S, Mejjad O, Daragon A, Jouen F, Vittecoq O, Fardellone P, Ménard JF. Combining anti-cyclic citrullinated peptide with the American College of Rheumatology 1987 criteria failed to improve early rheumatoid arthritis diagnosis in the community-based very early arthritis cohort. *Rheumatology* 2011; 50: 1901-07.

9. Liao KP, Kurreeman F, Li G, Duclos G, Murphy S, Guzman R, Cai T, Gupta N, Gainer V, Schur P, Cui J, Denny JC, Szolovits P, Churchill S, Kohane I, Karlson EW, Plenge RM. Associations of Autoantibodies, Autoimmune Risk Alleles, and Clinical Diagnoses From the Electronic Medical Records in Rheumatoid Arthritis Cases and Non-Rheumatoid Arthritis Controls. *Arthritis & Rheum* 2013; 65 (3): 571-81.
10. Ma MHY, Ibrahim F, Walker D, Hassell A, Choy EH, Kiely PDW, Williams R, Walsh DA, Young A, Scott DL. Remission in early rheumatoid arthritis: predicting treatment response. *J Rheumatol* 2012; 39: 470-5.
11. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Östör AJK, Hall FC, Rudd JHF, Wilkinson IB. Anti-Tumor Necrosis Factor-Therapy Reduces Aortic Inflammation and Stiffness in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2012; 126: 2473-80.
12. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, van der Heijde D, van Everdingen M, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B, Callahan LF, Smith EA, Gilkeson G, Howard G, Moreland LH, Bridges Jr. SL. Cigarette smoking, disease severity, and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1529-34.
13. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(5): 686-94
14. Peters MJL, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BAC, Sattar N, Nurmohamed MT. Tumour necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1281-85.
15. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 123-31

16. Rodríguez LR, Bermúdez MG, Juanatey CG, Rodríguez TRV, Filloy JAM, Gutierrez BF, Llorca J, Martín J, Gay MAG. Vascular endothelial growth factor A and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* 2011; 77: 291-7.
17. Santiago-Casas Y, González-Rivera TC, Castro-Santana LE, Ríos G, Martínez D, Rodríguez VE, González-Alcover R, Mayor AM, Vilá LM. Impact of Age on Clinical Manifestations and Outcome in Puerto Ricans with Rheumatoid Arthritis. *Ethn Dis* 2010 ; 20(1 0 1): S1–191-5.
18. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, Skakic V, Badsha H, Peets T, Baranauskaite A, Géher P, Újfalussy I, Skopouli FN, Mavrommati M, Alten R, Pohl C, Sibia J, Stancati A, Salaffi F, Romanowski W, Zarowny-Wierzbinska D, Henrohn D, Bresnihan B, Minnock P, Knudsen LS, Jacobs JWG, Calvo-Alen J, Lazovskis J, Pinheiro GRC, Karateev D, Andersone D, Rexhepi S, Yazici Y, Pincus T. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R7.
19. Sugai S, Takahashi H, Ohta S, Nishinarita M, Takei M, Sawada S, Yamaji K, Oka H, Umehara H, Koni I, Sugiyama E, Nishiyama S, Kawakami A. Efficacy and safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 114-24.
20. Turesson C & Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 65-72.
21. [http:// www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)