



ARTRITE REUMATÓIDE: FACTORES DE PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Margarida Cruz
Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia
Hospital de Egas Moniz
Lisboa

RESUMO

A artrite reumatóide é uma doença poliarticular inflamatória que afecta ambos os sexos, sendo mais frequente em mulheres. Inicia-se geralmente em adultos jovens e mulheres na perimenopausa, afectando indivíduos activos e causando por vezes incapacidade precoce para o trabalho e dependência de terceiros para as actividades de cuidados pessoais. A esperança de vida destes doentes está reduzida, ocorrendo mortalidade precoce nos casos em que a doença se manifesta de forma mais agressiva. As suas complicações e terapêutica acarretam elevados custos pessoais, sociais e económicos.

A possibilidade de haver factores indicadores de prognóstico numa fase precoce da doença ajudar-nos-ia a prever antecipadamente, com alguma probabilidade, quais os doentes que vão ter uma pior evolução da doença e, portanto, necessitar de terapêutica precoce mais agressiva. Diversos estudos têm investigado o valor de variáveis clínicas, laboratoriais, genéticas, radiográficas e funcionais como factores indicadores precoces de prognóstico, sem todavia existir actualmente consenso entre os seus resultados.

De um modo geral, podemos afirmar que é maior a probabilidade de a artrite reumatóide vir a ser mais agressiva e erosiva quando inicialmente estão presentes: maior actividade clínica da doença, factores reumatóides séricos, o alelo HLA DR4 e parâmetros inflamatórios (VS, PCR) mais elevados.

Grande importância no seguimento destes doentes tem a aplicação de questionários de avaliação funcional e qualidade de vida, os quais têm em conta a actividade clínica da doença e o grau de incapacidade que ela provoca ao longo do tempo, podendo avaliar-se a resposta à terapêutica instituída.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an inflammatory polyarticular disease which affects people of both sexes, but more frequently women. Its first manifestations occur generally in young adults and in the perimenopause, affecting active people and sometimes causing early incapacity for work and dependency from others. Life expectancy in these individuals is reduced, occurring early deaths in more aggressive cases. Its complications and therapeutics are responsible for high personal, social and economical costs.

The possibility of existence of prognostic factors in an early phase of the disease would help us to predict which patients will have a worse evolution and, consequently, will need more aggressive early medication. Several studies have investigated clinical, serologic, genetic, radiographic and functional variables as early prognostic factors, not having been able to find consensual results until now.

Broadly speaking, we can say that a more aggressive and destructive disease is more probable when initially it presents with a major clinical activity, positive high titer serological rheumatoid factors and higher inflammatory serologic parameters (ESR, CRP), besides the presence of the genetic marker HLA DR4.

Of great significance in the follow-up of these patients is the application of functional and quality of life questionnaires, which monitor the clinical activity of the disease and functional index throughout the time, allowing an evaluation of the clinical response to therapies.

ARTRITE REUMATÓIDE: FACTORES DE PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Margarida Cruz*, Jaime C. Branco**

Artrite reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença poliarticular inflamatória com manifestações sistémicas e possivelmente a mais frequente causa tratável de incapacidade no mundo Ocidental¹. Afecta ambos os sexos, embora surja com maior frequência em mulheres (cerca de duas a três vezes mais prevalente), tendo o seu início sobretudo em adultos jovens e mulheres na perimenopausa². É uma doença com um curso variável, podendo ser (pouco frequentemente) ligeira e recorrente ou (mais comumente) grave e progressivamente invalidante, causando muitas vezes incapacidade precoce para o trabalho e até perda de independência^{3,4,5}. Num estadio precoce os sintomas e sinais inflamatórios são habitualmente reversíveis com a instituição de terapêutica adequada; numa fase de doença estabelecida, a sua progressão leva a destruição articular e incapacidade, contribuindo para a morbilidade destes doentes e a sua menor esperança de vida, bem como acarretando custos elevados, tanto pessoais como sociais e económicos¹.

Na maioria dos doentes, a AR é geralmente considerada uma doença não fatal, sendo mencionada nos certificados de óbito em menos de 50% dos casos. No entanto, doentes com AR mais grave (mais de 20 articulações atingidas) e com maiores limitações para as actividades diárias (menos de 80% da capacidade normal) têm maior risco de mortalidade: por complicações decorrentes da sua imobilidade, infecções respiratórias e outras, doença cardiovascular, insuficiência renal (por amiloidose secundária) e mielopatia cervical⁶.

É difícil analisar se a causa de morte, como por exemplo doença cardiovascular, neoplasia ou infecção, se relaciona com a artrite reumatóide. A iatrogenia também contribui para complicações fatais, sendo o papel da doença difícil de estabelecer. Em quase todos os estudos publicados nas últimas três décadas se observa diminuição do tempo de vida entre 3 a 18 anos. Doentes com AR gravemente incapacitados têm prognóstico semelhante à doença coronária de 3 vasos ou à doença de Hodgkin no estadio IV⁶.

