



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7.00 €

Vol 30 • Nº1
Janeiro/Março 2005

*Med*farma
edições



Acta Reumatológica Portuguesa

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

José António Pereira da Silva	Henrique Barros
José Carlos Romeu	Teresa Carvalho
M ^a José Parreira	Joaquim Ferreira
Helena Canhão	Carlos Ramalheira

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Graciela Alarcon (E.U.A.)	Thore Kvien (Noruega)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Rashid Luqmani (Reino Unido)
Jaime C. Branco (Portugal)	Alfonse Masi (E.U.A.)
Gerd Burmester (Alemanha)	Eliseo Pascual (Espanha)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Michele Petri (E.U.A.)
Maurizio Cutolo (Itália)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
J. Dequeker (Bélgica)	Michele Revel (França)
Maxime Dougados (França)	Piet van Riel (Holanda)
JCW Edwards (Reino Unido)	Francisco Airton da Rocha (Brasil)
Marcos Bosi Ferraz (Brasil)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Dafna Gladman (Canada)	Joseph Smolen (Áustria)
Juan Gomez-Reino (Espanha)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Auli Toivanen (Finlândia)
Maria Odete Hilário (Brasil)	António Lopes Vaz (Portugal)
David Isenberg (Reino Unido)	Patricia Woo (Reino Unido)
Joachim Kalden (Alemanha)	Hasan Yazici (Turquia)
Yrjö Konttinen (Finlândia)	

Proibida a reprodução, mesmo parcial, de artigos e ilustrações, sem prévia autorização da Acta Reumatológica Portuguesa. Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos desde que se faça menção da fonte.

Administração e Edição

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa

Registo

Isenta de inscrição no I.C.S. nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho.

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142 – Fax: 214 121 146

Impressão e Acabamento

Europam - Estr. Lisboa-Sintra, km 14
2726-901 Mem Martins

Produção Gráfica
Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral



DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Domingos Araújo	Tesoureiro		Dr. ^a Maria José Santos
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu	Vogal Região	Sul	Dr. Fernando Pimentel
Vice-Presidente	Dr. ^a Helena Canhão		Centro	Dr. ^a Anabela Barcelos
Sec. Geral	Dr. ^a Manuela Costa		Norte	Dr. ^a Iva Brito
Sec. Adjunto	Prof. Dr. João Eurico Fonseca		Ilhas	Dr. Luís Maurício

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Prof. Dr. Jaime Branco
Secretário	Dr. Jorge Silva
Vogal	Prof. Dr. Carlos Vaz

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. ^a Eugénia Simões
Relator	Dr. ^a Carmo Afonso
Vogal	Dr. ^a Paula Valente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Augusto Faustino

CONSELHO CIENTÍFICO

ANATOMIA PATOLÓGICA	Prof. ^a Odete Almeida	MEDICINA INTERNA	Dr. Álvaro Carvalho
BIOQUÍMICA	Prof. J. Martins Silva	MEDICINA TRABALHO	Prof. António Sousa Uva
CARDIOLOGIA	Prof. J. Martins Correia	NEFROLOGIA	Prof. José Barbas
DERMATOLOGIA	Prof. Guerra Rodrigo	NEUROCIRURGIA	Prof. António Trindade
ENDOCRINOLOGIA	Prof. A. Galvão Teles	NEUROLOGIA	Prof. ^a Teresa Paiva
FISIOPATOLOGIA	Prof. António Bentes	OFTALMOLOGIA	Prof. Castanheira Diniz
GASTROENTEROLOGIA	Prof. Guilherme Peixe	ORTOPEDIA	Prof. J. Salis Amaral
GINECOL/OBSTETRÍCIA	Prof. Martinez Oliveira	PATOLOGIA CLÍNICA	Prof. J. Germano Sousa
HEMATOLOGIA	Prof. António Parreira	PEDIATRIA	Dr. ^a Maria José Vieira
IMUNOLOGIA	Prof. António Coutinho	PNEUMOLOGIA	Prof. Carlos Robalo Cordeiro
INFECCIOLOGIA	Prof. ^a Emília Valadas	PSIQUIATRIA	Prof. Manuel Quartilho
MEDICINA FAMILIAR	Prof. Luís Rebelo	RADIOLOGIA	Dr. Tiago Saldanha
REABILITAÇÃO	Prof. J. Páscoa Pinheiro	REUMATOLOGIA	Prof. M. Viana de Queiroz

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

O próximo passo lógico: contornar o Catch-22... 9

João Eurico Fonseca

Glicocorticóides e artrite reumatóide 15

Helena Canhão, José Carlos Romeu

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

An update of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: do benefits outweigh the risks? 17

Uma actualização sobre a terapêutica com glicocorticóides na artrite reumatóide: os benefícios ultrapassam os riscos?

Johannes W. G. Jacobs & Johannes W. J. Bijlsma.

A utilização dos glicocorticóides deve ser efectuada com prudência, pesando riscos e benefícios. Os autores discutem esta questão e salientam o provável efeito modificador dos glicocorticóides na artrite reumatóide.

Pivotal roles of glucocorticoids in the pathogenesis and treatment of inflammatory rheumatic diseases. 27

Papel fundamental dos glicocorticóides na patogénese e tratamento das doenças inflamatórias articulares.

José Teles, João Eurico Fonseca, José António Pereira da Silva

Este artigo de revisão aborda os mecanismos que estão subjacentes ao impacto terapêutico positivo dos glicocorticóides em doenças reumáticas de base imunológica, com destaque para a artrite reumatóide.

Fenómeno de Raynaud 37

Raynaud's phenomenon

Ana Rita Cravo, Ana Cordeiro, Viviana Tavares, J. Canas da Silva

Os autores descrevem as manifestações clínicas características do fenómeno de Raynaud e detalham as evidências disponíveis para a utilização de várias opções terapêuticas como os bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- α , nitratos, prostaglandinas, antagonistas selectivos do receptor da serotonina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros fármacos como a pentoxifilina e o ácido acetilsalicílico.

An Epidemiological Study of Systemic Lupus Erythematosus in Portugal, 1970-2001 49

Um estudo epidemiológico sobre o Lúpus Eritematoso Sistémico em Portugal, 1970-2001

Tracy Moriarty, Maureen O'Sullivan, Gerard Wall.

Os autores efectuem uma análise do LES em Portugal, concentrando-se em factores como a apresentação clínica, a informação sobre o diagnóstico, conhecimento sobre a doença e apoios disponíveis para os doentes, baseando-se num questionário desenvolvido pela Federação Europeia de LES, preenchido por 941 doentes portugueses.

SUMÁRIO / CONTENTS

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia **63**

Analysis of 376 rheumatoid arthritis patients treated with biologic therapies registered in the Portuguese Society for Rheumatology database

Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Os autores apresentam e analisam os dados de 376 doentes com artrite reumatóide tratados com terapêuticas biológicas nos Centros de Reumatologia portugueses. Os autores discutem a utilização de algumas opções estratégicas terapêuticas que poderão contribuir para um melhor controlo da doença permitindo atingir o patamar mínimo de actividade inflamatória possível para cada doente.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Algoneurodistrofia/ Distrofia Simpática Reflexa numa adolescente de 13 anos **73**

Algoneurodystrophy/Reflex Sympathetic Dystrophy in a 13 years old adolescent girl

Graça Sequeira, Walter Castelhão, Catarina Resende, Manuela Costa, J. C. Teixeira da Costa, M. Viana de Queiroz.

Os autores descrevem o caso clínico de uma adolescente de 13 anos com algoneurodistrofia, salientando a raridade e gravidade desta patologia na criança, efectuando a propósito do caso uma revisão detalhada do que está descrito na literatura.

Utilização de Vertebroplastia Percutânea para controlo algico em colapso vertebral osteoporótico – a propósito de um caso clínico **83**

Percutaneous vertebroplasty for pain control after osteoporotic vertebral fractures – discussion of a clinical case

A Cordeiro, AR Cravo, MJ Santos, F Godinho, P Gonçalves, V Tavares, B Craveiro Lopes, P Saraiva, P Vilela, A Goulão, J Canas da Silva

A vertebroplastia percutânea e a cifoplastia são técnicas intervencionais cujo objectivo consiste na redução precoce da dor e no caso da cifoplastia também na restauração da altura do corpo vertebral- os autores descrevem a técnica a propósito de um caso clínico.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Gonalgia incapacitante em doente com lúpus eritematoso sistémico **95**

Ana Cordeiro, Ana Rita Cravo, Maria José Santos, Fátima Godinho, Viviana Tavares, J. Canas da Silva

CARTAS AO DIRECTOR / LETTERS TO THE EDITOR **97**

AGENDA **97**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **101**

O PRÓXIMO PASSO LÓGICO: CONTORNAR O CATCH-22...

João Eurico Fonseca*

Há vários tipos de justificação para a existência de revistas médicas publicadas regularmente. Podem ter sido criadas para ocupar um espaço de conteúdos não disponíveis nas publicações existentes algumas surgem em competição com outras publicações por existir uma grande quantidade de leitores/autores nessa área de diferenciação, outras são criadas para funcionarem como vias de afirmação de organizações e, por fim, existirão casos em que a sua existência é apenas justificada por motivos comerciais. Por todos estes motivos são publicadas dezenas de revistas médicas em Portugal e mais de 14.000 em todo o mundo¹.

Os artigos técnicos na área médica dividem-se classicamente em 4 tipos principais: editoriais/artigos de opinião, artigos de revisão, artigos originais (trabalhos de investigação) e casos clínicos. A escrita destes artigos é exigente para qualquer pessoa e envolve sempre um trabalho árduo, quer em número de horas dispendidas, quer na intensidade intelectual dessa actividade. Têm por isso que existir fortes motivações para iniciar essa tarefa. Alguns motivos são claramente imediatistas e curriculares. Outras razões são mais estruturadas e visam publicar conteúdos que não se desvançam no momento da publicação: o desejo de publicar uma experiência clínica passível, pela sua relevância, de alterar a nossa prática diária, ou, pela sua raridade, algo que deva ficar descrito e fotografado para arquivo e consulta futura; a vontade de divulgar um trabalho de investigação, que pela sua originalidade, deve ficar registado num local que seja amplamente divulgado, que suscite discussão e, acima de tudo, que seja referenciável pela comunidade biomédica internacional; a tentativa de publicação de normas e recomendações sobre determinada actividade médica, para consulta futura; a revisão profunda de um assunto em que o autor está no momento a trabalhar e que poderá ser muito útil a outro colega, no momento da publicação, ou num horizonte temporal de 2 ou 3 anos.

Independentemente do motivo da publicação de um artigo, se não existir um sistema universalmente aceite de indexação onde ele esteja registado, o seu destino, mesmo a nível nacional, é inexoravelmente o esquecimento. Todos nós já tivemos muitos exemplos desta experiência, duplamente frustrante, de apresentações de resultados sobre estudos que deixam pelo menos duas pessoas desconfortáveis na sala: o autor de um trabalho prévio semelhante, que afirma que a análise já tinha sido feita por ele há vários anos atrás, com resultados que obviamente deveriam ter sido tidos em conta para o trabalho presente; o apresentador, que fica surpreendido, por vezes sentindo-se um pouco em causa, mas consciente que nunca poderia ter detectado o artigo em questão sem ter passado vários dias a folhear todas as revistas médicas não indexadas que pudessem vagamente estar relacionadas com o tema que estava a abordar.

Existe actualmente um sistema de indexação que lidera indiscutivelmente toda a actividade editorial médica, definindo, no fundo, os artigos que passarão a ser uma realidade na comunidade médica e que não cairão no completo esquecimento. Este sistema, por todos nós bem conhecido e usado, é o *Medline/Index Medicus*, promovido pela *US National Library of Medicine*. Estão neste momento 4.700 publicações médicas indexadas no *Medline*, número elevado, mas que representa apenas uma fracção de todas as publicações médicas existentes actualmente em todo o mundo. Como é habitual nas organizações anglo-saxónicas as regras do jogo são bem explícitas e estão disponíveis para consulta no *site* www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/factsheets.html. Genericamente, exige-se que a publicação se posicione, de facto, numa área médica, tenha conteúdos de qualidade (que é o critério principal, baseando-se na validade, importância e originalidade dos trabalhos publicados), tenha qualidade editorial (ou seja, que mencione os critérios de selecção dos artigos, detalhando a forma de actuação dos revisores, garanta a adesão às normas éticas internacionais, os po-

*Editor-Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa

tencias conflitos de interesse financeiros sejam divulgados, não existam dúvidas sobre a objectividade dos conteúdos face às páginas de publicidade da revista e que exista espaço para a discussão aberta dos conteúdos), exiba qualidade de produção (aspecto geral, impressão, gráficos e ilustrações), exista uma audiência efectiva, o conteúdo seja o habitual para uma revista médica (pelo menos os 4 tipos de artigos clássicos que vimos atrás), os conteúdos podem ser em qualquer língua desde que tenham resumos em inglês bem elaborados e, por fim, para as revistas de segundo plano e com conteúdos que se possam sobrepor a outras já indexadas, é importante o relato de realidades locais, alargando assim a cobertura mundial do *Medline*. A avaliação e selecção das revistas a indexar é efectuada por um painel de 15 membros, renovado de 4 em 4 anos, que são seleccionados de forma a garantir a maior cobertura possível de áreas médicas e de conhecimento de idiomas. Por ano, são efectuadas 3 reuniões deste painel, em cada uma são avaliadas cerca de 140 revistas, sendo aprovadas para indexação 25 a 30%. A avaliação é baseada, no caso das revistas com pelo menos 3 números por ano, nos últimos 4 números da revista. Cada elemento do painel classifica cada revista de 0 a 5. São indexadas aquelas que obtêm uma pontuação superior a 4,0. Aquelas que recebem uma classificação de 2,0 a 3,99 são recusadas, mas poderão voltar a ser avaliadas num prazo de 2 anos. Para classificações inferiores a 1,99 o limite para nova avaliação é de pelo menos 4 anos¹.

Em Portugal estão indexadas há mais de 17 anos duas revistas médicas: a Acta Médica Portuguesa (desde 1979) e a Revista Portuguesa de Cardiologia (desde 1988)². São revistas com uma participação de leitores/autores inegavelmente elevada e indexadas com regras diferentes, o que as coloca num contexto distinto da Acta Reumatológica Portuguesa (ARP). No entanto, em 2003, a Revista Portuguesa de Pneumologia conseguiu a indexação, num contexto de exigência semelhante ao acima descrito e também com uma realidade de massa crítica de leitores/autores mais próxima da ARP. Parece-me, por isso, que não é irrealista propor aos reumatologistas portugueses que assumamos como objectivo principal da ARP a sua indexação no *Medline*. Após uma cuidada revisão dos últimos números da ARP à luz dos critérios atrás enumerados para a decisão de indexação no *Medline*, é possível concluir que no imediato temos hipóte-

ses de cumprir algumas das premissas exigidas: o âmbito da revista (é claramente uma revista médica!), a qualidade de produção (será seguramente uma das revistas médicas portuguesas com um visual mais apelativo, melhor mesmo, do que as 3 referidas revistas já indexadas), a audiência (a tiragem de 7.500 exemplares e a disponibilidade *online*, que gera potencialmente a leitura directa por dezenas de milhares de médicos que falam Português como primeira língua, ou, pelo menos, compreendem facilmente o Português escrito, são argumentos de peso) e os tipos de conteúdos (publica pelo menos os 4 tipos de artigos clássicos). No entanto, precisamos de cuidar mais os resumos em inglês e procurar, pelo menos nos títulos dos trabalhos originais, enfatizar o carácter nacional dos resultados, indo de encontro à preocupação de cobertura mundial do *Medline*. Responder à questão da qualidade editorial (recordo: menção dos critérios de selecção dos artigos, com detalhe da forma de actuação dos revisores, cumprimento das normas éticas internacionais, divulgar os potenciais conflitos de interesse financeiros, garantir que as páginas de publicidade da revista não perturbem o conteúdo e criar espaço para cartas e discussão aberta dos conteúdos), parece-me apenas uma questão de reajuste ligeiro da posição actual e de incluir estes comentários nas normas de publicação, como passou a ser feito a partir deste número. Mesmo tendo consciência que este editorial será seguramente lido por um dos potenciais avaliadores da indexação desta revista é necessário reconhecer que é indiscutivelmente mais difícil ultrapassar o crivo da qualidade dos conteúdos (particularmente no que diz respeito à importância e originalidade dos conteúdos), referido, aliás, como o mais importante factor de decisão de indexação. O simples facto da revista não estar actualmente indexada limita *a priori* o tipo de artigos que são submetidos. Ou seja, existirá sempre a tendência de enviar para as revistas internacionais os trabalhos mais originais e de maior impacto, enviando trabalhos menos elaborados para a ARP. Por outro lado, enquanto trabalhos de maior qualidade não forem atraídos para esta revista também a sua indexação não será possível e assim continuarão a fugir os melhores artigos nacionais, criando-se um ciclo vicioso difícil de romper. Este efeito foi aliás curiosamente ilustrado por um dos membros do Conselho Editorial Internacional da ARP, fazendo uma analogia com o romance *Catch-22* de Joseph Heller, em que um pi-

loto de bombardeiros, em situação de guerra, queria pedir licença para deixar de pilotar em situações de grande risco. Para isso precisava de escrever um requerimento declarando-se não estar em condições de sanidade mental. O problema é que qualquer indivíduo com sanidade psíquica teria receio de entrar numa missão arriscada e, por isso, o simples acto de alegar insanidade para não efectuar estas missões é considerado uma prova de sanidade mental pela instituição militar, sendo o requerimento logicamente (!) recusado. De forma mais simplista: é difícil arranjar o primeiro emprego porque geralmente os anúncios pedem experiência prévia, mas não conseguimos experiência prévia enquanto não tivermos o primeiro emprego...

