

Artrite reumatóide: manifestações extra-articulares, caracterização imunológica e utilização de metotrexato

Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations, immunology and the role of methotrexate

Tiago Tribolet de Abreu*, António Panarra**, Ana Ferreira***, Francisco Soromenho***, Manuel Vaz Riscado****

Resumo

Objectivos: Caracterizar as manifestações extra-articulares, perfil imunológico e utilização de metotrexato numa população de 67 doentes com artrite reumatóide.

Materiais e métodos: Foram revistos os processos de consulta dos doentes com o diagnóstico de Artrite Reumatóide, seguidos na nossa Unidade.

Resultados e conclusões: 83,6% dos doentes eram do sexo feminino, com uma idade média de 59,5 anos. As manifestações extra-articulares mais frequentes foram: anemia (35,8%), alterações da enzimologia hepática (26,9%) e fibrose pulmonar (17,9%). O S. de Sjögren (16,4%), o S. antifosfolípideo (3%) e a morfeia (3%) foram as patologias auto-imunes mais frequentemente associadas. A doença foi seronegativa em 19,7%, e os anticorpos antinucleares foram positivos em 26,9%. Os anticorpos antifosfolípeos foram positivos em 39,1% dos doentes em que foram pesquisados. O metotrexato foi utilizado em 71,4% dos doentes, tendo sido interrompido por ineficácia em 6,3% e por efeitos secundários em 7,9%.

Palavras chave: artrite reumatóide, manifestações extra-articulares, síndrome de Sjögren, imunologia, metotrexato

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
 ** Assistente Hospitalar de Medicina Interna
 *** Assistente Graduado de Medicina Interna
 **** Chefe de Serviço de Medicina Interna
 Serviço de Medicina 2 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa
 Recebido para publicação a 18.10.99

Abstract

Objective: To determine the extraarticular manifestations, immunology and the role of methotrexate use in a population of 67 patients with rheumatoid arthritis.

Methods: The clinical charts from all the patients in our Unit with the diagnosis of Rheumatoid Arthritis were reviewed.

Results and conclusions: 83,6% of the patients were female, with a mean age of 59,5 years. The most prevalent extraarticular manifestations were anaemia (35,8%), liver cell enzyme abnormalities (26,9%) and pulmonary fibrosis (17,9%). Sjogren's syndrome (16,4%), antiphospholipid syndrome (3%) and morphea (3%) were associated autoimmune diseases. Patients were positive for rheumatoid factor in 80,3%, for antinuclear antibodies in 26,9% and for antiphospholipid antibodies in 39,1%. Methotrexate was used in 71,4%, and was stopped in 6,3% for lack of clinical response and in 7,9% because of toxicity.

Key words: rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, Sjögren's syndrome, immunology, methotrexate

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença que se caracteriza por artrite crónica, erosiva e deformante¹. A maioria dos doentes apresenta também manifestações extra-articulares², algumas das quais podem ser fatais³.

A causa da AR é desconhecida¹, sabendo-se que estão implicados factores genéticos e outros não esclarecidos na sua origem⁴. Independentemente da sua etiologia, os processos fisiopatológicos envolvidos são claramente de natureza imunológica, não sendo portanto de estranhar a associação a outras situações auto-imunes bem como a ocorrência de alterações laboratoriais imunológicas de especificidade variável.

O metotrexato é actualmente considerado o melhor agente terapêutico disponível para a AR^{5,6}. No entanto, os efeitos secundários e a sua ineficácia ocasional¹ impedem por vezes a sua utilização^{1,3}.

Este trabalho teve como objectivo caracterizar a população seguida na Consulta de Doenças Auto-imunes com o diagnóstico de artrite reumatóide no que respeita ao compromisso extra-articular, co-existência de outra patologia auto-imune, perfil imunológico e utilização de metotrexato.