Numa fase inicial e no decurso da doença, os acontecimentos que devemos ter em conta são a persistência da actividade da doença, suas complicações e a lesão articular radiográfica⁷, dado que o tipo de evolução varia com cada doente. As terapêuticas de que dispomos actualmente para controlar os sintomas (anti-inflamatórios não esteróides, corticóides) podem modificar a actividade clínica e laboratorial inflamatória, mas não alteram a evolução para a lesão articular radiográfica⁶; esta pode ser impedida por fármacos modificadores da doença, os quais são mais agressivos e potencialmente tóxicos, necessitando de monitorização laboratorial periódica. Deste modo, e no sentido de indicar o início de terapêutica agressiva precoce, torna-se claro que, se pudermos prever à partida que doentes vão ter uma evolução mais rápida e incapacitante da doença, actuaremos com maior eficiência (dado que há doentes que atingem remissão espontânea, nos quais se poderia evitar a toxicidade terapêutica)⁸. A possibilidade de existirem factores que indiquem, numa fase precoce, o prognóstico da doença é uma hipótese tentadora, sucessivamente investigada por diversos autores em múltiplos estudos, pelo facto de permitirem influenciar os acontecimentos a longo prazo¹.

Existem diversas razões para se procurar estabelecer factores de prognóstico, de acordo com os vários intervenientes no processo da AR: a) o doente, que precisa de planear o seu emprego e

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia no Hospital de Egas Moniz

** Chefe de Serviço de Reumatologia no Hospital de Egas Moniz; Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

finanças e de se preparar para eventuais mudanças sociais e emocionais; b) os prestadores de cuidados, que têm que gerir fundos e contingências; c) os avaliadores da incapacidade, que têm que compreender até que ponto qualquer incapacidade pode persistir ou progredir; d) os médicos, que têm que escolher a terapêutica com melhor relação custo/benefício para cada doente⁹.

Factores de prognóstico

Os estudos efectuados com o objectivo de avaliar factores de prognóstico na AR variam em desenho, duração, selecção de doentes e escolha das medidas de «outcome», tornando a comparação e a interpretação difíceis⁵.

Uma variável, para ser considerada factor de prognóstico, tem de estar presente no início da doença, deve ser independente do seu estadio, simples de medir e reproduzível. Os nódulos reumatóides e as erosões radiográficas geralmente surgem demasiado tarde na evolução para se iniciar uma terapêutica eficaz⁸. Com aquelas características podemos apontar o sexo, a presença de HLA DR4 ou seus subtipos, a existência de factores reumatóides séricos e a alteração de glicosilação da Ig G sérica. Relativamente ao sexo, admite-se que a doença é mais agressiva em mulheres e que os homens têm maior percentagem de remissão espontânea¹⁰. Um estudo retrospectivo realizado em 287 doentes com AR internados por diversos motivos encontrou como factor de maior risco para destruição articular o sexo feminino¹¹. Neste estudo foi também avaliada a presença de HLA DR4, anticorpos antiqueratina e factor antiperinuclear, pelo facto de não variarem com a evolução da doença, não tendo sido encontrada qualquer associação com maior risco de destruição articular¹¹.

Num estudo prospectivo em 132 mulheres com AR precoce foi investigado o valor prognóstico de variáveis clínicas, laboratoriais, genéticas, radiográficas e funcionais, verificando-se que as mais preditivas do índice erosivo em radiografias de punhos, mãos e pés foram: a existência de factores reumatóides Ig M e Ig G, a alta percentagem de oligossacáridos de Ig G sem resíduos terminais de galactose (Gal (0)) e o valor inicial do índice de diminuição da entrelinha articular⁷.

Factores classicamente admitidos como prognósticos são a idade de início da doença e a pre-

sença de factores reumatóides, associando-se esta a uma evolução mais agressiva. Um estudo retrospectivo tendo em conta estas variáveis e avaliando como acontecimentos finais a classe funcional, o índice erosivo radiográfico e a mortalidade concluiu que a presença de factores reumatóides em grupos distintos de doentes mais jovens e idosos condiciona um curso idêntico da doença, com pior evolução em ambos os grupos, em comparação com a sua ausência. Verificou-se um excesso de mortalidade estatisticamente significativo nos doentes seropositivos para os factores reumatóides em relação à população geral, mas não nos seronegativos¹². A maior agressividade da doença em mulheres seropositivas é corroborada por outros estudos, entre os quais um de natureza prospectiva efectuado em 400 mulheres (214 com início da doença antes dos 65 anos e 186 com início após os 65 anos), que demonstra maior probabilidade de remissão clínica no grupo mais idoso, e que as seropositivas, com HLA DR 4 e com parâmetros de inflamação mais elevados no início tinham maior probabilidade de desenvolver erosões radiográficas¹³.

Um estudo prospectivo efectuado em 95 doentes com AR de início recente (duração inferior a 1 ano) concluiu que a dor e o grau de incapacidade (avaliado pelo *Health Assessment Questionnaire* - HAQ) ao fim de um ano se correlacionam mais fortemente com o seu próprio grau de gravidade no início do que com outras variáveis³.