Como poderemos contornar este paradoxo? Teremos que dar o próximo passo lógico e contornar o *Catch-22*... A melhoria dos conteúdos da ARP pode ser feita a vários níveis. O primeiro, mais simples, é atingir o nível mais elevado possível em cada trabalho submetido, num esforço de colaboração entre o Editor, Editores Associados e Autores, de forma a que em conjunto se possam otimizar as potencialidades dos trabalhos submetidos, o que já foi colocado em prática neste número. Foi essa a lógica que esteve por trás da escolha de um conjunto de Editores Associados que inclui Reumatologistas com experiência na redacção e revisão de artigos e outros colegas com outro tipo de diferenciação, fundamental numa revista médica actual (Estatística- Dr. Carlos Ramalheira; Epidemiologia- Prof. Henrique Barros; Farmacologia e Ensaios Clínicos- Dr. Joaquim Ferreira; Biologia Molecular- Prof^a. Teresa Carvalho). Num segundo nível está a participação activa de um Conselho Editorial Internacional convidado especificamente com a missão de auxiliar neste objectivo de indexação e que contribuirá com vários dos artigos de revisão durante os próximos números da ARP, na linha do artigo publicado por Jacobs & Bijlsma nesta edição. A interface *online* da ARP poderá ser considerada um terceiro nível de actuação, porque é passível de uma reestruturação que facilite a consulta e a importação em suporte PDF dos artigos, fazendo com que um leitor accidental se sinta atraído pela revista e, por outro lado, impressione favoravelmente um avaliador externo, aspectos que claramente não se verificam por enquanto. Num quarto nível, de melhoria a curto prazo, estamos todos nós e está a nossa atitude perante a ARP. A eventual indexação da ARP significaria a quarta re-

vista médica Portuguesa e a única revista de Reumatologia de língua Portuguesa indexada no *Medline* – traria visibilidade aos nossos trabalhos, mas também, potencialmente, aos de outros colegas de outras especialidades e de outros países, com destaque para o Brasil, que passariam a considerar a publicação na ARP como um objectivo interessante. Se considerarmos relevante para a Reumatologia Portuguesa conseguir este objectivo, poderemos todos nós contribuir com conteúdos que potencialmente seriam submetidos a revistas internacionais mas que, em prol de um objectivo comum, poderiam ser submetidos à ARP. Poderemos também estar atentos a outros trabalhos interessantes para a ARP, eventualmente desenvolvidos por outras especialidades ou por colegas de outras nacionalidades com quem tenhamos contacto próximo. Salienta-se que a ARP manterá, obviamente, a mesma linha editorial, dando natural preferência a artigos originais e casos clínicos, enquanto os artigos de revisão serão predominantemente escritos e publicados por convite do corpo editorial. Mas para além destas medidas de curto prazo é fundamental implementar estratégias que criem uma garantia de qualidade continuada. Com um impacto futuro previsivelmente relevante nos artigos originais está o conjunto de apoios à produção científica na área da Reumatologia que a Sociedade Portuguesa de Reumatologia lançará em 2005 e 2006 e que vincularão os investigadores a uma publicação dos resultados na ARP. A própria ARP passará a ter um prémio anual para o melhor caso clínico publicado e para o melhor artigo original publicado. Para além destes incentivos, no caso específico de projectos na área da epidemiologia que estejam na fase de concepção, será fundamental a exploração adequada das potencialidades do Observatório de Doenças Reumáticas (coordenado pelo Prof. Henrique de Barros), um protocolo entre a Sociedade Portuguesa de Reumatologia e o Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto, que pressupõe apoio logístico no desenho, metodologia, armazenamento e tratamento de dados de estudos epidemiológicos. Esta colaboração trará um conjunto de dados que faltam no conhecimento da realidade da epidemiologia das doenças reumáticas em Portugal e está já em actividade através de um projecto promovido directamente pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Salienta-se, no entanto, **que o Observatório de Doenças Reumáticas está aberto à participação directa de qualquer projec-**

to epidemiológico proposto por qualquer reumatologista e que o corpo editorial da ARP recomenda fortemente que todos os trabalhos epidemiológicos futuros passem, pelo menos na fase de concepção, pelo aconselhamento do Observatório de Doenças Reumáticas. Pelos mesmos motivos, seria desejável que os estudos desenvolvidos para avaliar terapêuticas na área da reumatologia fossem também objecto de discussão com o corpo editorial da ARP antes do início do estudo.

Como se pode interpretar do que foi exposto, uma eventual indexação ao *Medline* necessita de alguns passos intermédios antes da formalização da candidatura. Planeou-se, por isso, otimizar a ARP durante o ano de 2005, preparando assim a primeira candidatura no final de 2005, com o objectivo de obter uma classificação mínima de 2,0, o que nos habilitaria a continuar a linha de desenvolvimento durante mais 2 anos e fazer nova tentativa no final de 2007, nessa altura com o objectivo claro de superar a classificação de 4,0 e

obter a indexação.

Claro que o projecto poderá falhar. Fazer planos a 3 anos não é fácil: as regras de indexação podem alterar-se; a exigência científica nas revistas internacionais tem vindo a aumentar exponencialmente e, por isso, os avaliadores podem também elevar a sua exigência; poderemos não ser capazes de melhorar significativamente a qualidade dos conteúdos. Mas mesmo assim, no esforço para atingir um objectivo difícil, ficará certamente um rasto que constituirá mais uma contribuição para o desenvolvimento de uma revista com 30 anos de história.

Referências

1. United States National Library of Medicine. Fact Sheet. Response to Inquiries about Journal Selection for indexing at National Library of Medicine. www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/factsheets.html
2. Jorge Crespo. Index das revistas médicas Portuguesas. www.apdis.org/agenda/032004/pdf/irmp.pdf

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em
www.spreumatologia.pt

GLICOCORTICÓIDES E ARTRITE REUMATÓIDE

Helena Canhão*, José Carlos Romeu*

Neste número da Acta Reumatológica Portuguesa são publicados dois artigos de revisão^{1,2} muito interessantes sobre glicocorticóides e artrite reumatóide (AR).

No primeiro artigo de Jacobs e Bijlsma¹, os autores revêm de forma cuidadosa as evidências científicas que suportam a utilização dos corticóides em baixa dose na terapêutica da AR. Os dados demonstram indubitavelmente o seu efeito, não apenas sintomático mas também estrutural, sobretudo quando utilizados na AR recente. A prednisolona parece retardar a lesão articular da AR, embora esse facto aparentemente não ocorra em todos os doentes. O seu efeito provavelmente depende da dose utilizada, do estadio e actividade da doença e da estratégia terapêutica. Reforçam, também, que em doentes com AR recente activa, a dose diária de pelo menos 7,5mg de prednisolona é benéfica no alívio sintomático e no atraso do desenvolvimento da lesão articular. Outro dos aspectos discutidos é a ocorrência de efeitos secundários bem documentados associados a estes fármacos, o que aliás é apresentado num caso clínico igualmente publicado neste número.³ Mas defendem que quando utilizados em baixas doses, os benefícios suplantam os riscos.

É curioso e de destacar como, na prática clínica dos reumatologistas portugueses e ao contrário da de outras escolas, a prednisona em doses inferiores a 10mg/dia é utilizada precocemente de forma sistemática nos doentes reumatóides desde há várias décadas.

Existem, contudo, dúvidas quanto à duração ideal desta terapêutica e é enfatizada a necessidade de serem desenvolvidas normas internacionais para a utilização de glicocorticóides em baixa dose na terapêutica da AR recente.

A duração da terapêutica está intimamente relacionada com o efeito dos glicocorticóides nestes doentes e se, para alguns, o efeito é benéfico apenas nos primeiros 6 meses, para outros a suspensão da terapêutica a longo prazo associa-se a agrava-

vamento dos sintomas. Os autores defendem que um dos mecanismos implicados poderá ser a insuficiência da supra-renal nos doentes com AR.

Esta explicação permite-nos estabelecer uma ponte com o segundo artigo de revisão² publicado por três autores portugueses mas que, por opção editorial para permitir alargar a discussão aos autores do primeiro artigo, foi publicado em língua inglesa. Neste artigo, os autores (J Teles, JE Fonseca e JA Silva, este último com vários trabalhos de investigação desenvolvidos nesta área^{4,5,6}) apresentam e discutem mecanismos possíveis que justificam o impacto positivo da terapêutica com glicocorticóides em doenças reumáticas de base imunológica, nomeadamente na AR. As interações neuro-endocrino-imunes desempenham um papel central na modulação do sistema imune e a eficácia dos corticosteróides pode estar relacionada com a sua capacidade de interferir neste sistema, ao mesmo tempo que podem corrigir alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal que ocorrem nos doentes reumatóides.

Em resumo, os dois artigos constituem revisões completas e didáticas do papel dos glicocorticóides na terapêutica da AR e complementam-se ao abordarem dois aspectos diferentes do problema – evidências da eficácia destes fármacos e mecanismos subjacentes que justificam essa eficácia.

Bibliografia

1. Jacobs JW, Bijlsma JW. An update of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risks? *Acta Reum Port* 2005; 30: 17-24.
2. Teles J, Fonseca JE, Silva JA. Pivotal roles of glucocorticoids in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Acta Reum Port* 2005; 30: 27-33.
3. Cordeiro A, Cravo AR, Santos MJ, Godinho F, Gonçalves P, Tavares V, Craveiro Lopes B, Saraiva P, Vilela P, Goulão A, Canas Silva J. Utilização da vertebroplastia percutânea para controlo de dor em colapso vertebral osteoporótico - a propósito de um caso clínico. *Acta Reum Port* 2005; 30: 83-92.
4. Bijlsma JW, Saag KG, Buttgeit F, da Silva JA. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(1):1-17.
5. Buttgeit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(8):718-22.
6. da Silva JA. Relationships between glucocorticoids and gonadal steroids in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 966:158-65.

*Reumatologistas e Editores-Associados da Acta Reumatológica Portuguesa

AN UPDATE OF GLUCOCORTICOID
THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS:
DO BENEFITS OUTWEIGH THE RISKS?

Johannes W. G. Jacobs
Johannes W. J. Bijlsma

University Medical Center
Utrecht, The Netherlands.

ABSTRACT

To use glucocorticoids prudently, it is important to weigh their risks and benefits. Some developments in the past decades have favored the use of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Firstly, the better handling of adverse effects, such as the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis by better disease control and modern drugs, and the prevention of gastrointestinal complications by using therapeutic strategies. Secondly, the probable disease-modifying potency of glucocorticoids. This article goes into detail about this latter effect of glucocorticoids.

Key-Words: Glucocorticoids; Rheumatoid Arthritis; Disease Modifying; Joint Sparing Effect; Adverse-effects.

RESUMO

Para usar os glicocorticóides com prudência é importante pesar os riscos e os benefícios. Alguns dados obtidos nas últimas décadas favoreceram o uso de doses baixas de glicocorticóides na artrite reumatóide. Em primeiro lugar, a maior capacidade para lidar com os efeitos adversos, como por exemplo a prevenção da osteoporose induzida pelos glicocorticóides através de um melhor controlo da doença e fármacos mais modernos, e a prevenção das complicações gastrointestinais através de estratégias terapêuticas. Em segundo lugar, o provável efeito modificador dos glicocorticóides na doença. Este artigo detalha este último efeito dos glicocorticóides.

Palavras-Chave: Glicocorticóides; Artrite Reumatóide; Fármacos Modificadores da Doença; Redução Progressão Radiológica; Efeitos Adversos.

AN UPDATE OF GLUCOCORTICOID THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DO BENEFITS OUTWEIGH THE RISKS?

Johannes W.G. Jacobs*, Johannes W. J. Bijlsma**

Introduction

The introduction of glucocorticoids by Hench in 1948 was a revolution in the treatment of rheumatoid arthritis.¹ The use of high doses generated dramatic results, which led to enthusiasm for this therapy. The positive opinion about glucocorticoids was reversed when the toxicity of this therapy, and especially high-dose therapy, became apparent some years after its introduction. Despite this, the general opinion is that with low-dose glucocorticoids the adverse effects are balanced by positive symptomatic effects.² A substantial proportion of patients with rheumatoid arthritis is treated on a daily basis with low-dose glucocorticoids as additive therapy for their symptomatic effect. Despite a series of older trials and publications on the positive effects of glucocorticoids on radiographic disease progression, albeit in high doses in therapeutic strategies without disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs),³⁻⁷ up to about a decade ago there was no firm proof that glucocorticoids had joint-sparing, disease-modifying potential. Recent studies demonstrating the potential of glucocorticoids in rheumatoid arthritis have renewed the debate on the risks and benefits of glucocorticoids.

We here review more recent articles on the disease-modifying effects of glucocorticoids. We then draw a conclusion about the use of glucocorticoids, weighing risks and benefits of glucocorticoids in the light of new data, and give recommendations for the use of glucocorticoids in daily practice.

Studies on disease-modifying potential of glucocorticoids

In the double-blind Arthritis and Rheumatism

*MD, PhD, Associate Professor, Rheumatologist, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands.

**Professor and Head, Dept. of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands.

Council low-dose glucocorticoid study,⁸ 128 patients with active, relatively early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years) were randomly allocated to 7.5 mg prednisolone ($n = 61$) or placebo ($n = 67$) once daily for 2 years in addition to other therapies, including DMARDs, in more than 70% of the patients. The statistical analysis of radiographic scores was restricted to 106 patients for whom there were films at baseline and 2 years later. During this period, the mean Larsen score increased by 0.7 units in the prednisolone group but by 5.4 units in the placebo group, a clinically and statistically significant difference. At 2 years, 15 of the 68 hands with no erosions at the start of the study in the prednisolone group (22%) and 36 of the 79 non-erosive hands in the placebo group (46%) had acquired erosions ($p < 0.01$). The reductions in joint scores, pain, and disability at 3 months; in pain at 6 months; and in disability at 6, 12, and 15 months were greater in the prednisolone group than in the placebo group (all p values < 0.05). The conclusion was that in patients with early, active rheumatoid arthritis, prednisolone (7.5 mg daily) given for 2 years in addition to other treatments substantially reduced the rate of radiographic disease progression and clinical signs and symptoms. At the end of the study period, the study medication was discontinued and follow-up was maintained for a further year.⁹ Of the 75 patients with radiographs at baseline and at years 1–3, the mean progression in the prednisolone group was 0.2, 0.04, and 1.0 Larsen units at year 1, year 2, and year 3, respectively. The equivalent scores for the placebo group were 2.3, 1.0, and 1.6 Larsen units. The percentage of hands which showed erosions at each time point was 28, 29, 35, and 39 for the prednisolone group and 28, 49, 59, and 67 for the placebo group, respectively. No clear flare in clinical symptoms was observed after prednisolone was stopped in the third year. The conclusion after this additional year of follow-up was that joint destruction resumed after discontinuation of prednisolone.

In the double-blind «combination therapy in early rheumatoid arthritis» (COBRA) trial, 155 patients with early (duration less than 2 years) rheumatoid arthritis were randomly allocated to one of two groups of treatment: COBRA treatment or sulphasalazine monotherapy.¹⁰ COBRA treatment comprised (i) a starting dose of 60 mg/day prednisolone, which was rapidly tapered to 7.5 mg/day within 6 weeks, continued unchanged for 20 weeks, and then withdrawn completely after 26 weeks; (ii) a low dose of methotrexate (7.5 mg/week at one time) for 40 weeks, and then withdrawn in 4 weeks; and (iii) a maintenance dose of sulphasalazine (2000 mg/day). Patients randomized to the sulphasalazine monotherapy group received a maintenance dose of sulphasalazine (2000 mg/day). Outcomes were the pooled index (a weighted change score of five disease activity measures) and the Sharp/Van der Heijde radiographic score of hands and feet. At week 28, the mean pooled change index was 1.4 in the COBRA treatment group and 0.8 in the sulphasalazine group ($p < 0.0001$). At this time, 55 (72%) and 39 (49%) patients showed improvement according to American College of Rheumatology criteria, respectively. However, after prednisolone was stopped the clinical difference between the groups decreased and was no longer significant. At 28 weeks, the radiographic damage score had increased by a median of 1 in the COBRA group and by 4 in the sulphasalazine group ($p < 0.0001$). The increases at week 56 (2 versus 6) and at week 80 (4 versus 12) were also significant. Because in two other double-blind randomized trials the effect of the combination of methotrexate and sulphasalazine was not superior to that of either drug alone,^{11,12} it is our hypothesis that the superior effect of combination therapy in the COBRA trial can be ascribed to prednisolone. In a 4-5 year follow-up extension of the COBRA study, analysis of the data on an intent-to-treat basis revealed long-term beneficial benefits of the combination strategy on radiographic damage.¹³ The Sharp/Van der Heijde progression rate was 8.6 points per year in the sulphasalazine group and 5.6 in the COBRA group. After adjustment for differences in treatment and disease activity during follow-up, the between-group difference in the rate of radiographic progression was 3.7 points per year. The health-assessment questionnaire (HAQ) score did not change significantly over time.

In a 1-year randomized study by Hansen et al. 102 patients with active established rheumatoid

arthritis were allocated to treatment with a DMARD alone or a DMARD plus prednisolone, the latter given in a dose regimen adapted to the disease activity of the individual patient.¹⁴ At entry, the median disease duration in the prednisolone plus DMARD group was significantly less than that in the DMARD alone group (2.8 versus 8.5 years, $p < 0.05$). The mean dose of prednisolone was 6 mg daily. At 1 year 26 patients had withdrawn from the investigation, leaving 76 patients for evaluation. Disease activity in the prednisolone-treated group was reduced within 2 weeks versus after some months in the DMARD alone group. At 6 months, no difference was observed between the groups, as evaluated by an improvement score using a number of criteria of the American College of Rheumatology. Prednisolone was not able to protect significantly against radiographic disease progression, although a trend toward less progression in the Larsen score was observed in the prednisolone group. The conclusion was that the beneficial effects of prednisolone are not as clear-cut in established rheumatoid arthritis as in early disease.

Another double-blind low-dose (5 mg/daily) prednisolone trial was performed by Wassenberg et al. with 192 patients with active early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years) who were also treated with either intramuscular gold or methotrexate for 2 years.¹⁵ Findings from this 2-year study have only been published as an abstract. Analyses were based upon 76 patients who completed the study according to protocol, of whom 34 were treated with prednisolone and 42 with placebo. At 24 months, the mean Sharp/Van der Heijde radiographic score increased from 10 at baseline to 15 in the prednisolone group, but from 12 to 24 in the placebo group. The authors concluded that treatment with 5 mg prednisolone daily plus conventional DMARD therapy (intramuscular gold or methotrexate) decreased radiographic progression in early rheumatoid arthritis.