Metodologia

Foram estudados os 67 processos de consulta dos doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide, conforme os critérios de 1987 da então American Rheumatism Association⁷. Analisámos as características gerais de cada doente,

Quadro 1

GERAIS	idade, sexo, duração da doença.
EXTRA-ARTICULARES	nódulos, pele, olho, pulmão, coração, digestivo, rim, neurológico, hematológico
OUTRA DAI	
IMUNOLOGIA	complemento, ANA, DNA, ENA, ANCA, AFL, FR, crioglobulinas.
METOTREXATO	tempo de terapêutica, interrupção por efeitos secundários/ineficácia/outros

Parâmetros avaliados

LEGENDA: DAI: doença auto-imune; ANA: anticorpos antinucleares; DNA: anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico, ENA: anticorpos anti-antígenos extraíveis do núcleo (inclui anti-Sm, anti-SSa, anti-SSb e anti-RNP); ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; AFL: anticorpos antifosfolípidos (inclui anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-b2glicoproteína1); FR: factor reumatóide.

manifestações extra-articulares da doença, evidência de outra doença auto-imune, parâmetros laboratoriais imunológicos e dados relativos ao uso de metotrexato (Quadro 1). Para cada característica, só considerámos os casos em que havia registo documental claro dos dados.

Resultados

A idade média dos doentes foi de 59,5 anos (29 a 86 anos), sendo 11 do sexo masculino (16,4%) e 56 do sexo feminino (83,6%).

Foi possível saber a duração da doença em 58 doentes, com um tempo médio de doença de 11,8 anos (10 meses a 49 anos)(Quadro 2).

Foram encontrados nódulos subcutâneos em 6 doentes (9%)(Quadro 3). Nenhum doente teve evidência de nódulos noutras localizações.

Em relação à pele, o fenómeno de Raynaud foi referido por 3 doentes (4,5%). Verificou-se 1 caso de *livedo reticularis* (1,5%) e outro de úlceras digitais (1,5%).

Em 6 doentes (9%) foi referida xerofthalmia (confirmada por oftalmologista em 3 doentes), sem síndrome de Sjögren.

Dois doentes tiveram patologia do compartimento anterior do olho: 1 caso de queratite (1,5%) e um de uveíte (1,5%).

Radiograficamente, 12 doentes (17,9%) tinham fibrose pulmonar. Um deles tinha também hipertensão pulmonar (HTP) documentada por ecocardiograma transtorácico. Um doente (1,5%) apresentou um derrame pleural, cuja etiologia foi atribuída à artrite reumatóide.

Não foram documentadas alterações cardíacas, para além da associação a hipertensão arterial e cardiopatia isquémica.

A xerostomia (isolada, sem síndrome de Sjögren) foi referida por 7 doentes (10,5%). Verificaram-se alterações da enzimologia hepática em 18 doentes (26,9%). Destes, 2 nunca tinham feito terapêutica com metotrexato, muito embora um deles utilizasse anti-inflamatórios não esteróides. Para além disso, foi feito o diagnóstico de diverticulose em 2 casos (3%), de anéis esofágicos em 1 caso (1,5%) e de gastrite atrófica noutro caso (1,5%).

A nível renal, um doente com hematúria persistente foi submetido a biopsia renal, tendo o resultado histológico sido de: "Rim normal. Hematúria tubular". Não se encontraram outros casos de alterações nefrológicas.

A síndrome do canal cárpico (SCC) foi diagnosticado em 2 doentes (3%). A mononeurite multiplex (MNM) ocorreu em 1 doente (1,5%), não diabético, que apresentava também *livedo reticularis*.

A anemia foi a alteração hematológica mais frequente: 24 doentes (35,8%). A trombocitose foi encontrada em 7 doentes (10,5%) e a eosinofilia em 9 (13,4%). Um doente apresentou leucopenia transitória, sem esplenomegalia nem terapêutica farmacológica que a justificasse. Não se verificaram casos de síndrome de Felty. Em 2 casos (3%) foi feito o diagnóstico de heterozigotia β -talassémica.