A importância da referência precoce à Consulta de Reumatologia e da intervenção terapêutica o mais cedo possível é vital para prevenir a incapacidade a longo prazo¹. Alguns estudos verificaram que, em 70 a 93% dos doentes que desenvolvem erosões radiográficas, estas surgiram nos primeiros dois anos de doença^{14,15}. O estadio precoce da doença é de importância patogénica única, pois é quando a inflamação articular, a perda de massa óssea e o surgimento de erosões são máximos (em 3 anos de AR activa, os doentes perdem cerca de 20% da massa óssea da anca)¹. Por este motivo, conclui-se que não se ganha nada em esperar para se instituir uma terapêutica eficaz numa doença activa precoce, momento em que o organismo a tolera melhor e tem melhor capacidade funcional.

Os mecanismos autoimunes têm um papel fundamental na patogénese da doença. A presença de HLA DR4 em doentes com AR associou-se a

maior risco de desenvolver vasculite e síndrome de Felty¹⁶. Vários estudos referem a sua associação com maior grau de destruição articular^{5,13,16}, sendo este um assunto controverso: alguns autores defendem que a sua presença se associa a maior risco relativo de desenvolver AR¹⁴, ou a desenvolvê-la mais cedo do que os DR4 negativos¹⁰. Mais importante do que a simples presença deste alelo parece ser a existência de um epitopo partilhado em alelos susceptíveis: um estudo prospectivo em 58 doentes com AR precoce investigou as frequências genéticas de alelos HLA DRB1 e a progressão clínica e, quer radiográfica quer por RMN, da doença em cerca de 1 ano. Dos alelos considerados susceptíveis para AR encontrou-se alta frequência de 0101 e 0405. Verificou-se que o grupo de doentes com concordância de alelos teve progressão mais rápida de sintomas, alterações laboratoriais e radiográficas e de score de hipertrofia sinovial e erosão em RMN¹⁷.

A presença de factores reumatóides séricos no início da doença ou pouco tempo depois é classicamente associada a pior prognóstico, maior probabilidade de desenvolver erosões^{5,10,13,14} e menor possibilidade de remissão¹³. Alguns autores defendem que a presença de factor reumatóide Ig A teria melhor correlação com o prognóstico do que o doseamento de factor reumatóide total^{14,18}.

O nível de Gal(0) adicionado ao título de factor reumatóide em doentes com sinovite precoce é um indicador simples e útil de prognóstico de desenvolvimento da AR. No sentido de procurar saber se o nível de agalactosil Ig G no início da doença tem utilidade clínica no seguimento a longo prazo foi feito um estudo prospectivo com seguimento mínimo de 4 anos em 64 doentes; verificou-se que o seu valor variava com o tempo e concluiu-se que apenas a combinação, no início, do nível de Gal (0) com a força de prensão, idade e sexo do doente conferiam um poder preditivo que variava entre 78 e 95%¹⁹.

Uma revisão dos estudos mais bem desenhados sobre factores de prognóstico na AR aponta como equívocos os factores sociodemográficos (sexo e idade de início, bem como o *status* socioeconómico) e refere haver relação entre a presença de HLA DR4 e a doença mais progressiva. Segundo esta revisão, a VS elevada surgia associada a pior evolução em 50% dos estudos, o valor de hemoglobina, leucograma e plaquetas não tinham qualquer valor e o aumento da PCR, isotipos dos

factores reumatóides e presença de anticorpos antinucleares (AAN) tinham resultados inconsistentes. Encontrou-se uma precisão de previsão entre 70 a 80% para o surgimento de erosões radiográficas com a associação: factores reumatóides IgM positivos e erosões no início + actividade da doença e/ou capacidade funcional e/ou VS/PCR e/ou HLA DR4⁵.

A RMN surgiu como um método sensível para detectar precocemente (até 6 meses após o início da doença) erosões articulares no punho e mão, possibilitando identificar, numa fase muito inicial, as formas mais erosivas, evitando uma terapêutica agressiva nas formas mais ligeiras. Também a observação de edema da medula óssea e de sinovite, por esta técnica, foram significativamente preditivos de erosões, que surgiram apesar do uso de fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs) e da melhoria clínica e laboratorial da inflamação, num estudo efectuado em 42 doentes com AR inicial²⁰. A medição do volume de membrana sinovial, por RMN do punho, em doentes com AR inicial, correlacionou-se significativamente com o surgimento de erosões em RMN e radiografia convencional, do seguinte modo: um volume de membrana sinovial $\geq 10 \text{ cm}^3$ teve um valor preditivo de 80% em relação à progressão erosiva no ano seguinte; um volume $< 5 \text{ cm}^3$ teve um valor preditivo de 100% em relação à ausência de progressão erosiva no ano seguinte²¹.

Em resumo, a análise de alguns estudos relevantes leva a propor como factores de prognóstico para três variáveis diferentes em doentes com AR:

1. Factores de prognóstico para o desenvolvimento de erosões:

A presença de factores reumatóides isoladamente permite em 70% dos casos prever mau prognóstico. A presença de factores reumatóides associada a outras variáveis (como DAS, HLA DR4) tem um valor preditivo positivo de 81 a 89% e um valor preditivo negativo de 51 a 68% para o surgimento de erosões⁹.