In a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (the Utrecht study) involving 81 patients with early active rheumatoid arthritis who had not been treated with DMARDs, 41 patients were assigned to oral prednisone (10 mg/day) and 40 were assigned to placebo.¹⁶ After 6 months, sulphasalazine (2 g/day) could be prescribed as rescue medication. After month 6, radiographic scores showed significantly less progression in the prednisone group than in the placebo group, see Figure 1. In the first 6 months, the prednisone

group also showed more clinical improvement than the placebo group, but this effect was not seen after 6 months, probably because the use of additional therapies, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), was significantly higher in the placebo group than in the prednisone group.¹⁷

In a double-blind trial (WOSERAC, West of Scotland Early Rheumatoid Arthritis Corticosteroid-trial), 167 patients with early rheumatoid arthritis (median disease duration 12 months, range 2–84 months) were started on the DMARD sulphasalazine and randomly allocated to prednisolone (7 mg) or placebo prednisolone for 2 years. Prednisolone was given to 84 patients. At 2 years, 61 (73%) of the patients were still on prednisolone and 59 (70%) were still on sulphasalazine. Of the 83 patients on placebo at 2 years, 80% still used placebo and 64% sulphasalazine. No significant difference in radiographic scores (Sharp/Van der Heijde) or in clinical and laboratory measures was observed between both groups at 0 and 2 years.¹⁸

The conclusion that can be drawn from these studies is that prednisolone seems to have the potential to retard the development of joint damage in rheumatoid arthritis, but probably not in all patients. The disease-modifying potency of glucocorticoids probably depends on the dosage used, the stage of the disease (duration, joint damage), the activity of the disease, and therapeutic strategies (intensity of treatment). These factors differed in the aforementioned trials. Furthermore, in these trials the intensity of DMARD therapy was not tailored to the disease activity of individual patients in order to achieve remission, which is an objective of modern daily clinical practice for patients with early rheumatoid arthritis. In neither trial were biological agents used, a therapeutic modality that is being increasingly used in developed countries and which inhibits the development of joint damage in rheumatoid arthritis.¹⁹ So, the results of these trials cannot directly be translated to daily clinical practice. But in patients with early active rheumatoid arthritis, treatment with prednisolone at doses of at least 7.5 mg daily not only provides symptomatic relief but probably also retards the development of joint damage.

corticoids probably depends on the dosage used, the stage of the disease (duration, joint damage), the activity of the disease, and therapeutic strategies (intensity of treatment). These factors differed in the aforementioned trials. Furthermore, in these trials the intensity of DMARD therapy was not tailored to the disease activity of individual patients in order to achieve remission, which is an objective of modern daily clinical practice for patients with early rheumatoid arthritis. In neither trial were biological agents used, a therapeutic modality that is being increasingly used in developed countries and which inhibits the development of joint damage in rheumatoid arthritis.¹⁹ So, the results of these trials cannot directly be translated to daily clinical practice. But in patients with early active rheumatoid arthritis, treatment with prednisolone at doses of at least 7.5 mg daily not only provides symptomatic relief but probably also retards the development of joint damage.

Weighing benefits and risks of therapy with low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis probably is the only rheumatic disease in which therapy with glucocorticoids is often started and then continued, in low doses, as adjunct therapy.²⁰ Glucocorticoids are highly effective in relieving symptoms in patients with active rheumatoid arthritis when used in doses lower than 10 mg; many patients are functionally dependent on this therapy and continue it long-term.²¹ An explanation for the symptomatic effect of this low-dose therapy could be a relative insufficiency of the adrenal gland in patients with rheumatoid arthritis.^{22,23} A review of seven studies (in total 253 patients) concluded that glucocorticoids, when administered for about 6 months, are effective for the treatment of rheumatoid arthritis.²⁴ However, after 6 months of therapy the beneficial effects of glucocorticoids seem to diminish.^{8,16,25} Nevertheless, if this therapy is then tapered and stopped, patients often experience an aggravation of symptoms for several months. As described above, in patients with early active rheumatoid arthritis, treatment with prednisolone in doses of at least 7.5 mg daily not only provides symptomatic relief but possibly also retards the development of joint damage.

However, there are risks to glucocorticoid therapy (see Table 1). In part, the negative effects of

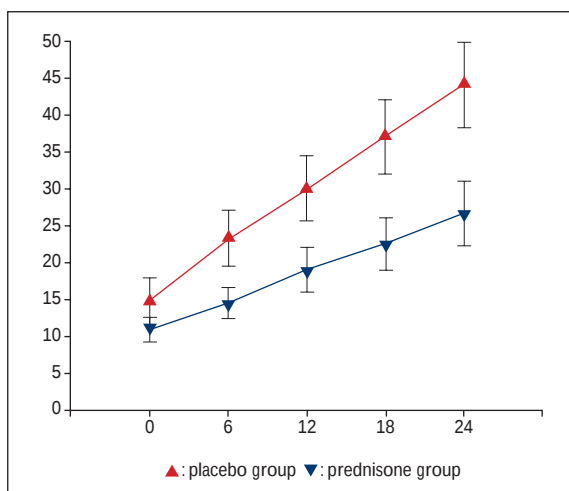


Figure 1. Radiographic joint damage over time (months) in the prednisone group versus the placebo group in the Utrecht study.¹⁶

Y-axis: radiographic score of hand and feet (Sharp/Van der Heijde score), means and standard errors of the mean; X-axis time in months. At month 12 and further on, joint damage is significantly less in the prednisone group compared to the placebo group ($p=0.04$ at 12 months and 0.02 at 24 months).

Table 1. Common Adverse Effects of Glucocorticoids

System	Adverse effect
Skeletal	Osteoporosis, osteonecrosis, myopathy
Gastrointestinal	Peptic ulcer disease (in combination with NSAIDs), pancreatitis, fatty liver
Immunological	Predisposition to infections, suppressed delayed hypersensitivity
Cardiovascular	Fluid retention, hypertension, accelerated arteriosclerosis, arrhythmias
Ocular	Glaucoma, cataract
Cutaneous	Skin atrophy, striae, ecchymoses, impaired wound healing, acne, buffalo hump, hirsutism
Endocrine	Cushingoid appearance, diabetes mellitus, changes in lipid metabolism, enhanced appetite & weight gain, electrolyte abnormalities, hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression, suppression gonadal hormones
Behavioral	Insomnia, psychosis, emotional lability, cognitive effects

glucocorticoids can be prevented or diminished by taking precautions before therapy is started and by screening for adverse effects (see Table 2). Osteoporosis is a well-known adverse effect of glucocorticoids but can be prevented to a large extent. Internationally accepted guidelines have been developed to minimize the occurrence of glucocorticoid-induced osteoporosis.²⁶ Bisphosphonates are, at present, the only class of drugs proven to be effective in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, and once weekly regimens of effective bisphosphonates are

available nowadays. Active rheumatoid arthritis in itself is a risk factor for the development of osteoporosis, being induced by inflammatory cytokines. In addition, impaired mobility, a consequence of rheumatoid arthritis, leads to fewer weight-bearing activities and diminished exposure to sunlight, which weakens bone and increases the risk of falls. The better control of the activity of rheumatoid arthritis achieved with modern agents and combination therapy diminishes this risk.²⁷⁻²⁹ Also beneficial in the light of the risk of osteoporosis is the trend to prescribe patients with rheumatoid

Table 2. Safe Usage of Glucocorticoids Therapy: Guidelines*

Before starting treatment, screen:

- blood pressure, check for peripheral edema and cardiac insufficiency
- other risk factors for osteoporosis than (consequences of) rheumatoid arthritis
- co-medication, especially NSAIDs; history of peptic ulcer
- family history of glaucoma
- serum lipids
- urine glucose test

At the start of treatment, prescribe:

- calcium and vitamin D supplementation always; bisphosphonates on indication (see guidelines)
- in case of co-medication with NSAIDs, co-medication with proton pump inhibitors or prescribe a COX-1-sparing NSAID

During treatment, check: **

- blood pressure, check for peripheral edema and cardiac insufficiency
- serum lipids
- urine glucose test
- ocular pressure in patients with a family history of glaucoma or on a high dose of glucocorticoids

*International guidelines not yet available. COX-1 = cyclo-oxygenase 1

**Frequency depends on individual patient's risk or problems, assessed at screening before the start of therapy.

arthritis exercise, although this should not be overdone.³⁰

The risk of gastrointestinal complications with the combination of NSAIDs and glucocorticoids can nowadays be tackled by comedication with proton pump inhibitors or by prescribing a cyclooxygenase-1 (COX-1)-sparing NSAID. However, the jury is still out on to whether the group of cyclooxygenase-1 (COX-1)-sparing NSAIDs increases the incidence of cardiovascular incidents. Especially in patients with rheumatoid arthritis using glucocorticoids, this is a serious issue as rheumatoid arthritis itself and glucocorticoids could increase cardiovascular morbidity.³¹⁻³³ Recently, a record linkage database study on 68781 glucocorticoid-users (of whom 1115 patients with RA) and 82202 nonusers was published.³⁴ The incidence of all cardiovascular diseases, including myocardial infarction, heart failure and cerebrovascular disease was not increased in patients using < 7.5 mg prednisolone on a chronic basis. However, it was increased in patients using dosages $\geq$ 7.5 mg daily: relative risk adjusted for all known risk factors 2.6, 95% confidence interval 2.2 to 3. So in rheumatoid arthritis patients on *low-dose* glucocorticoids, the disease itself seems to be more a risk factor for cardiovascular diseases than this medication. Possibly intensive treatment of rheumatoid arthritis can diminish the risk.³⁵

Conclusion

The past decades several positive developments have tipped the balance further in favor of the use of low-dose glucocorticoid therapy (on indication) in rheumatoid arthritis. For example, glucocorticoids may have disease-modifying potency in subsets of patients, and adverse effects can now be dealt with more effectively, such as glucocorticoid-induced osteoporosis and gastrointestinal complications. Low-dose glucocorticoid therapy seems safe if monitoring for adverse effects (Table 2) is part of the therapeutic strategy. Guidelines still have to be developed on how and when and in which dose to use low-dose glucocorticoids in (early) rheumatoid arthritis.

References

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report. Proceedings Staff Meetings Mayo Clinic 1949; 24:181-97.
2. Jefferies WM. Low-dosage glucocorticoid therapy. An appraisal of its safety and mode of action in clinical disorders, including rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 1967; 119:265-78.
3. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. Cortisone and aspirin in rheumatoid arthritis. South Med J 1954; 47:1121-2.
4. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis. Br Med J 1954; 1:1223-7.
5. Medical Research Council and the Nuffield Foundation. Comparison of cortisone and codeine medication as an adjuvant to manipulation in rheumatoid arthritis. Br Med J 1954; 4856:233-5.
6. EMPIRE Rheumatism Council. Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results up to one year. Ann Rheum Dis 1955; 14:353-70.
7. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis; second report. Br Med J 1955; vol. 2:695-700.
8. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med 1995; 333:142-6.
9. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Br J Rheumatol 1998; 37:930-6.
10. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997; 350:309-18.
11. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. Ann Rheum Dis 1999; 58:220-5.
12. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. Br J Rheumatol 1997; 36:1082-8.
13. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum 2002; 46:347-56.
14. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M,

- Borch A, Kluger E, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:713-8.
15. Wassenberg S, Rau R, Zeidler H. Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 42 (suppl):S243.
 16. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts Van Reese-DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136:1-12.
 17. Van Everdingen AA, Siewerts Van Reese-DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheum* 2004; 51:233-8.
 18. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:797-803.
 19. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443-50.
 20. Buchanan WW, Stephen LJ, Buchanan HM. Are 'homeopathic' doses of oral corticosteroids effective in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6:281-4.
 21. ACR Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
 22. Gudbjornsson B, Skogseid B, Oberg K, Wide L, Hallgren R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996; 23:596-602.
 23. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi GS. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1281-8.
 24. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001158.
 25. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:713-8.
 26. Anonymous. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-503.
 27. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2072-81.
 28. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1051-65.
 29. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-9.
 30. Finckh A, Iversen M, Liang MH. The exercise prescription in rheumatoid arthritis: primum non nocere. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2393-5.
 31. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4:R5.
 32. Nossent H. Risk of cardiovascular events and effect on mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2282-3.
 33. Raynauld JP. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997; 24:415-6.
 34. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764-70.
 35. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106:2184-7.

Contact Address:

Johannes W.G. Jacobs
University Medical Center, F02.127
PO-Box 85500,
3508 GA, Utrecht, The Netherlands
E-mail: j.w.g.jacobs@azu.nl
Phone: +31302507357
Fax: +31302523741

PIVOTAL ROLES OF GLUCOCORTICOIDS
IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT
OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

José Teles
João Eurico Fonseca
José António Pereira da Silva

Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa
Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria
Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universitários de Coimbra

ABSTRACT

The glucocorticoid-mediated response plays a pivotal role in the modulation of immune and inflammatory processes. Deregulations at these levels have been implicated in a variety of disease conditions: excessive concentration of glucocorticoids may enhance the susceptibility to or severity of infectious diseases, whereas insufficient concentrations are associated with increased susceptibility and activity of inflammatory diseases.

Due to their immunosuppressive effects, glucocorticoids have been used for more than 50 years in the treatment of multiple inflammatory diseases. Particularly in rheumatoid arthritis (RA) glucocorticoid therapy has been proved to be very effective in ameliorating objective inflammatory markers, improving the general well being of patients and decreasing joint damage.

This review explores the mechanisms beneath the positive therapeutic impact of glucocorticoids in immune-mediated rheumatic diseases, with emphasis in RA.

Key-Words: Glucocorticoids; Rheumatoid Arthritis; Inflammation; Neuroendocrine System.

RESUMO

A resposta mediada por glicocorticóides desempenha um papel fundamental na modulação dos processos imunológicos e inflamatórios. Perturbações nesta resposta foram implicadas numa variedade de doenças: concentrações excessivas de glicocorticóides podem afectar a susceptibilidade a doenças infecciosas, bem como a sua gravidade; concentrações insuficientes estão associadas a um aumento da susceptibilidade e actividade de doenças inflamatórias.

Devido aos seus efeitos imunossupressores, os glicocorticóides são usados há mais de 50 anos no tratamento de múltiplas doenças inflamatórias. Especificamente na terapêutica da artrite reumatóide, têm demonstrado a sua eficácia na melhoria da actividade inflamatória, no bem-estar dos doentes e ainda na diminuição da destruição articular.

Este artigo de revisão aborda os mecanismos que estão subjacentes a este impacto terapêutico positivo dos glicocorticóides em doenças reumáticas de base imunológica, com destaque para a artrite reumatóide.

Palavras-Chave: Glicocorticóides; Artrite Reumatóide; Inflamação; Sistema Neuroendócrino.

PIVOTAL ROLES OF GLUCOCORTICOIDS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

José Teles*, João Eurico Fonseca**, José António Pereira da Silva***

Introduction

Glucocorticoids are very effective in the treatment of a variety of inflammatory and auto-immune conditions, including rheumatoid arthritis (RA). Not only do they improve clinical and biological markers of inflammation but they also contribute for a subjective feeling of well being in these patients. The authors review the mechanisms beneath these effects, highlighting the classic anti-inflammatory role and exploring the potential role of glucocorticoids as hormone replacement therapy in the context of a defective hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in these conditions.

Inflammation and the neuroendocrine system

In the most recent theoretical models of inflammatory rheumatic diseases, it is proposed that multiple genetic and environmental factors operate in susceptible individuals, inducing chronic physiologic perturbations of homeostatic processes that eventually lead to the typical features of these disease states¹⁻³. Following this model, identification of risk factors and normalization of the physiologic imbalances during the premorbid phase should allow to delay or even abort further development of the disease process¹. Neuroendocrine-immune interactions play a central role in the modulation of the immune system and may, thus, be placed at

the very core of the regulatory mechanisms able to promote or prevent chronic inflammatory diseases^{4,5}. That is why it is so important to understand them and to face the remarkable difficulties in unravelling their complex and intricate nature.

Local inflammatory responses involve an enormous variety of substances, including cytokines, prostaglandins, free radicals and locally produced hormones. The cytokines interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6 and tumour necrosis factor α (TNF- α) induce the production of chemotactic factors, responsible for further recruitment of inflammatory cells from the blood stream. This process is highly facilitated by the increased expression of adhesion molecules and selectins in endothelial cells, induced by the same cytokines.^{6,7} Furthermore, IL-1, IL-6 and TNF- α start a cascade phenomenon amplified by a second wave of pro-inflammatory cytokines, such as IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, interferon γ (IFN- γ) and IFN- β .

T-helper (Th) cells play a major role in the amplification of the immune response, presenting a clear polarization between Th1 and Th2 types, translated in differential patterns of cytokine expression. Th1 cells are involved in the cellular immune responses producing mainly pro-inflammatory cytokines such as IL-2 and IFN- γ , whereas Th2 cells are believed to ensure protection against extracellular pathogens through a humoral response, with the secretion of anti-inflammatory cytokines such as IL-4, IL-10, IL-11 and IL-13.^{8,9}

Neuropeptides and hormones can modulate the activity of immune cells. Prolactin (PRL), corticotrophin-releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP) and substance P (SP)^{5,10-14} are all produced and released at the inflammatory site where they have been demonstrated to play a potent pro-inflammatory role. Pro-inflammatory effects of local CRH have been similar, in potency, to those of TNF- α . Other neuropeptides and hormones, like adrenocorticotrophic hormone (ACTH), β -endorphin, somatostatin and α -melanocyte-stimula-

*Investigador da Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa

**Assistente Hospitalar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria; Professor Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa; Responsável pela Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular; Faculdade de Medicina de Lisboa.

***Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia do Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universitários de Coimbra; Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

ting hormone (α -MSH) seem to counterregulate these effects, exerting an anti-inflammatory influence.¹⁵

Conversely, IL-1 β , TNF- α and IL-6 released from the inflammatory site, activate the production of α -MSH, CRH and AVP in the hypothalamus, resulting in the release of ACTH by the pituitary gland,¹⁶ and finally increased cortisol production in the adrenal cortex.¹⁷

Anti-inflammatory role of glucocorticoids

Glucocorticoids exert potent anti-inflammatory effects at virtually every step of the inflammatory and immune process, suppressing cell adhesion, margination and migration, macrophage activation, antigen presentation, T cell receptor expression, T lymphocyte activation, proliferation, differentiation and mature cell function, including cytotoxicity, and B cell function including antibody production. They suppress cell-mediated immune responses in several ways, with emphasis on the inhibition of IL-2 and IL-2 receptor production, which leads to diminished lymphocyte proliferation and activation.¹⁸ The production of almost all pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 and TNF- α) is inhibited by glucocorticoids.¹⁹⁻²² Conversely, glucocorticoids enhance the production of anti-inflammatory cytokines, such as IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, and transforming growth factor β (TGF- β).²³ Finally, glucocorticoids lead to impaired synthesis of collagenase, elastase and tissue plasminogen activator thus reducing the degradation of cartilage, soft tissue and bone.²⁴

Glucocorticoids achieve these effects through a variety of molecular mechanisms, including gene expression, transcription, translation, post-translational processing, protein secretion and cell progenitor proliferation and differentiation.^{25,26} For example, they directly decrease transcription of the IL-6 and IL-1 β genes, decreasing their production by immune cells. Other immunosuppressive effects are indirectly mediated through inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NF- κ B and AP-1.²⁷ These factors promote the expression of genes for many pro-inflammatory cytokines, enzymes and adhesion molecules in inflammatory diseases. Conversely, cytokines such as TNF- α and IL-1 β further activate NF- κ B, leading to perpetuation of local inflammatory responses.²⁸

At first, glucocorticoids were thought to have

only immunosuppressive effects.^{29,30} This still holds true for most pharmacologic effects. However, recent studies indicate that, at physiological concentrations, glucocorticoids have an immunomodulatory, rather than immunosuppressive effect, causing a shift from a Th1 to a Th2 cytokine pattern.³¹⁻³³ DeRijk *et al* have demonstrated that physiological changes in circulating glucocorticoid levels are associated with shifts in patterns of immune cytokine production.^{34,35} Glucocorticoids were found to be especially efficient in diminishing the circulating levels of TNF- α , followed by IL-1 β . IL-6 levels seem to be less responsive to these hormones.³⁵

The entire synthetic enzyme machinery for glucocorticoid production has been identified in the thymus, as have glucocorticoid hormones and their precursors.³⁶ Studies have shown that these glucocorticoids play an important role in thymic T cell selection: depending on the concentration of glucocorticoids produced relative to the concentration of antigen, T cells undergo negative or positive selection, that is to say, they may be shunted to the death pathway and die by apoptosis or they may undergo clonal proliferation.

The increased production of corticosteroids constitutes an integral part of the systemic response to inflammation and a crucial step in preventing the progression of uncontrolled immune response or inflammation.¹

Altogether, these neuroendocrine-immune loops play a pivotal role in the adequate modulation of the inflammatory response. Significant anomalies in these interactions may have a decisive contribution to the generation and progression of inflammatory rheumatic diseases.¹⁵

Dysfunction of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis?

Data generated from studies in animal models in the late 80's led to the exciting hypothesis that RA and other human inflammatory and autoimmune diseases could be due to a blunted HPA axis response to immune challenge, leading to unchecked damaging inflammation. A series of elegant experiments by researchers from the NIH clearly demonstrated that the inherent high susceptibility for autoimmune disease of the Lewis rats (LEW/N),³⁷ is due to a defect in CRH production by

the hypothalamus, leading to an impaired corticosterone response to a variety of immune challenges.³⁸ The susceptibility in Lewis rats can be reversed by administration of glucocorticoids within the physiological range. Conversely the histocompatible Fischer rats, which are resistant to a variety of experimental auto-immune diseases can be made susceptible through glucocorticoid receptor blockade.³⁷ Interestingly, blunted plasma corticosterone responses were also described in lupus-prone mice, prior to the development of clinical symptoms.³⁹ Several studies in animal models also demonstrate that interrupting HPA axis adaptive response increases disease severity in animal models of arthritis⁴⁰ and mortality from septic shock.⁴¹⁻⁴³ Overall, serious disruption of the HPA axis at any level, whether in a genetic basis through surgical means such as adrenalectomy or hypophysectomy, or with pharmacological interventions such as the treatment with the glucocorticoid receptor antagonist RU 486, can render an inflammatory resistant host into a susceptible one.^{4,44} Conversely, transplantation of fetal hypothalamic tissue from inflammatory resistant Fisher rats into the third ventricle of inflammatory susceptible Lewis rats corrects the Lewis blunted HPA axis responses to bacterial lipopolysaccharide (LPS) and reverses its susceptibility to auto-immune disease.⁴⁵ Predisposition for autoimmune/inflammatory diseases has also been associated with abnormal glucocorticoid receptor⁴⁶ in experimental animal studies.⁴⁷

A considerable effort has been employed in the search for evidence supporting the existence of a defective HPA axis in RA patients. Despite some inconsistency,⁴⁸⁻⁵⁰ studies in untreated RA patients have mostly shown an association of normal serum and 24-hour urine cortisol with high ACTH serum levels. These results suggest a defective adrenal gland function.⁵¹ A number of other studies have indicated that untreated individuals with RA have hypersecretion of ACTH without increased levels of cortisol, again suggesting a normal central response to inflammation, but impaired adrenal function.^{51,52,53} In addition, there is evidence suggesting that RA patients have a loss of the normal circadian cortisol variance,⁵⁴ which is in the lower limit of normality during the day and does not increase in response to stress (surgery, for example).⁵⁵ Overall, these observations suggest a defect in the response to ACTH, again placing the HPA axis in the center of potentially crucial pathogenetic mechanisms.

Conclusion

The glucocorticoid-mediated response to inflammation must be stringently regulated, since both excessive and insufficient hormone secretion are associated with disease: chronic HPA axis over-activation, as occurs during stress, can affect susceptibility to or severity of infectious diseases, due to the immunosuppressive effects of glucocorticoids. On the other hand, blunted HPA axis responses are associated with increased susceptibility and activity of inflammatory diseases. In addition to the well known anti-inflammatory properties of corticosteroids the evidence for a defective HPA axis in RA offers new avenues to understand the spectrum of therapeutic benefits of glucocorticoids in RA and other immune mediated rheumatic diseases.

References

1. Masi AT, Bijlsma JW, Chikanza IC, Pitzalis C, Cutolo M. Neuroendocrine, immunologic, and microvascular systems interactions in rheumatoid arthritis: physiopathogenetic and therapeutic perspectives. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 65-81.
2. Masi AT. Hormonal and immunologic risk factors for the development of rheumatoid arthritis: an integrative physiopathogenetic perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 775-803.
3. Masi AT. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. An overview and future implications. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 1003-1017.
4. Sternberg EM. Emotions and disease: from balance of humors to balance of molecules. *Nat Med* 1997; 3: 264-267.
5. Chikanza IC, Grossman AB. Neuroendocrine immune responses to inflammation: the concept of the neuroendocrine immune loop. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 199-225.
6. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 1993; 14: 99-102.
7. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
8. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003; 8: 223-246.
9. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001; 169: 429-435.
10. Weinstock JV, Elliott D. The substance P and somatostatin interferon-gamma immunoregulatory circuit. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 532-539.
11. Cutolo M, Castagnetta L. Immunomodulatory mechanisms mediated by sex hormones in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1996; 784: 237-251.
12. Masi AT, Da Silva JAP, Cutolo M. Perturbations of the

- hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and adrenal androgen (AA) functions in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10: 295-331.
13. Cerinic MM, Konttinen Y, Generini S, Cutolo M. Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 220-235.
 14. Cutolo M. Do sex hormones modulate the synovial macrophages in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 281-284.
 15. Chikanza IC, Grossman AB. Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 693-711.
 16. Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J, et al. A comparison of the effects of human and ovine corticotrophin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 412-417.
 17. Eijssbouts AM, Murphy EP. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13: 599-613.
 18. Ross JS, Bacon KB, Camp RD. Potent and selective inhibition of in vitro lymphocyte migration by cyclosporine and dexamethasone. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1990; 12: 439-455.
 19. Snyder DS, Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage 1a expression and interleukin-1 production. *J Immunol* 1982; 129: 1803-1805.
 20. Waage A, Slupphaug G, Shalaby R. Glucocorticoids inhibit the production of IL-6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts. *Eur J Immunol* 1990; 20: 2439-2443.
 21. Mier JW, Vachino G, Klemper MS, et al. Inhibition of interleukin-2-induced tumor necrosis factor release by dexamethasone: prevention of an acquired neutrophil chemotaxis defect and differential suppression of interleukin-2 associated side effects. *Blood* 1990; 76: 1933-1940.
 22. Mukaida N, Zachariae CC, Gusella GL, Matsushima K. Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemotactic-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *J Immunol* 1991; 146: 1212-1215.
 23. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024: 138-146.
 24. Werb Z. Biochemical actions of glucocorticoids on macrophages in culture. Specific inhibition of elastase, collagenase, and plasminogen activator secretion and effects on other metabolic functions. *J Exp Med* 1978; 147: 1695-1712.
 25. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases. An update on mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408-17.
 26. Bijlsma JWJ, Saag KG, Buttgerit F, da Silva, JAP. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 1-17.
 27. Barnes PJ. Anti-inflammatory action of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 557-572.
 28. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
 29. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Med Intern* 1950; 85:545-666.
 30. Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982; 65:133-155.
 31. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 359-368.
 32. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-345.
 33. Franchimont D, Galon J, Gadina M, Visconti R, Zhou Y, Aringer M, Frucht DM, Chrousos GP, O'Shea JJ. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes. *J Immunol* 2000; 164: 1768-1774.
 34. DeRijk RH, Petrides J, Deuster P, Gold PW, Sternberg EM. Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 228-235.
 35. DeRijk R, Michelson D, Karp B, et al. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2182-2191.
 36. Vacchio MS, Ashwell JD. Thymus-derived glucocorticoids regulate antigen-specific positive selection. *J Exp Med* 1997; 185 2033-2038.
 37. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kilaris T, Listwak SJ, Gold PW, Wilder RL. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2374-2378.
 38. Sternberg EM, Young WS 3rd, Bernardini R et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4771-4775.
 39. Lechner O, Hu Y, Jafarian-Tehrani M et al. Disturbed immunoendocrine communication via the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in murine lupus. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 337-350.
 40. Sarlis NJ, Chowdrey HS, Stephanou A, Lightman SL. Chronic activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and loss of circadian rhythm during adjuvant-induced arthritis in the rat. *Endocrinology* 1992; 130: 1775-1779.
 41. Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR, Crane ML, Yarboro CH, Wilder RL. Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with

- new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1461-1466.
42. Mason D, MacPhee I, Antoini F. The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology* 1990; 70: 1-5.
 43. Edwards CK 3rd, Yunker LM, Lorence RM, Dantzer R, Kelley KW. The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2274-2277.
 44. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest* 1997; 100: 2641-2647.
 45. Misiewicz B, Poltorak M, Raybourne RB, Gomez M, Listwak S, Sternberg EM. Intracerebroventricular transplantation of embryonic neuronal tissue from inflammatory resistant into inflammatory susceptible rats suppresses specific components of inflammation. *Exp Neurol* 1997; 146: 305-314.
 46. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000; 93: 323-333.
 47. Kellendonk C, Tronche F, Reichardt HM, Schutz G. Mutagenesis of the glucocorticoid receptor in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 253-259.
 48. Kanik KS, Wilder RL. Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 805-823.
 49. Harkness JA, Richter MB, Panayi GS, et al. Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 20: 551-554.
 50. Mirone L, Altomonte L, D'Agostino P, Zoli A, Barini A, Magaro M. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 15-19.
 51. Gudbjornsson B, Skogseid B, Oberg K, Wide L, Hallgren R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996; 23: 596-602.
 52. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationship between interleukin (IL)-6 and hypothalamus-pituitary-adrenal axis hormones: Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients in early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1279-1283.
 53. Hall J, Morand EF, Medback S, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in human rheumatoid arthritis. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and water immersion. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1132-1137.
 54. Neeck G, Federlin K, Graef V, Rusch D, Schmidt KL. Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 24-29.
 55. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi GS. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1281-1288.

Correspondência para:

João Eurico Fonseca
 Unidade de Artrite Reumatóide
 Instituto de Medicina Molecular
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 Av. Prof. Egas Moniz, Lisboa, Portugal
 E-mail: jefonseca@netcabo.pt

69th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology

**EUA, San Diego
13-17 de Novembro de 2005**

**Pre-Conference Courses
12 e 13 de Novembro de 2005**

**Limite de envio de resumos:
5 de Maio de 2005**



FENÓMENO DE RAYNAUD

Ana Rita Cravo
Ana Cordeiro
Viviana Tavares
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO

O fenómeno de Raynaud (FR) resulta de isquémia digital episódica, após exposição ao frio ou após *stress* emocional. A área atingida passa por uma variação trifásica da coloração, nomeadamente de branca para arroxeadada e posteriormente avermelhada. Pode ser classificado em primário ou, se existir uma patologia subjacente, em secundário. O diagnóstico é efectuado através da história clínica e exame objectivo complementados por estudos laboratoriais e imagiológicos.

A abordagem terapêutica do FR passa por duas vertentes: a educação do doente com a evicção de estímulos desencadeadores e o tratamento da causa subjacente com eventual recurso a terapêutica farmacológica como os bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- α , nitratos, prostaglandinas, antagonistas selectivos do receptor da serotonina (ketanserina), inibidores selectivos da recaptação da serotonina (fluoxetina), antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros fármacos como a pentoxifilina e o ácido acetilsalicílico.

Palavras-chave: Fenómeno de Raynaud; Isquémia Digital; Capilaroscopia; Bloqueadores dos Canais de Cálcio; Prostaglandinas.

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon results from episodic digital ischemia, after cold exposition or emotional distress. The afflicted area goes through a three color variation, from white, to purple and red. According to the aetiology, Raynaud's phenomenon can be primary or secondary, if caused by an underlying disease.

Diagnosis can be made using clinical history, physical observation, laboratorial and imaging studies.

Treatment includes patient education, eviction of stimulators and treatment of underlying disease with pharmacological therapy, which includes calcium antagonists, α -blockers, nitrates, prostaglandins, selective serotonin receptor antagonists (ketanserin), selective serotonin re-uptake inhibitors (fluoxetine), endothelin receptors antagonists, angiotensin-converting enzyme, pentoxifylin and acetylsalicylic acid.

Key-Words: Raynaud's Phenomenon; Digital Ischemia; Capillaroscopy; Calcium Channel Blockers; Prostaglandins.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Ana Rita Cravo*, Ana Cordeiro*,
Viviana Tavares**, J. Canas da Silva***

Introdução

O fenómeno de Raynaud (FR) foi descrito pela primeira vez em 1862 por Maurice Raynaud e resulta de isquémia digital episódica, após exposição ao frio ou após *stress* emocional. A sua duração varia entre alguns minutos a horas e pode atingir os dedos das mãos e dos pés, nariz e mesmo o pavilhão auricular. A área atingida passa por uma variação trifásica da coloração, nomeadamente de branca (palidez) para arroxeadada (cianose) e posteriormente vermelha (rubor da reperfusão).

Tem uma prevalência de 3 a 4% na maioria dos ensaios, podendo ser mais elevada (até 30%). *Ora-tio* mulher:homem varia entre 4:1 a 9:1.¹ É comum nos países onde as baixas temperaturas são frequentes.

O FR pode ser classificado como primário ou idiopático, também designado como doença de Raynaud, ou secundário. As causas de FR secundário são múltiplas e, de entre as mais frequentes, encontram-se as doenças do tecido conjuntivo, a síndrome do canal cárpico, os traumatismos e os fármacos (Quadro I).

Patogénese

O FR resulta do vasospasmo das artérias digitais e arteríolas cutâneas, constituindo uma resposta vascular exagerada a temperaturas baixas ou a *stress* emocional. Os principais determinantes da reactividade vascular são os sinais neuronais, através das fibras simpáticas, parassimpáticas e sensitivo-motoras, o próprio endotélio, hormonas circulantes como a epinefrina e mediadores como o óxido nítrico e a endotelina-1.²

No fenómeno de Raynaud primário as evidências sugerem que o defeito consiste num aumento das respostas alfa 2 adrenérgicas ao nível dos vasos cutâneos digitais. O mecanismo responsável pelo aumento da sensibilidade ao frio dos receptores alfa 2 vasculares ainda não está esclarecido. Possivelmente resulta de um aumento da expressão ou sensibilidade destes receptores e diminuição da expressão dos receptores alfa 1, alterando o equilíbrio a favor da sensibilização dos receptores alfa 2 pelo frio. Pensa-se que também possa existir uma alteração do padrão de expressão dos subtipos dos receptores alfa 1 e 2, que modifica a sua resposta ao frio, mas sem modificar a resposta à temperatura normal.

A alteração da expressão dos receptores alfa, pode também condicionar o aumento verificado na produção da endotelina-1, a diminuição da inervação sensorial e a alteração da função dilatadora do endotélio.

Em termos genéticos foram identificados 5 *loci* nos cromossomas X, 6, 7, 9, e 17, que podem estar ligados à doença de Raynaud.⁴

No FR secundário o defeito depende da agressão que altera a fisiologia normal das artérias cutâneas, nomeadamente das digitais. Na esclerose sistémica ocorrem alterações a nível microvascular com fibrose da íntima e disfunção endotelial. Na ausência de disfunção endotelial estas alterações podem ser explicadas por um aumento selectivo dos receptores alfa 2 adrenérgicos nas arteríolas da pele esclerodérmica. Foram ainda demonstrados aumento da timidina das células endoteliais aumento dos níveis circulantes de endotelina-1, redução da actividade do óxido nítrico e aumento da expressão dos receptores da endotelina na microvasculatura.^{5,6}

O péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um vasodilatador potente que pode estar envolvido na regulação da circulação periférica e na sua resposta ao frio. Existem evidências de que no FR o CGRP, nos nervos perivasculares cutâneos digitais está diminuído, o que indica que esta subs-

*Interna Internato Complementar Reumatologia

**Assistente Graduada de Serviço de Reumatologia

***Director do Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

tância poderá ser benéfica nos doentes com FR.⁷

Classificação

A classificação do fenómeno de Raynaud é baseada na sua etiologia e classicamente dividido em primário ou secundário, se existir uma patologia subjacente. No Quadro I estão representadas as principais causas de FR, que seguidamente se abordam de forma resumida.

Doença de Raynaud

A doença de Raynaud (DR) é mais frequente nas

mulheres jovens e surge geralmente entre os 15 e os 30 anos.^{1,2,8}

Nesta situação ocorre vasospasmo das artérias e arteríolas sem existir anomalia estrutural subjacente identificada, desconhecendo-se portanto o seu mecanismo de acção, mas, provavelmente, existe um aumento da resposta α -adrenérgica nos dedos e vasos cutâneos.