Dos 67 doentes, 2 (3%) tiveram clínica de vasculite: 1 doente com úlceras digitais e outro que apresentava simultaneamente *livedo reticularis* e mononeurite multiplex.

A patologia auto-imune co-existente mais prevalente (Quadro 4) foi a síndrome de Sjögren, em 11 doentes (16,4%). Verificámos também 2 casos de síndrome antifosfolípido (SAF) (3%), 2 casos de morfeia (3%), 1 caso de vitiligo (1,5%), 1 caso de tiroidite de Hashimoto (1,5%) e 1 caso de doença de Graves (1,5%).

Os níveis séricos de complemento estavam normais em 29 (80,6%) (Quadro 5) dos 36 doentes em que foram docu-

Quadro 2

IDADE (n=67)	59,5 anos (29-86)
SEXO (n=67)	masc. 11 (16,4%); fem. 56 (83,6%)
Tempo médio de doença (n=58)	11,8 anos (10 meses-49 anos)

Características gerais

Quadro 3

Nódulos	subcutâneos 6 (9%); outros 0 (0%)
Pele	Raynaud 3 (4,5%); úlceras digitais 1 (1,5%); <i>livedo reticularis</i> 1 (1,5%)
Olho	xerofthalmia 7 (10,5%); queratite 1 (1,5%); uveíte 1 (1,5%)
Pulmão	fibrose 12 (17,9%); pleuresia 1 (1,5%); HTP 1 (1,5%)
Gastro	fígado 18 (26,9%); xerostomia 7 (10,5%); diverticulose 2 (3%); anéis esofágicos 1 (1,5%); gastrite atrófica 1 (1,5%)
Rim	hematúria tubular 1 (1,5%)
Neuro	SCC 2 (3%); MNM 1 (1,5%);
Hemato	anemia 24 (35,8%); eosinofilia 9 (13,4%); trombocitose 7 (10,5%); β thal 2 (3%); leucopénia 1 (1,5%)

Manifestações extra-articulares

LEGENDA: HTP: hipertensão pulmonar; fígado: alteração da enzimologia hepática; SCC: S. do canal cárpico; MNM: mononeurite multiplex; β -thal: heterozigotia β -talassémica. A xerostomia e xerofthalmia não incluem os doentes com Síndrome Sjögren. A fibrose pulmonar foi considerada com base nos dados radiológicos.

mentados. Os restantes 7 doentes (19,4%) tinham níveis de complemento sérico aumentados. Nenhum doente teve hipocomplementémia.

Nos 52 doentes em que foi procurada a existência de anticorpos antinucleares (ANA), estes foram positivos em 14 (26,9%). Os anticorpos anti-DNA foram pesquisados em 48 doentes, tendo dois deles (4,2%) níveis no limite superior do normal (1/10) e em apenas 1 caso (2%) níveis considerados positivos. Nos restantes 45 doentes (93,8%) esta pesquisa foi negativa. Também nos 44 doentes em que se avaliou a existência de anticorpos anti-antígenos extraíveis do núcleo (anti-ENA), estes foram positivos em apenas 2 (4,5%), sendo que um deles tinha síndrome de Sjögren e anticorpos anti-SSa.

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram negativos nos 11 doentes em que se pesquisaram. Também não se documentou a existência de crioglobulinas nos 6 doentes em que esta foi testada.

A existência de anticorpos antifosfolipídeos foi avaliada em 23 doentes, tendo sido positiva em 9 (39,1%). Destes, 2 preenchiam os critérios de SAF de Alarcon-Segovia⁸.

Em 6 doentes não se encontrou registo dos dados relativos ao Factor Reumatóide (FR). Dos restantes 61, 12 foram negativos (19,7%). Nos 49 doentes com FR positivo, este foi doseado, por nefelometria, em 44. O máximo (FR_{máx}) obtido, desta forma, para cada doente variou entre 11,8 e 4480, com um valor médio de 488,6.