2. Factores de prognóstico para incapacidade funcional:

O valor do HAQ, um dos questionários actualmente mais usados para avaliar a incapacidade funcional nestes doentes, aumenta com a duração da doença, tal como comprovado em vários estudos; alguns dos quais concluem que o pior estadio funcional no início da doença é um dos

melhores preditores do *outcome* subsequente²².

O *ERAS, early RA study group*, foi estabelecido em 1987 e realizou um estudo em 713 doentes com AR precoce, com 3 anos de seguimento em que se demonstrou que: O valor do HAQ isoladamente dava 62% de previsão de prognóstico; um valor elevado ($\geq 1,87$) em mulheres indicava pior prognóstico em 79% delas (classes funcionais II e III); um valor baixo ($\leq 0,25$) em homens indicava bom prognóstico em 68% deles (classe funcional I); um valor intermédio não era preditivo do prognóstico²³.

3. Factores de prognóstico para mortalidade:

Um estudo realizado por Heliovaara demonstrou que havia um aumento da mortalidade, independentemente da causa, em doentes com AR seropositiva erosiva, relativamente aos doentes com AR seronegativa e não erosiva²⁴.

Como conclusão, podemos dizer que: a) seleccionar factores de prognóstico da AR com um valor preditivo de 90 – 95% é o grande objectivo a alcançar; b) as alterações radiográficas são mais facilmente previsíveis do que a capacidade funcional e a morte; c) é mais fácil prever uma AR grave do que ligeira a moderada; d) valores mais extremos das variáveis usadas como factores de prognóstico são mais preditivos do que valores intermediários (sendo estes mais frequentes); e) a presença de factores reumatóides é ainda o melhor factor isolado de prognóstico para a evolução radiográfica e actividade da doença, mas não para a capacidade funcional⁹.

Seguimento dos doentes com artrite reumatóide

Dadas as características desta doença reumática geralmente crónica, com tendência para causar lesão articular irreversível e incapacidade em mulheres e homens na idade activa, é importante que o médico que segue estes doentes, não só conheça detalhadamente as manifestações inflamatórias articulares e também extra-articulares associadas, os possíveis factores de prognóstico de evolução mais agressiva e a terapêutica adequada, mas também que ele saiba fazer uma correcta monitorização da actividade e da lesão, bem como da qualidade de vida destes doentes²⁵.

No seguimento de doentes com AR precoce, por vezes não temos uma resposta laboratorial de fase aguda (aumento de VS e/ou PCR) nem destruição articular, sendo a osteopénia periarticular das mãos o primeiro sinal objectivo da doença. A absorciometria de dupla energia

(DEXA) das mãos, que detecta alterações na massa óssea em períodos tão curtos como 3 meses de evolução, sendo influenciada principalmente pela actividade da doença e pela função da mão é, por isso, um bom indicador de evolução¹.

Alguns estudos referem uma percentagem de 43 a 85% de incapacidade permanente para o trabalho em doentes com AR entre 8 a 11 anos de evolução, apontando como factores de risco a idade de início da doença, parâmetros da doença (duração, incapacidade, alterações radiográficas, número de critérios do *American College of Rheumatology* – ACR), parâmetros do trabalho (qualificação vocacional, características do trabalho) e condições sociais. No sentido de averiguar se é possível prever, em AR de início recente, que doentes vão apresentar incapacidade permanente para o trabalho, foi feito um estudo prospectivo com 73 doentes em idade laboral e com menos de 1 ano de evolução da AR, seguidos durante 6 anos. Verificou-se que o declínio mais rápido na quantidade de doentes empregados ocorreu nos primeiros 3 anos de doença, e as variáveis relacionáveis com a incapacidade permanente para o trabalho foram: a idade (a partir dos 50 anos), pior classe funcional, VS ≥ 60 e maior duração da doença (7 a 12 meses)⁴.

A actividade da doença pode ser periodicamente avaliada segundo os parâmetros sugeridos pelas *International League of Associations for Rheumatology/World Health Organization* (ILAR/WHO), que são: a dor avaliada pelo doente com uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm; a avaliação global com uma EVA pelo doente e pelo médico; a contagem do número de articulações dolorosas e tumefactas (máximo de 28 articulações) e o valor da velocidade de sedimentação eritrocitária²⁵. Os critérios de actividade da doença (*Food and Drug Administration* – FDA, 1986) são: presença de pelo menos 3 entre os seguintes parâmetros: 6 ou mais articulações dolorosas, 3 ou mais articulações tumefactas, rigidez matinal ≥ 45 minutos, VS ≥ 28 mm/1^a h.

A funcionalidade (avaliada segundo as classes funcionais de Steinbrocker ou do ACR ou pelos questionários HAQ ou *Arthritis Impact Measurement Scales* – AIMS) é uma medida do grau de independência dos doentes importante no seu seguimento, e cuja alteração pode reflectir um efeito terapêutico eficaz. Um estudo prospectivo realizado em 132 mulheres durante cerca de 12 anos concluiu que, nos primeiros 12 anos de AR,

a actividade da doença é o determinante mais importante para a perda de capacidade funcional. A destruição articular radiográfica aumentou ao longo dos anos, mas nunca foi o determinante principal da capacidade funcional medida por HAQ²⁶.