Em 1932, Allen e Brown determinaram **alguns critérios para o diagnóstico da DR^{1,2} que incluem o aparecimento de sintomas após exposição ao frio ou stress, envolvimento bilateral das mãos, existência de pulsos palpáveis normais, ausência de doença de base, capilaroscopia normal e pre-**

Quadro I. Classificação do Fenómeno de Raynaud^{8,9}

Primário ou Idiopático	Doença de Raynaud	
	Doenças difusas do tecido conjuntivo	Esclerose sistémica Doença mista do tecido conjuntivo Lúpus eritematoso sistémico Artrite reumatóide Dermatomiosite Polimiosite
Secundário	Doença oclusiva arterial	Aterosclerose das extremidades Tromboangeíte obliterante Oclusão arterial aguda Síndrome do estreito superior do tórax (ou do desfiladeiro torácico) Hipertensão pulmonar
		Discopatia Siringomielia Tumores da medula espinhal Acidente vascular cerebral Poliomielite Síndrome do canal cárpico
	Doenças neurológicas	Crioglobulinas Crioglobulinémia Doença mieloproliferativa Macroglobulinémia de Waldenström
		Vibração Choque eléctrico Frio
		Derivados da ergotamina Metisergide β Bloqueantes Bleomicina Vinblastina Cisplatina Anticoncepcionais orais
	Causas hemorreológicas	
	Traumatismo	
	Fármacos	

sença dos sintomas durante pelo menos dois anos sem surgir causa subjacente.

Fenómeno de Raynaud Secundário

A existência de uma **causa secundária para o FR é sugerida pela presença de vários factores, como:**

- **Idade de início acima dos 30 anos;**
- **Episódios intensos, dolorosos, assimétricos, associados a lesões isquémicas;**
- **Características clínicas sugestivas de doença difusa do tecido conjuntivo;**
- **Presença de autoanticorpos específicos;**
- **Evidência de doença microvascular na microscopia dos capilares do leito ungueal.**

Noventa a 95% dos doentes com esclerose sistémica apresentam fenómeno de Raynaud,² que é geralmente mais grave na forma limitada, podendo existir esclerodactilia associada, lesões de necrose, úlceras digitais e gangrena. Pode também existir FR a nível visceral ou sistémico, com vasospasmo de alguns órgãos internos, sendo um exemplo o vasospasmo cardíaco. Na capilaroscopia observam-se anomalias nos capilares, que caracteristicamente se apresentam dilatados, de forma irregular e com áreas avasculares. Histologicamente estas anomalias traduzem-se por hipertrofia da íntima, trombose de pequenas artérias e fibrose da adventícia.

O fenómeno de Raynaud ocorre em cerca de 10 a 35% dos doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) e na maioria dos casos tem características benignas, uma vez que geralmente ocorre sem necrose dos tecidos.² Na capilaroscopia pode observar-se um aumento da tortuosidade dos capilares.

Cerca de 17% dos doentes com artrite reumatóide apresentam Raynaud.² Nos doentes com vasculite sistémica há oclusão inflamatória dos vasos envolvidos que pode originar isquémia digital grave e gangrena.

O fenómeno de Raynaud é também uma manifestação clínica frequente da Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Síndrome de Sjögren e Polimiosite/Dermatomiosite.²

O espasmo arterial pode ocorrer noutras situações para além das doenças auto-imunes particularmente na doença oclusiva arterial onde existem vasos estenosados, podendo ocorrer trombose ou oclusão embólica das artérias dos dedos. Estas estenoses resultam de aterosclerose ou, por exemplo, de tromboangeíte obliterante (doença de Buerger).² A doença de Buerger é uma doença inflama-

tória segmentar, não aterosclerótica, que afecta artérias de médio e pequeno calibre, veias e nervos dos membros superiores e inferiores.

Situações em que existe compressão de estruturas nervosas também estão associadas ao aparecimento de Raynaud, como a síndrome do estreito superior do tórax (ou do desfiladeiro torácico (por exemplo, presença de costela cervical) ou a síndrome do canal cárpico.

Nas situações de hiper viscosidade sanguínea, como a crioglobulinémia, a doença de aglutininas frias, a policitémia *vera*, o mieloma múltiplo e a macroglobulinémia de Waldenström, pode surgir fenómeno de Raynaud. A crioglobulinémia está associada na maioria dos casos a infecção pelo vírus da hepatite C ou eventualmente da hepatite B. A doença de aglutininas frias pode estar associada a infecção por *Mycoplasma*.

A exposição a traumatismo repetitivo dos dedos origina uma estimulação crónica com activação do sistema simpático, com consequente aparecimento de FR. Surge frequentemente em trabalhadores que usam martelos pneumáticos ou seral eléctrica, nas dactilógrafas e nos pianistas.

Fármacos como os alcalóides de ergotamina, que têm acção vasoconstrictora directa sobre o vaso sanguíneo, o metisergide que provoca fibrose da íntima, o cloreto de vinil e a bleomicina que originam uma doença esclerodermia-like, originam o aparecimento de FR. Outros fármacos como β -bloqueantes, simpaticomiméticos, ciclosporina, interferão- α , vinblastina, cisplatina e anticoncepcionais orais, foram igualmente implicados no desenvolvimento do fenómeno de Raynaud. O consumo de cocaína também pode desencadear FR.

O fenómeno de Raynaud pode ainda surgir em situações como neoplasias (pulmão, leucemia), hipotireoidismo e feocromocitoma.

Diagnóstico

O diagnóstico é efectuado através da história clínica e exame objectivo, complementados por alguns estudos laboratoriais e imagiológicos.

Na história clínica encontra-se a tríade sequencial e característica: palidez digital, cianose e rubor. Devem ser pesquisados os eventuais factores desencadeantes, sendo os mais frequentes a exposição ao frio, a fármacos ou a traumatismos de repetição. O doente pode igualmente referir dor e parestesias, ou outros sintomas, como por exemplo

Quadro 2. Avaliação Laboratorial no FR^{1,2,8}

Avaliação laboratorial	Hemograma
	Velocidade de sedimentação
	Anticorpos antinucleares
	Factor reumatóide
	Anticorpo anticentrómero, anti-Scl-70
	Proteína C, S e antitrombina III, crioaglutininas
	Função renal, tiróideia, hepática
	Urina II

tumefacção articular, lesões cutâneas, mialgias, dor óssea, queixas de xerofthalmia ou xerostomia.

A presença de fenómeno de Raynaud no sexo masculino e acima dos 40 anos de idade sugere FR secundário.

Pode ser possível ou não prescindir o FR. Em caso afirmativo deve-se observar se o envolvimento é simétrico ou assimétrico e confirmar a existência de pulsos periféricos palpáveis. Deve ainda ser pesquisada a presença de telangiectasias, *puffy hands*, esclerodactilia, artrite, alterações tróficas da pele, úlceras e gangrena.

Os exames complementares de diagnóstico destinam-se a ajudar a diferenciar o FR secundário do primário e devem incluir alguns exames laboratoriais específicos, para as doenças às quais o fenómeno de Raynaud se associa (Quadro II).

Outros exames complementares que permitirão diferenciar entre fenómeno de Raynaud primário e secundário são a capilarescopia, a telerradiografia de tórax, o ecocardiograma transtorácico e o *Eco-doppler* arterial e venoso. No caso de existir uma fonte embólica proximal ou ser necessária reconstrução microcirúrgica deverá ser realizada arteriografia ou angio-ressonância.²

Diagnóstico Diferencial

Deve ser feito o diagnóstico diferencial do FR com a acrocianose e o *livedo reticularis*.^{1,2}

A acrocianose traduz-se por cianose contínua que agrava com temperaturas baixas ou com o stress emocional, atingindo as mãos e os pés. É uma entidade benigna e idiopática.

O *livedo reticularis* apresenta-se como uma coloração persistente da pele das extremidades em rede, azulada ou arroxeada. Pode ser benigno ou

secundário a vasculite, LES ou Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos.^{1,2}

Tratamento

O tratamento do FR passa por duas vertentes: a educação do doente com a evicção de estímulos desencadeantes e o tratamento da causa subjacente com eventual recurso a terapêutica farmacológica.

Em relação à educação do doente, esta inclui informação acerca das formas de evitar o desencadeamento do FR, nomeadamente evitar temperaturas baixas, usando roupa quente como luvas, gorros/chapéus, evitar situações de stress, traumatismos de repetição, tabagismo e fármacos como β -bloqueantes, anticoncepcionais orais e ergotamina.

Tratando-se de uma situação dolorosa deverá ser efectuada analgesia adequada e no caso de surgirem infecções, deverá ser iniciada antibiótoterapia.

No tratamento farmacológico dos vasospasmos podem ser utilizados bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- α , nitratos, prostaglandinas, antagonistas selectivos do receptor da serotonina (ketanserina), inibidores selectivos da recaptção da serotonina (fluoxetina), antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros fármacos como a pentoxifilina e o ácido acetilsalicílico.

Os fármacos de primeira escolha são os antagonistas dos canais de cálcio (Quadro III). A nifedipina, o diltiazem ou a amlodipina são os mais utilizados.

Uma revisão sistemática, realizada em 2001, de ensaios clínicos, que incluíram doentes com esclerose sistémica, com FR, demonstrou que os bloqueadores dos canais de cálcio são moderadamente eficazes, reduzindo a frequência e a gravidade dos ataques de FR. Num ensaio clínico, que incluiu 313 indivíduos, com FR primário, aleatorizados para nifedipina *retard*, placebo ou terapia de *biofeedback*, verificou-se que os indivíduos tratados com nifedipina tiveram um 66% de redução do número de ataques ($p < 0,001$). Neste ensaio apenas 15% dos doentes suspenderam a terapêutica por efeitos adversos.³

Para minimizar os efeitos secundários associados às dihidropiridinas, como cefaleias, *flush* malar, edemas e aumento do refluxo gastroesofágico há uma preferência pelas formulações *retard* de

Quadro 3. Bloqueadores dos Canais de Cálcio^{1,2,3,11}

Bloqueador dos Canais de Cálcio	Dose
Nifedipina	10 mg, 3×/dia, <i>per os</i>
Nifedipina de libertação lenta	30 a 60 mg /dia, <i>per os</i>
Diltiazem	120 mg/dia ou 60 mg, 2 ou 3×/dia, <i>per os</i>
Amlodipina	5–10 mg/dia, <i>per os</i>

nifedipina ou amlodipina (quando disponíveis). Quando a nifedipina e a amlodipina são ineficazes na sua dose máxima, deve ser experimentado outro bloqueador dos canais de cálcio, já que as respostas individuais podem variar.

Os agentes simpaticolíticos podem ser úteis no tratamento do FR agudo, mas o seu efeito não é mantido e frequentemente têm efeitos secundários intoleráveis. Não existe evidência de que o seu uso forneça alguma vantagem em relação aos bloqueadores de canais de cálcio. Os bloqueadores α como a prazosina, benéfica na DR, pode ser usada na dose de 1 a 2 mg, três vezes por dia, *per os*. Existe pouca evidência a suportar o uso da fenoxibenzamina. Não devem ser esquecidos os possíveis efeitos secundários destes fármacos como as palpitações e a síncope.

Os vasodilatadores directos como a nitroglicerina, o nitroprussiato de sódio, a hidralazina e os agentes tópicos como o óxido-nítrico, o hexil-nicotinato ou etil-nicotinato, têm sido usados no tratamento de FR. O uso destes fármacos isolados não está recomendado, mas podem ser utilizados em combinação com os bloqueadores dos canais de cálcio ou quando os doentes não respondem adequadamente aos bloqueadores dos canais de cálcio.

As prostaglandinas actuam como vasodilatadores e inibidores da agregação plaquetária. Em vários ensaios foi avaliada a eficácia do tratamento do FR grave e refractário e das úlceras isquémicas digitais com preparações de prostaglandina E1 (alprostadil), epoprostenol (PGI₂) e iloprost (análogo da PGI₂).

O iloprost é um análogo estável da prostaciclina e deve ser administrado em infusão endovenosa, na dose de 0.5 a 2 ng/Kg/minuto, ao longo de 6 horas durante cinco dias.² Tem como efeitos promover a cicatrização das úlceras e pode mesmo reduzir a frequência e a gravidade das crises,

durante 2 a 4 semanas. Posteriormente pode ser efectuada uma administração mensal de um dia, com o intuito de prolongar o efeito do fármaco. Este fármaco deve ser evitado na gravidez, na doença coronária, nos acidentes vasculares cerebrais e se coexistem alterações da coagulação. Efeitos secundários como cefaleias, náuseas, dor torácica e mandibular podem surgir. Num ensaio clínico controlado, que incluiu 131 doentes com FR secundário a esclerose sistémica, verificou-se uma diminuição no número médio de ataques de 39% e a gravidade do FR diminuiu 35%, no grupo de doentes tratados com iloprost, comparados com 22% e 20% respectivamente, no grupo a receber placebo.¹² Num outro ensaio clínico, aleatorizado e controlado, verificou-se que o iloprost e a nifedipina são igualmente eficazes.¹³ Num ensaio clínico não controlado, que incluiu 30 doentes com esclerose sistémica, verificou-se cicatrização das úlceras digitais e diminuição subjectiva do FR com administração de iloprost endovenoso, em dose de manutenção, cada três semanas, ao longo de três anos.¹⁴ Num ensaio clínico aleatorizado e controlado, sobre os efeitos a longo prazo do iloprost na esclerose sistémica com FR, verificou-se que a infusão endovenosa de iloprost permite controlar a doença vasospástica e que pode actuar como agente modificador de doença, uma vez que parece melhorar o curso da doença.¹⁵ Num ensaio clínico multicêntrico, controlado, um total de 103 doentes com FR secundário a esclerose sistémica, receberam placebo, 50 μ g de iloprost oral ou 100 μ g de iloprost oral. Verificou-se melhoria significativa na duração e gravidade dos episódios de FR, nos grupos a fazer iloprost e que o iloprost oral parece ser eficaz com ambas as doses.¹⁶ No entanto, num outro ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, que incluiu 308 doentes que receberam placebo ou iloprost 50 μ g oral duas vezes por dia, durante duas semanas, verificou-se que o iloprost na dose referida não é melhor que o placebo para o tratamento do FR secundário a esclerodermia.¹⁷ Em outros ensaios clínicos verificou-se que o iloprost endovenoso é útil no tratamento das úlceras digitais na esclerose sistémica.^{14,18,19,20}

Relativamente ao epoprostenol, outros ensaios clínicos publicados revelaram que este é eficaz no FR secundário a esclerose sistémica, podendo ser também usado na hipertensão pulmonar primária em infusão contínua.^{21,22} Tem a desvantagem de ter que ser administrado por via endovenosa, em in-

fusão contínua com catéter central, apresentando maiores riscos de infecção e instabilidade hemodinâmica.

A prostaglandina E1 ou alprostadil também pode ser usada mas é menos eficaz, apesar de bem tolerada, sendo igualmente necessária uma via central para a sua administração. Num ensaio clínico controlado com placebo, que incluiu 12 doentes, verificou-se que apenas nos doentes que receberam a infusão de alprostadil 60 µg em 250cc de soro fisiológico, o fluxo sanguíneo (medido digitalmente por teletermografia) estava aumentado, concluindo que o alprostadil é eficaz no tratamento do FR na esclerose sistémica.²³

Existe um maior número de ensaios clínicos utilizando o iloprost, parecendo ser esta a prostaglandina com melhores resultados e menores efeitos adversos.

Agentes que causam vasodilatação indirectamente parecem ser úteis nos doentes com FR, mas não existem evidências de que sejam melhores que os bloqueadores dos canais de cálcio. São necessários mais ensaios clínicos para definir o seu papel exacto.

Mais recentemente têm sido usados com sucesso os antagonistas dos receptores da endotelina, como o bosentan, que tem a vantagem de ser administrado diariamente por via oral com bons resultados na cicatrização de úlceras digitais e diminuição da sua recorrência.²⁴ Um ensaio clínico aleatorizado e controlado, em dupla ocultação, com doentes com esclerose sistémica reportou a redução de novas úlceras digitais comparando com o placebo, nos doentes tratados com bosentan.²⁵ No entanto são necessários mais ensaios clínicos para determinar se o bosentan é útil no tratamento do FR secundário.

A ketanserina, um antagonista selectivo dos receptores da serotonina no músculo liso vascular e nas plaquetas, é eficaz na doença de Raynaud e no FR secundário da doença mista do tecido conjuntivo.^{1,2} Melhora a perfusão digital arterial administrado por via oral ou endovenosa em doentes com esclerose sistémica.²⁶ Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, em dupla ocultação, 222 doentes receberam ketanserina ou placebo, durante 3 meses, tendo-se verificado uma redução significativa dos episódios de FR (34% nos doentes a fazer ketanserina contra 18% nos doentes a fazer placebo).²⁷ No entanto, este fármaco não está disponível em Portugal.

A fluoxetina também está descrita, na dose de

20 mg/dia, como terapêutica para o FR. Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, que incluiu 53 doentes (26 doentes com DR e 27 doentes com FR secundário) que receberam 6 semanas de tratamento com fluoxetina 20mg/dia ou nifedipina 40 mg/dia, concluiu-se que a fluoxetina é bem tolerada e parece ser eficaz na redução da gravidade e frequência dos ataques de FR, principalmente nas mulheres e nos doentes com doença de Raynaud.²⁸

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina aumentam as quininas, melhorando o fluxo sanguíneo local no FR. Num ensaio clínico controlado com placebo que incluiu doentes com DR e esclerose sistémica e que iniciaram terapêutica com losartan, verificou-se redução na gravidade e frequência de ataques de FR.²⁹ Num outro ensaio não controlado, o captopril demonstrou melhoria nos doentes com DR; no entanto, não se verificaram melhorias nos doentes com esclerose sistémica.³⁰

Actualmente existe evidência de que a administração de CGRP por via endovenosa origina dilatação da vasculatura cutânea digital comprometida no FR grave.⁷ Num ensaio clínico, aleatorizado e controlado, que incluiu 10 doentes com FR grave, o CGRP administrado por via endovenosa melhorou o fluxo sanguíneo digital (diferença significativa), a temperatura cutânea e o reaquecimento das mãos quando comparado com o placebo. Verificou-se cicatrização das úlceras cutâneas em 4 dos 5 doentes.⁷

O sildenafil e outros inibidores das fosfodiesterases estão a ser utilizados para melhorar a circulação periférica e pulmonar. No entanto não existem ensaios clínicos formais para o tratamento de FR.