Relativamente à terapêutica com metotrexato, obtiveram-se dados de 63 doentes (Quadro 6). Destes, tinham interrompido a terapêutica por efeitos secundários 5 doentes (7,9%), todos por alteração persistente da enzimologia hepática e, num dos casos, também por fibrose hepática do-

cumentada por biopsia. Quatro doentes (6,3%) interromperam o fármaco por ineficácia, sempre após mais de 6 meses de terapêutica. Outros 10 doentes (15,9%) não faziam metotrexato por causas indeterminadas. Os restantes 45 doentes (71,4%) tinham um tempo médio de terapêutica de 3,7 anos (6 meses a 9 anos).

Discussão

A relação masculino/feminino dos doentes avaliados foi de 5 para 1, encontrando-se no limite superior das referidas na literatura (2 a 5 para 1)^{1,2,3,4}. Por outro lado, se subtrairmos à idade média dos doentes (59,5 anos) a duração média da doença (11,8 anos) obteremos um valor próximo da idade média de início da doença: 47,7 anos. Embora alguns autores afirmem que é na 6ª década que se situa o pico de incidência desta patologia³, outros colocam-no na 5ª década de vida^{2,4}, o que é concordante com os nossos dados.

Neste estudo foram encontrados nódulos subcutâneos em 9% dos doentes. Este valor encontra-se no extremo

Quadro 4

S. de Sjögren	11 (16)
S. antifosfolipídeos	2 (3%)
Morfeia	2 (3%)
Vitiligo	1 (1)
Hashimoto	1 (1)
Doença de Graves	1 (1)

Patologia auto-imune associada

Quadro 5

	NEGATIVO (ou normal)	POSITIVO (ou aumentado)
complemento (n=36)	29 (80,6%)	7 (19,4%)
ANA (n=52)	38 (73%)	14 (26,9%)
DNA (n=48)	45 (93,8%)	1 (2%)
ENA (n=44)	42 (95,5%)	2 (4,5%)
ANCA (n=11)	11 (100%)	0 (0%)
AFL (n=23)	14 (60,9%)	9 (39,1%)
FR (n=61)	12 (19,7%)	49 (80,3%)
crioglobulinas (n=6)	6 (100%)	0 (0%)

Imunologia

LEGENDA: ANA: anticorpos antinucleares; DNA: anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico; ENA: anticorpos anti-antígenos extraíveis do núcleo (inclui os anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA e anti-SSB); ANCA: anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; AFL: anticorpos antifosfolídeos; FR: factor reumatóide.

inferior do largo espectro de percentagens referidas na literatura (10-35%)^{1,2,3}.

O síndrome Raynaud foi diagnosticado em 4,5% dos doentes, o que está bem de acordo com o valor de 3-10% referido por outros autores⁹.

A xeroftalmia isolada é frequente na AR, sendo referida por cerca de 15% dos doentes¹. Nesta série, foi encontrada em 10,5% dos casos. A esclerite ocorre em 1,6 a 6% dos doentes com AR¹. A sua forma mais grave, a escleromalácia *perforans* é muito rara, não se tendo registado nenhum caso nos nossos doentes. A esclerite também não foi encontrada nos doentes referenciados à consulta de oftalmologia.

Cerca de 10% dos doentes com AR apresentam evidência radiográfica de fibrose pulmonar². Alguns desses doentes desenvolvem HTP, que se pensa ser secundária à hipoxemia¹. No nosso estudo, 17,9% dos doentes tiveram evidência radiográfica de fibrose pulmonar, tendo sido feito o diagnóstico de HTP por ecocardiograma transtorácico num deles. A elevada percentagem por nós encontrada poderá resultar da subjectividade inerente à avaliação da fibrose pulmonar numa telerradiografia do tórax, dum maior sensibilização dos médicos da consulta para este diagnóstico ou dum eventual maior prevalência real da fibrose pulmonar nos nossos doentes. Visto alguns autores referirem que 20-40% dos doentes com AR têm evidência de fibrose pulmonar em provas funcionais¹, talvez a realização sistemática destas provas nos doentes com AR e suspeita de fibrose pulmonar na radiografia do tórax possa confirmar melhor a existência ou não desta prevalência aumentada.