Compreensivelmente afectada nesta doença é a qualidade de vida, cujo conceito se refere a aspectos como melhor funcionalidade, redução de sintomas, melhoria do humor e sensação de bem-estar. Ela é uma componente importante da saúde e uma medida dos cuidados médicos. Há vários instrumentos de medida da qualidade de vida aplicáveis a estes doentes, sendo útil escolher os que reflectem melhoria em doentes que têm evolução favorável relevante da funcionalidade e actividade de doença; um estudo prospectivo feito neste sentido aponta como mais fiéis os questionários *Rheumatoid Arthritis Quality Of Life* (RAQOL) e *Nottingham Health Profile* (NHP)²⁵.

A lesão articular, nesta doença, é classicamente avaliada por radiografia convencional das mãos e punhos. Como alteração inicial podemos distinguir uma osteopénia periarticular, e depois edema das partes moles, estreitamento da entrelinha articular, erosões e desvios articulares. Existem vários índices para avaliar e quantificar de modo evolutivo as alterações radiográficas, sendo um dos mais utilizados o de Larsen. Como já referi, actualmente dispomos de uma técnica mais sensível, embora não tão acessível, para avaliar e quantificar as alterações estruturais e metabólicas articulares: a ressonância nuclear magnética detecta erosões nos primeiros 6 meses de doença, pode medir o volume total da sinovial nas mãos e punhos no início da doença e apresenta boa correlação com o aparecimento futuro de erosões.

Como síntese, um grupo de autores americanos apresenta uma proposta de protocolo *standard* de avaliação da AR – *Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis* (SPERA) para ser preenchido em 30 a 45 minutos, o qual inclui medições de actividade inflamatória, lesão articular e acontecimentos a longo prazo, como base para estudos clínicos com objectivos precisos. O protocolo regista dados demográficos, critérios ACR de diagnóstico, classe funcional ACR, história familiar de AR, manifestações extra-articulares, comorbilidade e hábitos tóxicos, cirurgia articular, índice radiográfico, avaliação laboratorial, peso, altura, pressão arterial, contagem arti-

cular para dor, tumefacção, deformação e cirurgia, testes funcionais, terapêutica actual e anterior e custos com a doença²⁴.

Em conclusão podemos afirmar que, sendo a artrite reumatóide uma doença crónica, progressiva e com tendência para evoluir para a incapacidade, como médicos reumatologistas temos necessidade de, não apenas diagnosticar e medicar estes doentes, mas também de acompanhar (e transformar) a evolução da sua doença, numa perspectiva abrangente. Por um lado, a admissão da existência de factores precoces de prognóstico, por outro a aplicação de critérios de actividade da doença, de questionários de avaliação funcional e da qualidade de vida e de protocolos que combinam alguns destes instrumentos de medida, tornam o acompanhamento dos nossos doentes com artrite reumatóide mais padronizado, mais abrangente e, portanto, mais personalizado e eficiente.

Referências Bibliográficas

1. Emery P, Salmon M; "Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission?"; *Ann Rheum Dis* 1995 Dec; 54 (12): 944-947
2. MacGregor A., Silman A.; "Rheumatoid Arthritis: Classification and Epidemiology" in Klippel and Dieppe. *Rheumatology*. Mosby, 2nd edition 1998; 5,2.1- 2.6
3. Heide A., Jacobs J., Haanen H., Bijlsma J.; "Is It Possible to Predict the First Year of Pain and Disability for Patients with Rheumatoid Arthritis?"; *J. Rheumatol* 1995; 22:8; 1466-1470
4. Mau W., Bornmann M., Weber W., Weidemann H., Hecker H., Raspe H.; "Prediction of Permanent Work Disability in a Follow-up Study of Early Rheumatoid Arthritis: Results of a Tree Structured Analysis Using Recpm"; *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35: 652-659
5. Zeben D., Breedveld E.; "Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis"; *J. Rheumatol* 1996; vol 23, suppl. 44; 31-33
6. Pincus T., Callahan L. E.; "Taking Mortality in Rheumatoid Arthritis Seriously – Predictive Markers, Socioeconomic Status and Comorbidity"; *J. Rheumatol.* 1986; 13: 841-845
7. Zeben D., Hazes J., Zwinderman A., Vandenbroucke J., Breedveld E.; "Factors Predicting Outcome of Rheumatoid Arthritis: Results of a Follow-up Study"; *J. Rheumatol.* 1993; 20:8; 1288-1296
8. Young A.; "Short-Term Outcomes in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis"; *Br J Rheumatol* 1995; 34 (suppl. 2): 79-86
9. Young A., Heijde D.; "Can We Predict Aggressive Disease?"; *Baillière's Clin Rheumatol*, Feb 1997; 11(1): 27-48
10. Mottonen T., Paimela L., Repo M., Kautiainen H., Ilonen J., Hannonen P.; "Only High Disease Activity and Positive Rheumatoid Factor Indicate Poor Prognosis in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated with Sawtooth Strategy"; *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 533-539
11. Belghomari H., Saraux A., Allain J., Guedes C., Youinou P., Le Goff P.; "Risk Factors for Radiographic Articular Destruction of Hands and Wrists in Rheumatoid Arthritis"; *J Rheumatol* 1999; 26:12; 2534-2538
12. Schaardenburg D., Hazes J., Boer A., Zwinderman A., Meijers K., Breedveld E.; "Outcome of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age and Rheumatoid Factor at Diagnosis"; *J Rheumatol* 1993; 20:1; 45-52