A simpatectomia digital é uma opção *digit saving*, para a isquémia digital grave que não responde a outras terapêuticas. Pode ser realizada simpatectomia cervical ou simpatectomia digital localizada. No entanto existem poucos ensaios e os que existem não permitem tirar conclusões acerca dos benefícios desta técnica no FR.

Consoante a doença de base deverá ser iniciada terapêutica adequada, como corticoterapia ou imunossupressão, anticoagulação, cirurgia vascular ou revascularização microcirúrgica.

Não existem normas para o tratamento de doentes com FR.³¹ No entanto o seguinte esquema pode ser tido como orientação para o tratamento do FR.

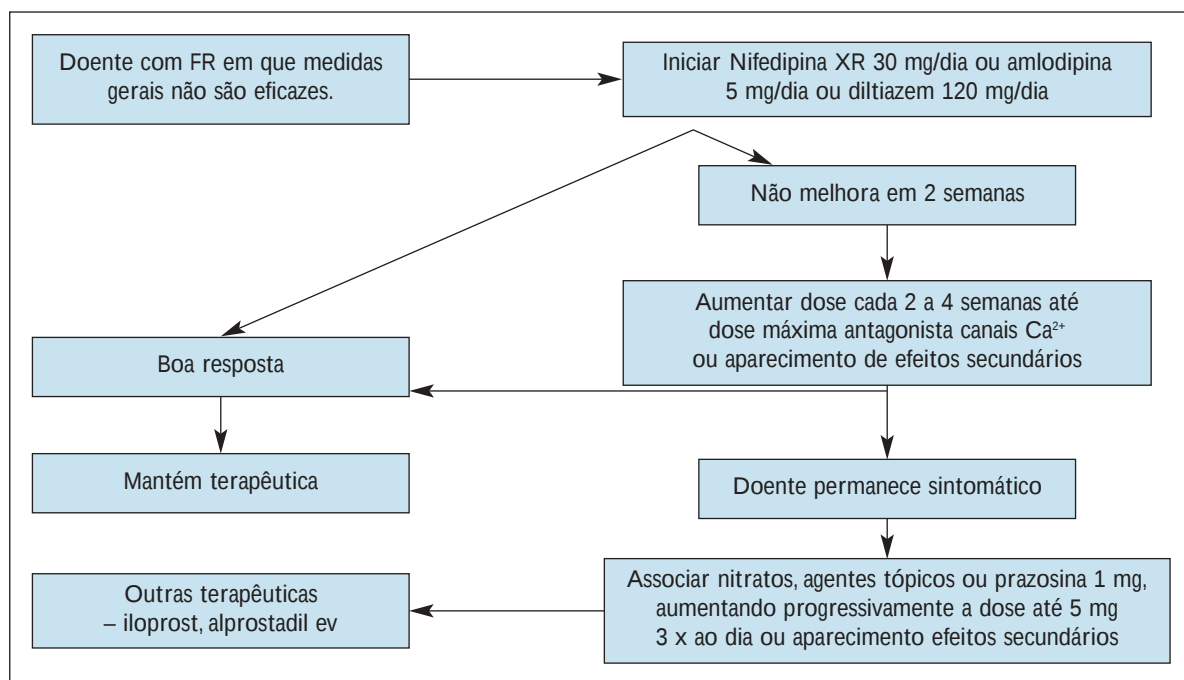


Figura 1. Esquema terapêutico do FR (adaptado de 29)

Perante uma crise de isquémia aguda o doente deve ficar em repouso num ambiente hospitalar e deve ser controlada a dor através de analgesia eficaz. No caso de o doente ainda não estar medicado com vasodiladores, devem ser iniciados bloqueadores dos canais de cálcio. Nos casos em que a administração de vasodiladores por via oral ou tópica não é suficiente para controlar os sintomas, devem ser administradas prostaglandinas por via endovenosa. Deve ainda ser iniciada antiagregação com aspirina, devendo ser considerada anticoagulação com heparina durante a crise aguda, especialmente se estivermos na presença da síndrome dos anticorpos antifosfolípidos.^{1,31}

Um doente com FR deve ser referenciado à consulta de Reumatologia se existir evidência de ser secundário a doença reumática e nos casos que não respondem à vasodilatação por via oral ou tópica.

Prognóstico

O prognóstico do fenómeno de Raynaud primário é favorável, mas no caso do secundário depende do prognóstico da doença subjacente. Nalguns casos, com obstrução grave e fixa, poderá ser necessária a amputação da extremidade envolvida.

Conclusão

O fenómeno de Raynaud é uma situação que deve ser prontamente reconhecida pelo prejuízo que o atraso do diagnóstico pode causar e pelo facto de poder estar associado a outras doenças potencialmente tratáveis. Geralmente os doentes fornecem uma boa descrição da variação trifásica da coloração das extremidades envolvidas, mas é preciso ter em atenção que poderá haver casos de Raynaud incompleto (duas fases).

Todo o doente que apresente FR deve ser investigado no sentido de se avaliar uma possível causa secundária. Doentes com FR de longa evolução e que não apresentam sinais ou sintomas de causa secundária, com capilaroscopia normal, não necessitam de realizar testes mais especializados.

A presença de úlceras digitais implica necessidade de iniciar terapêutica vasodilatadora sendo os antagonistas dos canais de cálcio os fármacos de primeira escolha. Se existir uma causa secundária, deverá ser iniciada terapêutica dirigida. Na presença de isquémia digital aguda deve ser iniciada precocemente terapêutica vasodilatadora e antiagregação, em meio hospitalar. Nos casos refractários pode ser iniciada terapêutica com um análogo da prostaciclina.

Bibliografia

1. Cohen MD Raynaud's Phenomenon. In Rheumatology Secrets. 2nd Edition. Edited by Serteling G. West. Philadelphia: Hanley & Beltus. 2002; 521-527
2. Paget SA, Gibofsky A, Beary III JF. Manual of Rheumatology and Outpatient orthopedic disorders – Diagnosis and therapy. Fourth Edition. Lippincott Williams – Wilkins. 2000; 82-87
3. Zamora MR; O'Brien RF; Rutherford RB; Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990. 336 (8724):1144-7.
4. Susol E; MacGregor AJ; Barrett JH et al A two-stage , genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2000. 43(7):1641-6.
5. Knock GA; Terenghi G; Bunker CB et al. Characterization of endothelin-binding sites in human skin and their regulation in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1993.101 (1):73-8.
6. Vancheeswaran R; Azam A; Black C; Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol* 1994. 21(7):1268-76.
7. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ et al. Calcitonin Gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's Phenomenon. *Lancet* 1993; 342 (8863): 80-3
8. Steen VD. Raynaud's Phenomenon. In Rheumatology. Volume 3, second Edition. Edited by John H. Klippel, Paul A. Dieppe. London: Mosby. 2000; 7.12.1 -3p
9. In Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. Edited by Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. London: Mc Graw Hill Book Co, 2001.
10. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160:1101..
11. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-08
12. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994 ; 120: 199-206.
13. Rademaker, M, Cooke, ED, Almond, NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: A double blind randomized study. *BMJ* 1989; 298:561.
14. Bettoni, L, Geri, A, Airo, P, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol* 2002; 21:244.
15. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):503-8.
16. Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, dose comparison study. *Br J Rheumatol* 1998 Sep; 37(9):952-60.
17. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(4): 670-7
18. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19(9): 1407-14
19. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic digital ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in Systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (3): 236-8
20. Cordioli E, Virgilio S, Ghirardi R, Martinelli M. Effects of long term iloprost therapy on Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Minerva Med* 1992 Nov;83 (11):739-44.
21. Badesch, DB, Tapson, VF, McGoon, MD, et al, Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425.
22. Fink AN, Frisman WH, Azizad M, Agarwal Y. Use of prostacyclin and its analogues in the treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis* 1999; 1(1):29-40.
23. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47(5): 137-43.
24. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): 1190-9.
25. Rubin, LJ, Badesch, DB, Barst, RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896.
26. In Textbook of Rheumatology, 2th ed. Edited by Kelly, Harris, Ruddy, Sledge. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001
27. Coffman, JD, Clement, DL, Creager, MA, et al. International study of Ketanserin in Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1989; 87:264
28. Coleiro, B, Marshall, SE, Denton, CP, et al. Treatment of Raynaud phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-43.
29. Dziadzio, M, Denton, CP, Smith, R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2646.
30. Tosi, S, Marchesoni, A, Messina, K, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13:37.
31. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. In Treatment of the Rheumatic Diseases, 2nd ed. Edited by Weisman, Weinblatt and Louie. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001: 382-9

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY
OF SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS IN PORTUGAL,
1970-2001

Tracy Moriarty
Maureen O'Sullivan
J. Gerard Wall

University of Limerick,
Plassey Technology Park,
Limerick, Ireland

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a multi-system autoimmune disease with highly variable symptoms. The purpose of this work was to carry out an analysis of SLE in Portugal, concentrating on such factors as clinical presentation, diagnosis information, lupus awareness and supports available to patients. Questionnaires developed by the European Lupus Erythematosus Federation were distributed to members of the Portuguese Lupus Support Group (Associação de Doentes com Lúpus) and the results from the 941 returned forms were analysed in our group.

The Portuguese patient cohort displayed a characteristic female:male ratio of 11:1 and standard evidence of genetic involvement in the development of SLE. Amongst the broad range of symptoms reported, the most common were joint and muscle pains and skin problems of various kinds, which are also characteristic of SLE patient groups. Analysis of the length of time taken for diagnosis revealed that it remained relatively unchanged over the 1970-2001 study period. However, there was a sudden increase in lupus awareness in the mid-1990s, which coincided with a major lupus awareness campaign carried out by the Support Group.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus; Diagnosis; Epidemiology.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença sistémica autoimune com sintomas muito variáveis. O objectivo deste trabalho foi o de efectuar uma análise do LES em Portugal, concentrando-se em factores como a apresentação clínica, a informação sobre o diagnóstico, conhecimento sobre a doença e apoios disponíveis para os doentes. Foram distribuídos questionários desenvolvidos pela Federação Europeia de LES aos membros da Associação Portuguesa de Doentes com Lúpus e os resultados de 941 formulários preenchidos foram analisados pelo nosso grupo.

A amostra de doentes Portugueses analisada apresentava uma típica relação sexo feminino:masculino de 11:1 e uma evidência de envolvimento genético no desenvolvimento do LES. Entre os sintomas relatados, os mais comuns foram dores articulares e musculares e problemas cutâneos de vários tipos, que são também característicos dos doentes com LES. A análise do tempo necessário para estabelecer o diagnóstico revelou que este manteve-se relativamente inalterado ao longo do período de estudo (1970-2001). No entanto, ocorreu um súbito aumento no conhecimento sobre a doença no meio da década de 1990, que coincidiu com uma importante campanha de informação desenvolvida pela Associação de Doentes com Lúpus.

Palavras Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Diagnóstico; Epidemiologia.

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PORTUGAL, 1970-2001

Tracy Moriarty*, Maureen O'Sullivan**, J. Gerard Wall***

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with a female dominance. The ratio of women to men with the disease is 8-10:1 among the general adult population and 5-7:1 among the elderly. It is generally considered a disease of fertile women, between the ages of 20-40 years¹. In the United States at least 131,000 individuals have been afflicted with the disease and in excess of 1,000,000 people worldwide. Various reports have also indicated that the incidence of SLE has increased significantly over the past four decades, *e.g.* from an incidence of 1.15 per 100,000 in 1950-79 to 5.56 per 100,000 in 1980-92². Studies in the U.K report a prevalence of 20-30 per 100,000 which mean that approximately one person in 3,500-5,000 has lupus (UK Lupus Group)³. SLE also shows a marked variation in frequency between different racial groups, however, with the disease considerably more prevalent in African Americans, Latin Americans, Native Americans and Chinese than in Caucasians or Hispanics⁴⁻⁶.

There has been a reduction in the case fatality rate over the past number of decades: the 10-year survival rate is 75-85% with more than 90% of patients surviving more than 5 years⁷. However, studies in countries with poorer access to medical care can still show 10-year survival rates as low as 60-70%⁸. The improvement in life expectancy in developed countries has been variously attributed to improved treatment regimes and to greater lupus awareness and the wider range of tests available, allowing the early detection of milder forms of the disease⁷.

The objective of this work was to carry out a

study of SLE patients in Portugal, concentrating on such factors as clinical presentation, diagnosis delay, and lupus awareness and supports available to patients.

In 1991 the European Lupus Erythematosus Federation (ELEF) conducted a Europe-wide survey on Lupus. The present work was based on the questionnaire developed by the ELEF for its 1991 study and was carried out at the University of Limerick, Ireland out as a collaborative project involving the Portuguese Association of Patients with Lupus (Associação de Doentes com Lúpus). It follows from a similar study carried out in the Republic of Ireland in 1997-9 in association with the Irish Lupus Support Group^{9,10}.

Material and Methods

Study design

The ELEF was formed in 1989 and currently has 16 member organisations, including the Portuguese Association of Patients with Lupus, in 15 member countries. The aims of ELEF are to collect information on all aspects of lupus and thereby assist in improving the knowledge of the disease for lupus patients, and members of the health, welfare and medical professions; to promote awareness of the disease and to assist in the establishment of groups in European countries where they do not exist; to gain representation on any European or International body whose interests could be of benefit to members of ELEF; and to encourage and undertake surveys and research projects related to the disease and to publish useful results of any such survey. Since its inception in 1992, the Portuguese support group has provided free psychological counselling, free accommodation in Lisbon and in Oporto for patients travelling for medical care and a national toll free telephone number for information about lupus and patients' legal rights. It also provides socio-economic support to patients in

*BSc, Department of Chemical and Environmental Sciences

** BSc PhD, Department of Chemical and Environmental Sciences

***BSc PhD, Department of Chemical and Environmental Sciences and Materials and Surface Science Institute, University of Limerick, Plassey Technology Park, Limerick, Ireland

need and has gained exemptions for lupus patients from paying for medication and hospital assistance. Furthermore, a biannual meeting of lupus patients, family members and healthcare workers is organised to provide information and support while radio and television interviews, newspaper and magazine articles, and occasional art exhibitions, marathons, seminars and other events are organised throughout the country to raise awareness of the condition.

Questionnaires developed by ELEF were distributed to all patients upon joining the Portuguese Lupus Support Group and were returned either by post or to the Support Group offices in Lisbon, Oporto, Alentejo and Azores, on an ongoing basis from 1993-2001. Because identification of respondents was not recorded, it was not possible to determine the prevalence of the disease or to conduct interviews or consult patient records in order to determine whether the sample cohort was representative of the entire disease population. The 941 questionnaires that had been completed and returned by the beginning of this analysis (May 2001) were passed to the group at the University of Limerick for data analysis. Data analysis was carried out using Microsoft Excel statistics software and Minitab 13 for Windows. The Student's *t* test was used for statistical evaluation of differences of mean values, with *P* values of 0.05 or less considered significant.

Questionnaires

A copy of the questionnaire is provided in Appendix 1. It consists of eight main sections:

Section 1: General Information

This section gathered general information on the respondent's age, gender, marital status and number of siblings it also asked whether female patients had been advised against having (further) children.

Section 2: Family History

This group of questions investigated the patient's family history and determined whether any of the patient's immediate family had lupus.

Section 3: Medical History

Respondents were asked whether they had ever experienced a range of common lupus symptoms. They were also asked when they had experienced their first lupus symptom(s) and when they were

diagnosed as having lupus.

Section 4: Social History

This section dealt with the psychological effects lupus can have on patients and the difficulties patients can have in explaining their disease to others.

Section 5: Employment

The occupations of respondents were identified; respondents were also asked whether their disease had affected their employment.

Section 6: Lupus Awareness

Here the patient's awareness of lupus prior to his/her own diagnosis was examined, as well as the various mechanisms that might be used to increase lupus awareness.

Section 7: Diet

Respondents were asked about their diets and whether they found any particular foods beneficial to their condition.

Section 8: Diagnosis

This section determined which medical professionals had diagnosed the respondent's lupus.

Results and discussion

Section 1: General Information

In total, 941 patients responded to the survey, of whom 848 were female and 80 male (13 respondents did not specify their gender). This corresponds to a female to male ratio of just less than 11:1, which is in agreement with results from other countries: in general, the F:M ratio is estimated at 8-10:1 in SLE, though this ratio decreases at lower and higher ages (ratios were 8:1, 13:1, 11:1 and 5:1 in age groups 15-24, 25-39, 40-59 and over 60 years, respectively, in this work).

As we did not attempt to identify additional SLE patients, other than those who responded to the survey, the overall prevalence of the condition in Portugal cannot be estimated. Similarly, the total number of questionnaires distributed was unknown and, thus, the response rate to the survey was not calculated. Respondents to the survey were primarily of Portuguese origin, as expected: 821 of the 835 respondents (> 98%) who specified their country of origin were from Portugal, while

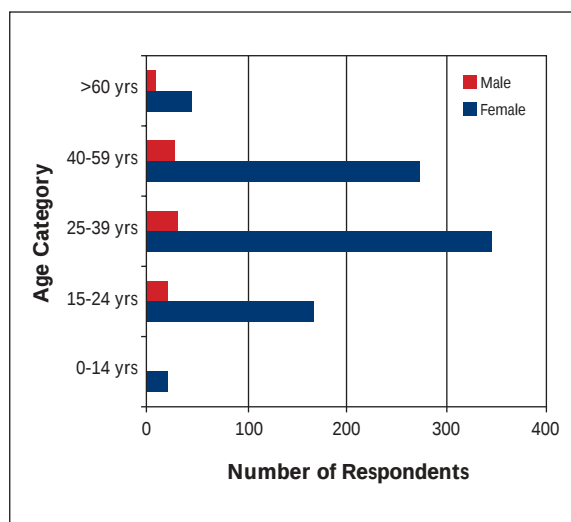


Figure 1. Age distribution of respondents (N=928).

the remainder were from Angola (5 respondents), Mozambique (3), France (2), and Brazil, Holland, Luxembourg or America. Meanwhile, 56% of respondents were married, with 34% single, 7% divorced and 3% widowed.