O derrame pleural secundário à AR, por nós encontrado

em 1,5%, é referido na literatura em 1% dos casos^{1,2}. A bronquiolite obliterante, situação de extrema gravidade, é considerada rara^{1,2} e não foi encontrada em nenhum dos nossos doentes.

Em relação às manifestações cardíacas da AR, a pericardite clínica tem uma incidência de 0,4% ao ano², muito embora se considere a sua incidência subclínica muito superior, chegando aos 50%³. As alterações de condução e valvulares, geralmente pela localização cardíaca de nódulos reumatóides, são também clinicamente raras¹. Assim, não surpreende que em nenhum doente se tenham documentado alterações da condução, alterações valvulares ou pericardite.

As referências a alterações do aparelho digestivo na AR são poucas. Nomeiam-se as úlceras orais, a xerostomia, as alterações hepáticas e a isquémia intestinal por vasculite como situações associadas a esta doença. E, com efeito, se considerarmos as alterações da enzimologia hepática nos nossos doentes em terapêutica com metotrexato como secundárias a esse fármaco, a xerostomia, sem síndrome de Sjögren, surge como a manifestação gastroenterológica mais frequente, em 10,5% dos nossos doentes.

A nível renal e excluindo as alterações secundárias à terapêutica da AR, o rim é um órgão caracteristicamente poupado nesta doença^{1,3}. No entanto, quando atingido, a glomerulonefrite mesangial é um dos padrões histológicos encontrados, associando-se clinicamente à presença de hematúria¹⁰. Porém, neste estudo, o doente que apresentou hematúria persistente não tinha alterações glomerulares na biopsia renal, mas somente "hematúria tubular", facto que temos dificuldade em interpretar.

O SCC na AR é por vezes resultado da localização de

Quadro 6

Tempo médio de terapêutica (45 doentes;71,4%)	3,7 anos (6 meses-9 anos)
Interrupção por efeitos secundários	5 (7,9%)
Interrupção por ineficácia	4 (6,3%)
Indeterminado	10 (15,9%)

Metotrexato(n=63)

nódulos reumatóides nesse local¹, mas nos nossos doentes não foi possível comprovar esse facto. A MNM, resultado da vasculite dos *vasae nervorum*, implica geralmente um mau prognóstico^{1,2}. A MNM, o *livedo reticularis*, a gangrena e as úlceras cutâneas são evidência clínica de vasculite, na AR¹. Cerca de 1% dos doentes com AR tem vasculite clínica¹, embora, em estudos de autópsia, essa percentagem chegue aos 25%². No nosso estudo, 3% dos doentes tiveram vasculite (MNM com *livedo reticularis* num doente e úlceras digitais noutra).

A anemia é descrita por todos os autores como frequente na AR, o que também verificámos. Quase sempre é do tipo inflamatório, com ferritina elevada e siderémia baixa. Raramente, a utilização de anti-inflamatórios resulta em hemorragias digestivas microscópicas, sendo então a anemia acompanhada de baixa da ferritina e respondendo à administração de ferro. É também referida a anemia macrocítica com baixos níveis de ácido fólico, de mecanismo não esclarecido¹. Dos nossos doentes, 35,8% tinham anemia. A eosinofilia é encontrada em 40% dos doentes com AR grave³, podendo no entanto ocorrer em qualquer doente com esta doença¹, bem como a trombocitose^{1,2}. Ambas estiveram presentes em mais de 10% dos nossos doentes. Interpretámos os 2 casos de heterozigotia β-talassémica como resultantes da elevada prevalência desta hemopatia na nossa população. Não encontramos referência à sua associação com a AR. A síndrome de Felty (leucopénia e esplenomegalia em doente com AR), embora grave, surge em menos de 1% dos doentes^{2,3}. No único doente em que verificámos leucopénia, não só não havia esplenomegalia, como a evolução benigna posterior da situação não nos permitiu esse diagnóstico.