13. Pease C., Bhakta B., Devlin J., Emery P; “Does the Age of Onset of Rheumatoid Arthritis Influence Phenotype? A Prospective Study of Outcome and Prognostic Factors”; *Rheumatology* 1999; 38: 228-234
14. Heijde D., Riel P., Rijswijk M., Putte L.; “Influence of Prognostic Features on the Final Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature”; *Sem Arthr Rheum* vol 17, nº 4 (May), 1998: 284-292
15. Stenger A. et al; “ Early Effective Suppression of Inflammation in rheumatoid Arthritis Reduces Radiographic Progression”; *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1157-1163
16. Wagner U. et al; “ HLA Markers and Prediction of Clinical Course and Outcome in Rheumatoid Arthritis”; *Arthr Rheum* Feb 1997; 341-351
17. Tanaka N., Masuko T., Ishii S.; “A Retrospective Study Using Nail Clippings of Rheumatoid Susceptible Alleles of HLA-DRB1 as a Prognostic Factor in Early Rheumatoid Arthritis”; *J Rheumatol* 1999; 26;4: 767-772
18. Jónsson T., Valdimarsson H.; “ Prognostic Value of Rheumatoid Factors in Rheumatoid Arthritis”; *J Rheumatol* 1995; 22;3: 571-2
19. Smith K., Sumar N., Sinclair H., Roitt I., Isenberg D., Young A.; “Agalactosyl IgG (Gal (0)) – An Analysis of its Clinical Utility in the Long-Term Follow-up of Patients with Rheumatoid Arthritis”; *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1063-1066
20. McQueen F. et al; “Magnetic Resonance Imaging of the Wrist in Early Rheumatoid Arthritis Reveals Progression of Erosions Despite Clinical Improvement”; *Ann Rheum Dis* 1999;58: 156-163
21. Ostergaard M. et al; “Magnetic Resonance Imaging – Determined Synovial Membrane Volume as a Marker of Disease Activity and a Predictor of Progressive Joint Destruction in the Wrists of Patients with Rheumatoid Arthritis”; *Arthr Rheum* 1999 ; 42 :5; 918-929
22. Scott D.; “ Prognostic Factors in Early Rheumatoid Arthritis”; *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 24-29
23. Heliovaara M., Aho K., Knekt P. Et al; “ Rheumatoid Factor, Chronic Arthritis and Mortality”; *Ann Rheum Dis* 54: 811-814
24. Wells G. et al ; “Sensitivity to Change of Generic Quality of Life Instruments in Patients with Rheumatoid Arthritis: Preliminary Findings in the Generic Health OMERACT Study”; *J Rheumatol* 1999;26;1: 217-221
25. Bakker K., Buck M., Zeben D., Zwinderman A., Breedveld F., Hazes J.; “Long-Term Course and Outcome of Functional Capacity in Rheumatoid Arthritis”; *Arthr Rheum* 1999; 42: 9; 1854-1860
26. Pincus T., Brooks R., Callahan L.; “A Proposed 30-45 Minute 4 Page Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis (SPERA) That Includes Measures of Inflammatory Activity, Joint Damage, and Longterm Outcomes”; *J Rheumatol* 1999; 26;2: 473-480