The age distributions of female and male respondents are shown in Figure 1. In both cases, the highest prevalence of SLE was observed in the 25-39 year age group. This is unsurprising, in women in particular, as SLE occurs most commonly throughout the reproductive years in women. Thus, SLE tends to arise less frequently before puberty and after menopause, which is reflected in the Figure.

The Portuguese and Irish surveys differ in this respect, with the largest age groups affected in the latter being 40-59 years of age in both women (44% of cases) and men (45% of cases). This apparent bias towards older patients in the Irish group compared to other studied populations could be due simply to older patients being more active in the Support Group – through which the survey respondents were identified – though additional work would be necessary to check this.

Section 2: Family History

As SLE is known to have a genetic input, patients were asked whether their parents, siblings or any other relative also suffered from lupus. 3.1% of respondents had at least one relative with lupus and, while this may seem low, it should be remembered that the prevalence of lupus in countries such as

Portugal is typically calculated to be in the region of 20-50 cases per 100,000 individuals. Thus, the prevalence of SLE estimated in family members of SLE patients in this work may be as much as 100-fold higher than the prevalence in the general Portuguese population. As expected based on the female:male ratio outlined above, more female relatives of patients had SLE than males: 0.9% of patients' fathers, 1.7% of mothers, 1.5% of sisters and 0.3% of patients' brothers.

Flares in disease activity in SLE have been associated with increased risks to the mother and foetus during pregnancy, and flares in the disease may also be exacerbated by pregnancy. In the Portuguese population, 27% of female respondents had been advised against having (more) children due to these adverse effects experienced during pregnancy, whereas 51% of respondents had not been advised against having children (and 22% did not answer the question).

Section 3: Medical History

The symptoms associated with SLE are highly diverse. In this study, painful joints, aching muscles and sensitive skin were the three main symptoms affecting both female and male lupus patients.

A number of symptoms were found to be significantly ($P \geq 0.05$) more prominent in females than in males: swollen and painful lymph glands, anaemia and frequent headaches (Table I). Conversely, male lupus patients suffered slightly more than females from various skin rashes.

Diagnosis of SLE is traditionally difficult, due largely to the diversity of symptoms with which different patients present. Therefore, we studied the average length of time taken for diagnosis of Portuguese SLE patients over the period 1970-2001 and compared this to diagnosis delay reported in the scientific literature for other populations (Tables II and III). We defined the length of time taken to diagnose SLE as the time between onset of the disease (based on patients' recollection of their first symptom attributable to SLE) and their diagnosis with SLE. The response to this part of the questionnaire was approximately 60%, and this relatively low response rate was most likely due to difficulties amongst respondents in recalling the precise month of occurrence of sometimes distant events. Due to the fact that respondents were not identified in questionnaires, it was not possible to determine whether the ~60% of respondents who provided the relevant information in this section

Table I. Prevalence of Symptoms in Male and Female Respondents

Symptom	% Females	% Males
Painful joints	83	76
Persistent aching muscles	70	67
Sensitive skin	69	61
Numb fingers and toes	60	50
Hair loss	60	49
Puffiness of the hands and feet	60	42
Skin eruptions	55	54
Frequent headaches	54	25
Rashes after being in the sun	49	52
Persistent dryness and grittiness of the mouth	48	40
Bad reaction to insect bites	41	37
Night sweats	40	39
Recurring flu-like symptoms	40	36
Anaemia	39	22
Persistent dryness and grittiness of the eyes	38	31
Mouth ulcers	33	14
Swollen/Painful lymph glands	32	19
Protein in urine or kidney inflammation	28	17
High blood pressure	26	26
Rashes lasting longer than one month	25	30
Allergies to drugs	23	14
Convulsions, epileptic fits, fainting	15	10

were representative of the entire cohort but an analysis of responders and non-responders revealed no significant differences between the two groups in terms of age or sex (data not shown).

While a progressive decline was originally observed in mean diagnosis times from the pre-1970s to 2001 (the year in which the study was completed), it is clear that many patients whose disease began in 2001 are likely to still not have been diagnosed, whereas there are presumably far fewer such patients still undiagnosed from the 1970s or 1980s (as more time has elapsed in which their disease might have been identified). We therefore attempted to «normalise» the average diagnosis times for all decades to take this bias into account (Table II). Thus, data were analysed after a fixed interval had elapsed at the end of each decade rather than from a single, common time point in order to

eliminate bias and more accurately investigate trends in diagnosis times throughout the study period. Therefore, the period 1970-9 was analysed based on the data available in December 1981, 1980-9 from December 1991, and January 1990-May 1999 from May 2001, when the survey was completed. In this analysis, patients with disease onset prior to 1970 were excluded due to their small numbers, while the normalisation procedure did not allow us to calculate data for patients with onset of SLE in 2000 or 2001. Therefore, diagnosis figures are given for 1970-99 only.

Here, statistical analysis revealed that the decrease in the normalised mean («average») diagnosis time is not significant, while only minor decreases and increases are seen in the percentages of patients diagnosed in less than 3 months and greater than 12 months, respectively, over the same period. Thus, while diagnosis times for SLE appear to have shortened over the past 30 years in Portugal – which, if true, could be attributable to an improved awareness of lupus amongst patients and clinicians and/or to advances in diagnostic tests to identify the disease – the improvement remains so small that rigorous statistical analysis cannot confirm that an improvement has occurred.

The issue of SLE diagnosis times decreasing remains controversial in general, with evidence reported for and against in various populations around the world. A number of these studies are summarised in Table III.

In a direct comparison between Portugal and Ireland (data not shown), the most notable difference between the two populations was observed in the 1970s: in Ireland, the mean diagnosis time for diagnosis was 103 months, compared with 41 months in Portugal. Furthermore, diagnosis took longer than 12 months for 82% of Irish but only 28% of Portuguese patients with disease onset in this decade. By the 1990s, however, diagnosis of the condition was similar in Portugal and Ireland, with, in this case, a statistically significant improvement in diagnosis in Ireland over the investigation period⁹.

Diagnosis times were generally shorter in Portugal than in other studies, which may be related to the age of the patient group surveyed. SLE is often more difficult to recognise in older patients, due to being obscured by other medical complaints. Analysis of the diagnosis data shown in Table III revealed that the Portuguese patient cohort had an average age of 36.2 years, which was

Table II. Detailed Analysis of Diagnosis Times¹¹

Time period (N) ^a	mean ^b	('normalised') ^b	median	Q1, Q2, Q3 ^a	<3 months ^c	>12 months ^c
1970-9 (21)	41.1 ± 15.6	14.3 ± 4.8	10	2, 5.5, 13	38.9	27.8
1980-9 (94)	34.5 ± 5.5	13.3 ± 2.8	5	1, 3, 13	41.6	26.0
1990-9 (395)	10.2 ± 0.8	10.2 ± 0.8	5	2, 5, 12	42.3	23.0

^aabbreviations: N = number of respondents, Q1 = 1st quartile, Q3 = 3rd quartile; ^bmeans are expressed ± the standard error of the mean; ^cpercentage of patients diagnosed within 3 months of, or greater than 12 months after, the first appearance of symptom.

Table III. Diagnosis Data From SLE Studies Worldwide¹¹

Country of study	N	Diagnosis delay median / mean (range) ^{a,b}	Reference
Portugal	510	5 m / 16 m (0-248 m)	(this work)
Australia	24	4-6 m / 10.8-13.3 m (1-72 m)	Segasothy & Phillips, 2001 ¹²
Rep. Ireland	96	6.5 m / 27 m (1-239 m)	Corcoran et al., 1999 ⁹
Denmark	513	2 y / 4.6 y (0-33 y)	Jacobsen et al, 1998 ¹³
Senegal	30	n.r. / 24 m (1 m-8 y)	Ka et al, 1998 ¹⁴
U.K.	147	n.r. / 61 m (0-518 m)	Hopkinson et al., 1994 ¹⁵
Europe-wide	1,000	n.r. / 2 y (n.r.)	Cervera et al, 1993 ¹⁶
Iceland	76	n.r. / 8.8 y (0-50 y)	Gudmundsson & Steinsson, 1990 ¹⁷
Sweden	86	3 y / n.r. (0-33 y)	Jonsson et al, 1989 ¹⁸
Netherlands	110	7 y / n.r. (1 m – 12 y)	Swaak et al, 1989 ¹⁹
Sweden	57	3 y / n.r. (0-60 y)	Nived et al, 1985 ²⁰

N = number of patients in study, m = month, y = year, n.r. = not reported;

^bdiagnosis delay is given in months or years, according to the units in which it was reported in each study.

the youngest in any of the studies shown¹¹. This is most likely due to patient retrieval being based exclusively on Support Group records in this investigation, while in many of the other studies patients were identified using hospital records, which may identify predominantly older patients who are more likely to be hospitalised due to lupus or unrelated health problems.

Section 4: Social History

SLE can be exacerbated by stress and is often associated with depression, which can be caused by a variety of factors – including, for example, other people's lack of understanding of a patient's illness. In questioning about their worries about SLE, the most widespread fear among female patients was of their children getting lupus (Table IV).

Men were most worried about the side effects of their medication but concerns about their children having lupus also featured strongly. A large proportion of both female and male respondents felt that their families and friends provided a good support

network in understanding the disease. Table IV shows that female and male patients showed generally similar responses to these questions but that women with lupus suffer more from these characteristic psychological effects of SLE.

Section 5: Employment

SLE can have a detrimental effect on patients' employment due to the debilitating nature of the disease. 43% of the respondents to the survey were in full-time employment and 6% were employed part-time. Housewives constituted 17% of respondents and students 15%, with just 8% unemployed. Respondents' occupations were diverse, with nurses and doctors, lawyers, hairdressers, television producers, travel agents and computer programmers included amongst those listed. Difficulties in deciphering and translating replies meant that it was not possible to compare occupations prior to and subsequent to diagnosis.

Respondents were also questioned about their employer's attitude to their illness as it is thought

Table IV. Common Fears of SLE Patients

Worries or fears of SLE patients	% Females	% Males
Do you worry about ...your children having SLE?	69	49
... side-effects of your medication?	65	60
Do you have difficulty in explaining your illness?	52	40
Are you worried about losing your self-confidence?	42	25
Do you feel ... embarrassed by your condition?	40	31
... your illness is not understood by friends?	31	19
Do you worry about not being believed by others?	34	24
Do you try to hide your symptoms?	30	28
Do you feel people think you are a hypochondriac?	27	16
... your illness is not understood by family?	25	15
Do you worry about travelling?	22	10
... about going out?	17	9

that lack of understanding of SLE, particularly on an employer's part, can lead to problems for patients in the workplace. 47% of patients did not believe that their illness had affected their employer's attitude, however, compared to 18% who thought otherwise, and 35% who did not reply.

Section 6: Lupus Awareness

Increased lupus awareness in the population is generally thought to have a positive effect on SLE patients, both in terms of earlier diagnosis due to faster recognition of the condition and to increased ease of social interactions. In this work, we asked SLE patients about their awareness of the disease prior to their own diagnosis, using them as a rough indicator of disease awareness in the general Portuguese population.

It should be noted here that the genetic predisposition for SLE means that respondents are themselves more likely to have a family member with the condition and, thus, to have a somewhat higher awareness of the disease than the general population. Nevertheless, analysis of the trend in pre-diagnosis disease awareness over the period 1979-2001 shows a very interesting increase, with a major increase in awareness of SLE having occurred between 1994 and 1995 (Table V). This corresponded with a major lupus awareness campaign carried out by the Portuguese Lupus Support Group in May 1994, which utilised television, radio, newspapers and advertising on billboards and public transport to raise awareness of the condition. This campaign appears to have been extremely successful in raising the profile of SLE, based at

least on our analysis of disease awareness, and it would be interesting to determine if this increased awareness is maintained and has an effect on improving disease recognition and, thus, shortening disease diagnosis times in Portugal over the years to come.

We also investigated the sources of respondents' information on SLE and found that most comes from television and magazines (Figure 2). These questions were concerned with information found by lupus patients in the media after their own diagnosis and, thus, do not necessarily demonstrate the effectiveness of the different forms of media in communicating lupus information to the general population. The data in Portugal differ slightly from those found in Ireland, where television was also the most common source of information but radio featured much more strongly than in the Portuguese patient group⁹.

Table V. Detailed Analysis of Increase in Lupus Awareness

Time period	% Respondents (N)
1970-9	6.1 (33)
1980-9	10.7 (131)
1990-9	37.0 (568)
[of which:	
1990-3	11.0 (145)
1994	29.5 (44)
1995-9	47.9 (379)]
2000-1	47.8 (82)

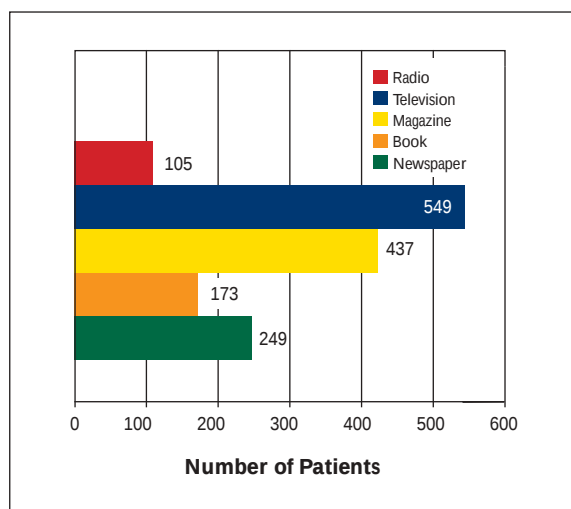


Figure 2. Sources of respondents' information on SLE.

Section 7: Diet

Respondents were asked whether they felt that any particular foods affected their condition. 57% replied that their diet caused neither an improvement nor a deterioration in their disease activity, whereas 23% thought that various foods could affect disease severity. When asked what types of diets are found to be beneficial, the most common answers were «normal», «healthy» and «balanced». More specific examples of beneficial diets or food-stuffs that were provided by individual respondents included a broad range of items, including vegetarian, fat-free and salt-free diets, as well as grilled foods, stews, cereals, yoghurts, salads and greens, fruits and vegetables.

Section 8: Diagnosis

The medical practitioners who most frequently diagnosed respondents' SLE were rheumatologists, followed by dermatologists and general practitioners (Figure 3). This coincides with the fact that painful joints and skin problems were amongst the most common disease symptoms reported by patients (Table I). In the category of «Others», the most common practitioners were internal medicine (36%), nephrologists (16%), haematologists (6%) and neurologists, cardiologists and paediatricians (3% each).

In Ireland the clinicians involved in the diagnosis of SLE follow a similar trend to that observed in Portugal, with rheumatologists again diagnosing the greatest highest number of patients, followed by dermatologists and general practitioners⁹.

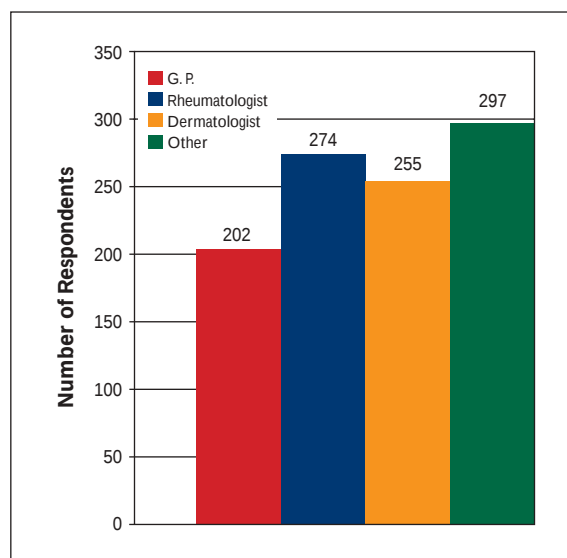


Figure 3. Clinicians who diagnosed SLE

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr Rosa Maria Gonçalves and Ana Tam for administering the questionnaires and for all their help in carrying out this work. Thanks are also due to all members of Associação de Doentes com Lúpus for their time and effort in filling out the questionnaires. MO'S was funded by the CES Department, University of Limerick and Enterprise Ireland Science and Technology Development Agency grant BR/1997/095.

References

1. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogy A and Szege-di G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstetrics Gynecol and Reproductive Biol* 2002; 101: 129-34.
2. Blatt NB and Glick GD. Anti-DNA autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Pharmacol & Therap* 1999; 83: 125-39.
3. Hopkinson ND, Doherty M and Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, U.K., 1989-1990. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 110-5.
4. Peschken CA and Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1884-91.
5. Hopkinson ND. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1292-4.
6. Wang F, Wang CL, Tan CT and Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997; 6: 248-53.
7. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'-Fallon WM and Gabriel SE. Trends in the incidence

- and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G and Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027-32.
 9. Corcoran D, O'Sullivan M and Wall JG. Clinical spectrum and diagnosis of systemic lupus erythematosus in the Republic of Ireland. *Med Sci Res* 1999; 27: 769-71.
 10. Corcoran D and Wall JG. Lupus support and awareness in the Republic of Ireland. *Irish Med J* 2000; 93: 54-5.
 11. Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Gonçalves RM and Wall JG. Systemic lupus erythematosus in Portugal: Diagnosis and disease awareness from 1970-2001. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 995-9.
 12. Segasothy M, Phillips PA. Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus* 2001;10:439-44.
 13. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-77.
 14. Kall MM, Diallo S, Kane A, et al. Systemic lupus erythematosus and lupus syndromes in Senegal. *Rev Rheum [Engl. Ed.]* 1998; 65: 471-6.
 15. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/ prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-80.
 16. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993; 72: 113-24.
 17. Gudmundsson S and Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17: 1162-7.
 18. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-50.
 19. Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld W, van Rooyen A et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 447-54.
 20. Nived O, Sturfelt G and Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Brit J Rheumatol* 1985; 24: 147-54.