A síndrome de Sjögren é a patologia auto-imune que mais frequentemente se associa à AR, em 20% dos casos segundo alguns autores². Neste estudo, 16,4% dos doentes tiveram critérios¹¹ para esse diagnóstico. Foram encontradas também outras situações auto-imunes co-existentes, entre elas um caso de tiroidite de Hashimoto, patologia também descrita como associada à AR¹.

Os níveis séricos do complemento estão geralmente normais ou aumentados na AR. Os ANA são positivos em 15-40% enquanto os anti-DNA só raramente o são. As crioglobulinas são quase sempre negativas¹. O nosso estudo foi concordante com estes autores nestes 4 parâmetros: complemento normal em 80,6% e aumentado em 19,4%; ANA positivos em 26,9%; anti-DNA positivos em 2%; crioglobulinas negativas em 100%. Por outro lado, os anti-ENA foram positivos em 4,5% e os ANCA foram negativos em 100%.

Em 2 doentes (3% do total), foi diagnosticado SAF, pelos critérios de Alarcon-Segovia⁸. Outros 7 doentes (10,5% do total) tinham AFL, sem clínica de SAF. Assim, os AFL foram positivos em 39,1% dos doentes em que foram pesquisados, o que corresponde a 13,5% do total dos nossos doentes. Admitimos que a pesquisa sistemática de AFL em todos os doentes com AR poderá originar percentagens superiores de positividade para esses anticorpos e, dependendo do contexto clínico, mesmo de SAF.

Dependendo da técnica utilizada, o factor reumatóide é positivo em 60-80% dos doentes com AR¹. No nosso caso, foi pesquisado pela reacção de Waaler-Rose e por nefelometria, sendo positivo, por pelo menos uma das técnicas, em 80,3%.

Em relação à terapêutica com metotrexato, as percentagens de interrupção por ineficácia (6,3%) e efeitos secundários (7,9%) encontradas por nós não diferem muito das referida por outros autores^{3,12}: 3 e 8%, respectivamente.

Em relação à terapêutica com metotrexato, as percentagens de interrupção por ineficácia (6,3%) e efeitos secundários (7,9%) encontradas por nós não diferem muito das referida por outros autores^{3,12}: 3 e 8%, respectivamente.

Conclusão

Respondendo aos objectivos a que nos propusemos, verificámos, na nossa população de 67 doentes com AR, que:

1 - as manifestações extra-articulares mais frequentes foram a anemia (35,8%); as alterações da enzimologia hepática (26,9%) (eventualmente relacionadas com a terapêutica com metotrexato) e a fibrose pulmonar (17,9%).

2 - a síndrome de Sjögren foi a doença auto-imune mais frequentemente associada (16,4%).

3 - a AR foi seronegativa em 19,7%, os ANA foram positivos em 26,9% e os AFL em 39,1%.

4 - 71,4% dos doentes mantinham terapêutica com metotrexato, tendo esta sido interrompida por ineficácia em 6,3% e por efeitos secundários em 7,9%.

Bibliografia

1. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Les maladies systémiques. Flammarion, Paris. 1995.
2. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press, Oxford. 1996.
3. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. Saunders, Philadelphia. 1993.
4. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21 (31): 589-604.
5. O'Dell JR. Triple therapy with Methotrexate, Sulfasalazine, and Hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1998; 24 (3): 465-477.
6. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24 (3): 651-658.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 - revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324.
8. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992; 21: 275-286.
9. Carroll GJ, Withers K, Bayliss. The prevalence of Raynaud's syndrome in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1981; 40: 567.
10. Hardon LD, Bellars L, Morley AR, Wilkinson R, Thompson M, Griffiths FD. Hematuria in rheumatoid arthritis: an association with mesangial glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 1984; 43: 440.
11. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. Ann Rheum Dis 1996; 55: 116-121.
12. Ewinblatt ME, Main AL. Long-term experience with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990; 17 (suppl. 22): 33.