1. Denominação da especialidade farmacêutica: SALCAT **2. Composição qualitativa e quantitativa:** Spray nasal – 1 ml de solução contém: **Princípio activo:** Calcitonina sintética de salmão – SALCAT 100 - 1100 U.I. • SALCAT 200 - 2000 U.I. **3. Forma farmacêutica** SALCAT possui as seguintes apresentações: Spray nasal em frasco de vidro contendo 2,85 ml para nebulização nasal doseado a 100 U.I./nebulização (21 nebulizações). Spray nasal em frasco de vidro contendo 1,2 ml de solução (7 nebulizações) e 2,1 ml de solução (14 nebulizações) doseado a 200 U.I./nebulização **4. Informações clínicas** **4.1. Indicações terapêuticas** Tratamento da osteoporose pós-menopáusia, Doença de Paget, Hipercalcémia, Tratamento da dor óssea por osteólise associada a doenças neoplásicas **4.2. Posologia e modo de administração** A calcitonina de salmão é expressa em unidades internacionais (U.I.). Antes da primeira utilização do spray nasal a bomba deverá ser pressionada, accionando o nebulizador 2 vezes antes da inserção na narina. Uma vez que isto se tenha efectuado na primeira utilização, o spray deverá ser conservado à temperatura ambiente e o conteúdo deverá consumir-se dentro de um mês. **Tratamento da osteoporose na menopausa:** 2 nebulizações de 100 U.I., ou uma nebulização de 200 U.I., de acordo com a gravidade da doença. **Doença de Paget** São recomendadas 2 nebulizações de 100 U.I. ou 1 nebulização de 200 U.I.. Em alguns casos excepcionais podem ser necessárias 200 U.I., 2 vezes por dia, no início de tratamento. **Hipercalcémia Tratamento prolongado dos estados hipercalcémicos crónicos:** são necessárias 200 - 400 U.I. diariamente por via intranasal, administradas em várias doses. **Tratamento da dor óssea por osteólise** A posologia deverá adaptar-se às necessidades de cada doente. De modo geral, 200 - 400 U.I. pela via intranasal em doses repartidas. **4.3. Contra-indicações** SALCAT está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade à calcitonina de salmão. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização** Visto a calcitonina de salmão ser uma proteína, deve ser considerada a possibilidade de uma reacção alérgica sistémica e tomadas as medidas para o tratamento rápido de uma reacção de hipersensibilidade. Antes do início de um tratamento com calcitonina devem ser feitos testes cutâneos, particularmente em indivíduos com suspeita de sensibilidade a esta calcitonina. Deve ser considerada a possibilidade de tetania hipocalcémica após a administração de calcitonina devendo haver sempre disponível uma injeção de cálcio, particularmente durante a administração das primeiras doses de calcitonina de salmão. Doentes recebendo tratamento crónico com calcitonina de salmão devem fazer exames periódicos do sedimento urinário, pois foram detectados cilindros granulados e cilindros contendo células epiteliais tubulares renais em jovens voluntários acamados recebendo calcitonina de salmão, em um estudo do efeito do fármaco sobre a osteoporose da imobilização. A depuração da creatinina não foi alterada, não ocorreu proteinúria e o sedimento urinário voltou ao normal em 4 dias após a suspensão do medicamento. Até à data, nenhum outro investigador referiu esta reacção adversa. Sinais radiográficos da progressão evidente das lesões características da doença de Paget, possivelmente com perda da definição das margens periósticas devem ser cuidadosamente avaliadas para excluir a possibilidade de sarcoma osteogénico, visto a frequência deste tumor estar aumentada na doença óssea de Paget. A calcitonina de salmão tem sido raramente usada em crianças com doença de Paget juvenil, mas a relação entre estas alterações ósseas nas crianças e a doença de Paget em adultos ainda não foi estabelecida. Presentemente, não há dados suficientes sobre a eficácia e a segurança da calcitonina em crianças para defender o seu uso. **4.5. Interações medicamentosas e outras** Não são referidas na literatura. **4.6. Utilização em caso de gravidez e de lactação** Estudos de reprodução animal com calcitonina de salmão mostraram uma diminuição no peso do coelho ao nascer com doses de calcitonina 14 - 56 vezes a dose humana recomendada. Visto a calcitonina não atravessar a placenta, este efeito adverso fetal pode resultar dos efeitos metabólicos da calcitonina na mãe. Não se sabe se a calcitonina de salmão pode provocar danos no feto quando administrada à mãe. Por isso, o medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando os potenciais benefícios justificarem os possíveis riscos para o feto. A calcitonina inibe a lactação nos animais. Não se sabe se a calcitonina de salmão passa ao leite. No entanto, se passar e for ingerida por lactentes é possível que seja inactivada pelo tracto gastrointestinal e por isso, sem possibilidade de ser absorvida. No entanto, e como até à data ainda não foram feitos estudos para determinar a absorção gastrointestinal de calcitonina em lactentes, o medicamento deve ser administrado com precaução a lactantes. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas** Não há limitação ao uso deste medicamento nestas situações. **4.8. Efeitos indesejáveis** Os efeitos indesejáveis associados ao uso clínico da calcitonina de salmão são pouco frequentes e ligeiros. Ocasionalmente, os efeitos indesejáveis podem ser suficientemente severos para exigir uma suspensão do tratamento. Os efeitos adversos mais frequentes são os que envolvem o tracto gastrointestinal. Náusea transitória com ou sem vômitos é o efeito indesejável mais comum e é normalmente ligeiro e diminui ou desaparece ao longo do tratamento. Outros efeitos adversos gastrointestinais da calcitonina incluem anorexia, diarreia, desconforto epigástrico e dor abdominal. Também foi referida uma sensação gustativa anormal. Pode ainda verificar-se rubor facial, dos pavilhões auriculares, mãos e pés. O rubor pode ser minimizado pela administração do medicamento à hora de deitar. Também foi referida hipersensibili-

dade e formigueiro nas palmas das mãos e plantas dos pés. Também têm sido referidos ocasionalmente edema e “rash”, incluindo uma erupção maculopapular, eritema e urticária. Durante os primeiros dias de administração da calcitonina, alguns doentes tiveram aumento da diurese e da eliminação urinária de sódio, que retomou os níveis basais após 5 - 7 dias de tratamento contínuo. Pode ocorrer aumento da frequência urinária. Podem formar-se, raramente, anticorpos contra a calcitonina humana durante um tratamento prolongado; contudo, anticorpos circulantes contra a calcitonina de salmão podem ocorrer em 30 - 50% dos doentes após 2 - 18 meses de tratamento. As concentrações de anticorpos não são, normalmente, clinicamente importantes, contudo, alguns doentes revelaram títulos elevados de anticorpos contra a calcitonina. Doentes com a doença de Paget tratados com calcitonina de salmão assemelham-se frequentemente a doentes diabéticos tratados, os quais, frequentemente desenvolvem títulos baixos de anticorpos ligados à insulina. Quando um indivíduo, que mostrou uma boa resposta inicial à calcitonina de salmão, tem uma “recaída”, deve ser investigada a possibilidade de formação substancial de anticorpos. Deve ser utilizada uma avaliação clínica crítica ou determinados os títulos de anticorpos contra a calcitonina de salmão através de testes apropriados especializados. Outros efeitos adversos da calcitonina incluem dor de cabeça, arrepios, opressão no tórax, fraqueza, tonturas, congestão nasal e baixa amplitude respiratória. **4.9. Sobredosagem** Não são referidas situações de sobredosagem na literatura. **5. Propriedades farmacológicas** **5.1. Propriedades farmacodinâmicas** A calcitonina é uma calcitonina sintética de salmão absolutamente isenta de outras proteínas animais exógenas. A biodisponibilidade da calcitonina de salmão é boa quer seja administrada por via intramuscular ou por via subcutânea (cerca de 70%). As concentrações plasmáticas máximas atingem-se no espaço de 1 hora. A semi-vida de eliminação situa-se entre 70 e 90 minutos. A calcitonina de salmão e os seus metabólitos são eliminados por via renal numa percentagem da ordem dos 95% dos quais 2% estão sob a forma inalterada. O volume de distribuição é de 0,15 - 0,3 l/kg, a ligação às proteínas é de 30 - 40%. A biodisponibilidade de uma dose única de 100 U.I. da solução intranasal é de cerca de 40% relativamente a uma injeção intramuscular da solução injectável. As concentrações plasmáticas máximas atingem-se em 3 - 4 horas após administração intranasal. **5.3. Dados de segurança pré-clínica** A experimentação animal e os estudos clínicos mostraram que a calcitonina de salmão é a mais activa das calcitoninas isoladas até à data. **6. Informações farmacêuticas** **6.1. Lista de excipientes** **Spray nasal; (100 U.I.): 1 ml de solução contém:** Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sódio dihidrato, Cloreto de sódio, Ácido clorídrico, Água para preparações injectáveis. **Spray nasal (200 U.I.): 1 ml de solução contém:** Excipientes: Cloreto de sódio, Ácido hidrocloreídrico, Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sódio dihidrato, Água para preparações injectáveis. **6.2 Incompatibilidades** Não são conhecidas. **6.3. Prazo de validade** 2 anos. **6.4. Precauções particulares de conservação** Conservar SALCAT spray nasal no frigorífico (± 5°C). Proteger da luz solar directa. Após a primeira utilização do SALCAT spray nasal, o medicamento deverá ser conservado à temperatura ambiente e o seu conteúdo deverá consumir-se no prazo de 1 mês. **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente** O spray nasal é acondicionado em frascos de vidro borossilicatado, neutro, incolor, tipo I e introduzidos em cartonagens próprias. **6.6. Instruções de utilização e de manipulação** Modo de utilização do spray nasal: 1. Retirar a protecção superior do aplicador. 2. Se se utilizar o spray pela primeira vez efectuar duas nebulizações para o ar mantendo o frasco na vertical. 3. Introduzir o aplicador, verticalmente, na narina e pressionar uma vez. 4. Após cada utilização, fechar o nebulizador com a protecção. **7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Pharmacia Corporation Laboratórios, Lda. Av. do Forte, nº 3. 2795-505 CARNAXIDE B. **Número da Autorização de Introdução no Mercado** 272 81 86 - Nebulizador nasal - 100 U.I./dose - 21 nebulizações (2,85 ml). 296 05 81 - Nebulizador nasal com 2,1 ml a 200 U.I./nebulização - 14 nebulizações **9. Data da primeira autorização ou renovação da AIM** 29 de Dezembro de 1995 **10. Data de revisão do texto** Dezembro de 2001 Medicamento sujeito a receita médica. **Preços:** SALCAT 100 U.I. - 21 Neb. P.V.P €41,82 ESTADO R.G. 70% €29,27 UTENTE R.G. €12,55 ESTADO R.E. 85% €35,55 UTENTE R.E. €6,27 • SALCAT 200 U.I. - 14 Neb. P.V.P: €45,39 ESTADO R.G. 70% €31,77 UTENTE R.G. €13,62 ESTADO R.E. 85% €38,58 UTENTE R.E. €6,81