Endereço para correspondência

Tel: -353-61-202296

E-mail: gerard.wall@UL.IE

APPENDIX 1:**EUROPEAN LUPUS ERYTHEMATOSUS FEDERATION (ELEF)****Section 1 General information**

- 1.1 Age:
- 1.2 Sex:
- 1.3 Marital status:
(Tick one of the following:)

Single	Married	Divorced	Widowed
--------	---------	----------	---------
- 1.4 Number of brothers:
- 1.5 Number of sisters:
- 1.6 Have you been advised against having any more children? (Y/N)
- 1.7 Country of origin:

Section 2 Family history

- 2.1 Does your father suffer from Lupus? (Y/N)
- 2.2 Does your mother suffer from Lupus? (Y/N)
- 2.3 Does a brother suffer from Lupus? (Y/N)

- | | | |
|-----|--|-------|
| 2.4 | Does a sister suffer from Lupus? | (Y/N) |
| 2.5 | Does any other close relative suffer from Lupus? | (Y/N) |
| | If so, how is this person related to you? | |
| 2.6 | How many children have you? | |

Section 3 Medical history

Do you suffer from:

- | | | |
|------|--|--------------|
| 3.1 | Rashes lasting for over one month (not sunburn)? | (Y/N) |
| 3.2 | Rashes after being out in the sun? | (Y/N) |
| 3.3 | Skin eruptions? | (Y/N) |
| 3.4 | Sensitive skin? | (Y/N) |
| 3.5 | Mouth ulcers (lasting over 2 weeks) | (Y/N) |
| 3.6 | Hair loss? | (Y/N) |
| 3.7 | Persistent dryness and grittiness of eyes? | (Y/N) |
| 3.8 | Persistent dryness of the mouth? | (Y/N) |
| 3.9 | Frequent headaches? | (Y/N) |
| 3.10 | Swollen or painful lymph glands? | (Y/N) |
| 3.11 | Recurring 'flu-like' symptoms | (Y/N) |
| 3.12 | Night sweats? | (Y/N) |
| 3.13 | High blood pressure? | (Y/N) |
| 3.14 | Convulsions, epileptic fits, fainting? | (Y/N) |
| 3.15 | Anaemia? | (Y/N) |
| 3.16 | Protein in urine or kidney inflammation? | (Y/N) |
| 3.17 | Allergies to food? (see question 7.00 Diet) | (Y/N) |
| 3.18 | Allergies to drugs? | (Y/N) |
| 3.19 | Bad reaction to insect bites? | (Y/N) |
| 3.20 | Persistent aching muscles? | (Y/N) |
| 3.21 | Painful joints? | (Y/N) |
| 3.22 | Puffiness of hands and feet? | (Y/N) |
| 3.23 | Numb fingers or toes? | (Y/N) |
| 3.24 | When did you first have Lupus symptoms? | Month: Year: |
| 3.25 | When were you first diagnosed as having Lupus? | Month: Year: |

Section 4 Social history

Do you fear or worry about:

- | | | |
|-----|--|-------|
| 4.1 | Your medication your medication having side effects? | (Y/N) |
| 4.2 | Your children getting Lupus? | (Y/N) |
| 4.3 | Going out? | (Y/N) |
| 4.4 | Travelling | (Y/N) |
| 4.5 | Losing self-confidence? | (Y/N) |
| 4.6 | Not being believed by others? | (Y/N) |
| 4.7 | Do you feel people think you a hypochondriac? | (Y/N) |

- 4.8 Do you feel that your illness is understood by your family? (Y/N)
- 4.9 ...by your friends? (Y/N)
- 4.10 Do you feel embarrassed by your illness? (Y/N)
- 4.11 Do you have difficulty explaining your illness? (Y/N)
- 4.12 Do you try to hide your symptoms? (Y/N)

Section 5 Employment

Are you:

- 5.1 A student?
- 5.2 A housewife?
- 5.3 Employed full-time?
- 5.4 Employed part-time?
- 5.5 Unemployed?
- 5.6 Retired?
- If you are working at the present time:
- 5.7 What is your occupation?
- 5.8 What was your occupation when you were diagnosed?
- 5.9 Has your disease affected your employer's attitude? (Y/N)
- 5.10 If no longer working, what was your occupation when diagnosed?

Section 6 Lupus awareness

- 6.1 Had you ever heard of lupus before you were diagnosed? (Y/N)
- 6.2 Have you ever seen Lupus mentioned:
- In a newspaper? (Y/N)
- In a magazine? (Y/N)
- On television? (Y/N)
- On radio? (Y/N)

Section 7 Diet

- 7.1 Do certain foods affect your disease? (Y/N)
- 7.2 What type of diet do you find helpful to you?

Section 8 Diagnosis

- 8.1 Who diagnosed your disease:
- General Practitioner?
- Rheumatologist?
- Dermatologist?
- Another - give profession

ANÁLISE DE 376 DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE
SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA
BIOLÓGICA REGISTADOS NA
BASE DE DADOS DE AGENTES
BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE
PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide (GEAR)
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

RESUMO

Os autores apresentam e analisam os dados de 376 doentes com artrite reumatóide (AR) tratados com terapêuticas biológicas nos Centros de Reumatologia portugueses (Continente, Açores e Madeira), registados na base de dados da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Apesar deste conjunto de doentes representar um subgrupo com uma forma de AR particularmente grave, como sugerido pela presença de vários factores de mau prognóstico e pelo facto de serem refractários a múltiplos fármacos modificadores da doença, foi possível, em média, estabilizar a actividade da AR num nível moderado. No entanto, os autores discutem a utilização de algumas opções estratégicas terapêuticas que poderão contribuir para um melhor controlo da doença permitindo atingir o patamar mínimo de actividade inflamatória possível para cada doente.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Registo; Terapêutica Biológica; Portugal.

ABSTRACT

The authors present the data of 376 rheumatoid arthritis (RA) patients treated with biologic therapies in the Portuguese Centres of Rheumatology (Mainland, Azores and Madeira), registered in the Portuguese Society for Rheumatology database. Despite being a particularly severe group of RA patients, as suggested by the presence of several criteria of bad prognosis and by the previous failure of several disease modifying anti rheumatic drugs, it was possible to reach a mean moderate disease activity. However, the authors discuss therapeutic strategies that can further control disease activity, allowing patients to reach their own possible minimum inflammatory activity.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Registry; Biological Therapy; Portugal.

ANÁLISE DE 376 DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença com elevada prevalência, sendo uma das principais causas de incapacidade para o trabalho.¹ Por outro lado, está associada a uma significativa co-morbilidade (principalmente por doenças cardiovasculares, infeções e neoplasias) que contribui para um maior consumo de cuidados de saúde e para uma maior taxa de mortalidade. De facto, os doentes com AR têm, em alguns países, uma taxa de mortalidade pelo menos duas vezes superior à restante população e uma redução da esperança média de vida que, nas formas clínicas mais graves, pode atingir 10 a 20 anos.²

A AR sofreu nos últimos anos uma evolução histórica na sua estratégia terapêutica. Um conjunto sólido de evidências sugere que uma terapêutica agressiva e precoce poderá reduzir a incapacidade, morbilidade e mortalidade dos doentes com AR, contribuindo para que a sua terapêutica seja, actualmente, considerada uma «urgência reumatológica».³ De facto, a clarificação do papel fundamental na terapêutica da AR do metotrexato (MTX) e das associações MTX- sulfasalazina-hidroxicloroquina e MTX- ciclosporina, particularmente quando estes fármacos são iniciados precocemente, tem vindo a alterar progressivamente a evolução desta doença. Além disso, o aparecimento das terapêuticas biológicas, dirigidas contra alvos relativamente específicos da fisiopatologia da AR, deu um novo impulso à capacidade de controlar a actividade inflamatória desta doença.⁴

A evolução do conhecimento da fisiopatologia da AR permitiu clarificar quais os protagonistas fundamentais na sinovite reumatóide. Estes avanços permitiram a concepção de terapêuticas revolucionárias, designadas por terapêuticas biológicas, dirigidas contra moléculas ou células en-

volvidas na inflamação. Estas terapêuticas estão em fase de expansão e constituem, sem dúvida, um grande progresso na terapêutica da AR. Estão neste momento em uso três fármacos bloqueadores do TNF- α (um anticorpo monoclonal quimérico – infliximab, um anticorpo monoclonal 100% humano – adalimumab e um receptor solúvel – etanercept) e um fármaco bloqueador da IL-1 (um antagonista do receptor celular da IL-1 – anakinra). Perspectiva-se em breve a introdução de várias outras opções terapêuticas (como por exemplo o anticorpo monoclonal anti CD20 – rituximab e a proteína de fusão *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (Ig-CTLA4) – abatacept, inibidora das moléculas co-estimuladoras).⁵ O infliximab,⁶ o etanercept,⁷ o anakinra,⁸ o adalimumab,⁹ o rituximab¹⁰ e o abatacept¹¹ são mais eficazes no controlo da sintomatologia inflamatória em associação com o MTX e são mais eficazes do que o MTX isoladamente, em doentes previamente refractários ao MTX, embora não existam estudos que os comparem com a terapêutica combinada de MTX com outros *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) clássicos. Está documentado um efeito retardador da progressão radiológica com a utilização do infliximab,¹² etanercept,¹³ anakinra¹⁴ e adalimumab.¹⁵ Apesar dos receios teóricos iniciais, estes fármacos têm revelado nos ensaios clínicos uma taxa de infeções graves e de neoplasias semelhante ao grupo controlo (placebo ou doentes sob MTX).

As restrições habitualmente impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico são passíveis de causar distorções significativas na população de doentes testada, o que se pode traduzir por diferenças em relação à prática clínica diária, particularmente no que diz respeito à verdadeira eficácia e segurança dos medicamentos. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destes novos fármacos, idealmente centralizados e

multicêntricos, conforme salientado em artigos anteriores.¹⁶ A experiência sueca¹⁷ com este tipo de registos, por exemplo, permitiu concluir que a eficácia do etanercept e do infliximab, na AR, era sobreponível aos resultados dos ensaios clínicos, enquanto o desempenho da leflunomida era inferior ao que tinha sido sugerido pelos ensaios clínicos. Esta análise documentou ainda que a taxa de manutenção da terapêutica era de cerca de 75-80% aos 2 anos para o infliximab e etanercept, mas apenas de 20% para a leflunomida. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER¹⁸ foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com este tipo de terapêuticas. Dados inicialmente reportados pela base de dados de Estocolmo (STURE)¹⁹ e pela base de dados Canadiana (BOSS)²⁰ sobre a eficácia da mudança de etanercept para infliximab e vice-versa em doentes com AR não respondedores, sugeriram uma eficácia deste procedimento em cerca de 50% dos doentes, resultados confirmados e publicados mais tarde num estudo francês.²¹ Reforçando a prudência que deve caracterizar o uso destes fármacos, recentemente foi publicado pelo *South Swedish Arthritis Treatment Group register* (SSATG)²² um alerta sobre a possibilidade do aumento do número de linfomas em doentes com AR sob terapêutica bloqueadora do TNF- α , problema aliás já anteriormente discutido pela *Food and Drug Administration* (FDA).²³ No nosso país existem registos locais nos Serviços de Reumatologia, sendo que algumas destas experiências foram publicadas.^{16,24,25} Este artigo constitui a primeira análise dos doentes com AR submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Constitui, por isso, o primeiro relato multicêntrico da realidade da terapêutica da AR com agentes biológicos em Portugal.

Material e métodos

Todos os doentes com AR tratados com terapêuticas biológicas nos Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial que segue em linhas gerais um modelo anteriormente publicado.²⁶ Para o início do registo centralizado na SPR foi preenchido por todos os centros de Reumatologia um questionário, em Setembro de 2004, que incluiu apenas as variáveis fundamentais: sexo, idade, duração da AR, presença de factores reu-

matóides, presença de erosões, DMARDs prescritos antes da terapêutica biológica, motivo da interrupção dos DMARDs prescritos antes da terapêutica biológica, identificação da terapêutica biológica e da respectiva dose, identificação dos DMARDs usados de forma concomitante, *disease activity score 28* (DAS 28)^{27,28} actual. Foi objectivo deste primeiro inquérito recensear todos os doentes com AR sob terapêutica biológica em centros de reumatologia, privilegiando-se, por isso, a simplicidade da informação em detrimento de informações mais detalhadas que seriam fundamentais para analisar questões como a eficácia e a segurança. Está planeada uma nova avaliação em Março de 2005, e actualizações posteriores semestrais, em que serão colhidas informações sobre novos doentes e informações sobre a situação clínica de todos os doentes no início da terapêutica. Foi construída uma base de dados no programa Microsoft Access do Office 2003 e a análise dos dados foi processada por este programa.

Resultados

Foram registados na base de dados da SPR 376 doentes com AR tratados com terapêuticas biológicas. A distribuição pelos diversos centros de reumatologia portugueses é apresentada na Figura 1. Trezentos e vinte e três doentes são do sexo feminino (85,9%) e 53 do sexo masculino (14,1%). A idade média destes doentes é de $41,6 \pm 12,5$ anos, sendo que o doente mais jovem tratado tinha 19 anos e o mais idoso 80 anos. A duração da doença é de $11,7 \pm 8,0$ anos, tendo o doente com menos tempo de evolução da doença 1 ano e o com maior tempo de evolução 40 anos. O factor reumatóide está presente em 75,9% dos doentes e 84% apresentava erosões (Quadro 1). Todos os doentes que iniciaram terapêutica biológica depois de 2002 cumpriram os consensus da SPR para utilização de DMARD biológicos.²⁹ Antes do início da terapêutica biológica os doentes foram tratados, em média, com $2,6 \pm 1,4$ DMARDs prévios. A maioria dos doentes (75,3%) foi tratada com pelo menos 2 DMARDs prévios. Na Figura 2 são detalhadas as frequências relativas do número de DMARDs prévios. O MTX foi utilizado na maioria dos doentes (94,7%) antes do início da terapêutica biológica. Na Figura 3 são apresentadas as frequências absolutas dos vários DMARDs utilizados antes do início da terapêutica biológica. Trinta e dois

Quadro 1. Características gerais dos primeiros 376 doentes registados na base de dados de doentes com artrite reumatóide sob terapêutica biológica

Sexo Feminino	Idade Média (A)	Duração Doença(A)	FR+	Erosões	DMARDs Prévios	DAS28 Actual	Duração Terapêutica (M)
85,9%	41,6±12,5	11,7±8,0	75,9%	84%	2,6±1,4	3,9±1,4	24,3±16,8

A: anos; M: meses.

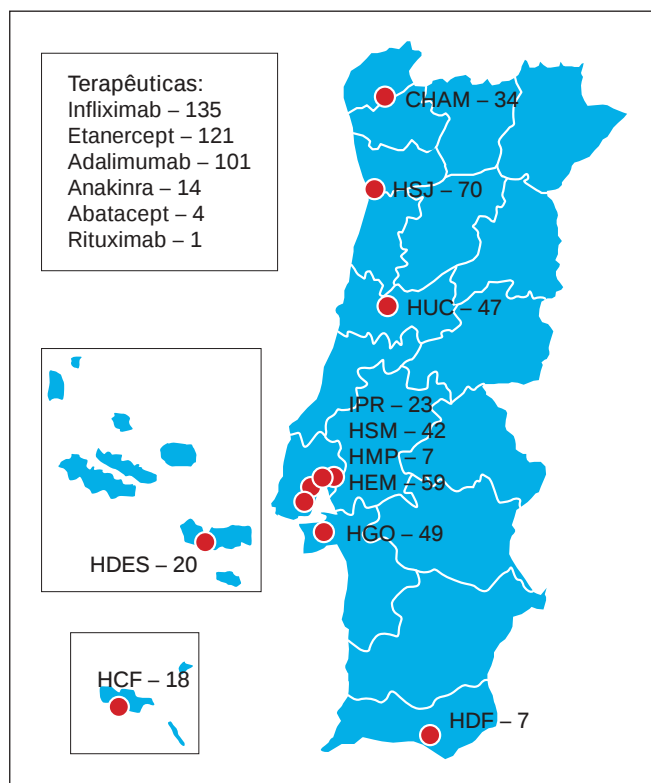


Figura 1. Terapêuticas usadas, Centros de Reumatologia e respectivo número de doentes com artrite reumatóide tratados. Total 376 doentes. CHAM: Centro Hospitalar do Alto Minho, HSJ: Hospital de São João, HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra, IPR: Instituto Português de Reumatologia, HSM: Hospital de Santa Maria, HMP: Hospital Militar Principal, HEM: Hospital Egas Moniz, HGO: Hospital Garcia Orta, HDF: Hospital Distrital de Faro, HDES: Hospital Divino Espírito Santo, HCF: Hospital Central do Funchal.

doentes (8,5%) tinham já efectuado terapia biológica com um agente biológico prévio, sendo que dois deles não tinham respondido anteriormente a 2 fármacos biológicos. No Quadro 2 são apresentados os dados referentes à mudança («Switch») de biológico realizada antes do início da actual terapêutica biológica. Vinte e quatro doentes (75%)

mudaram de agente biológico por ausência de resposta e os restantes 8 doentes (25%) por toxicidade.

Os primeiros doentes que iniciaram terapia biológica atingiram agora 68 meses de tratamento, embora a maioria dos doentes tenha iniciado a terapia biológica mais recentemente (Figura 4). A duração média da terapêutica biológica actualmente em curso é de $24,3 \pm 16,8$ meses. Do total de 376 doentes, 135 estão tratados com infliximab (35,9%), 121 com etanercept (32,2%), 101 com adalimumab (26,9%), 14 com anakinra (3,7%), 4 com abatacept (1,1%) e 1 com rituximab (0,2%). A maioria destes doentes (84,8%) está medicada concomitantemente com MTX na dose de $15 \pm 5,1$ mg/semana (mínimo 5 mg/semana; máximo 25 mg/semana). Estão em uso, como medicação concomitante, outros DMARDs, embora em muito menor frequência do que o metotrexato (Figura 5). Com os dados obtidos não é possível efectuar uma análise comparativa da eficácia dos fármacos. Não só as características dos doentes tratados são diferentes, como, pelo facto de não dispormos do DAS28 inicial, não podemos captar as variações da resposta.

Dos 135 doentes tratados com infliximab apenas 3 estão em monoterapia. A maioria (96,3%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de $14,7 \pm 5,4$ mg/semana. 18,2% dos doentes aumentou a dose e/ou a frequência da administração do infliximab em relação ao regime padrão de 3mg de 8 em 8 semanas.

O DAS28 médio actual dos doentes tratados com infliximab é de $4 \pm 1,5$.

Vinte e nove doentes (21,5%), dos 121 doentes tratados com etanercept, estão em monoterapia. A maioria (72,7%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de $14,2 \pm 5,5$ mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com

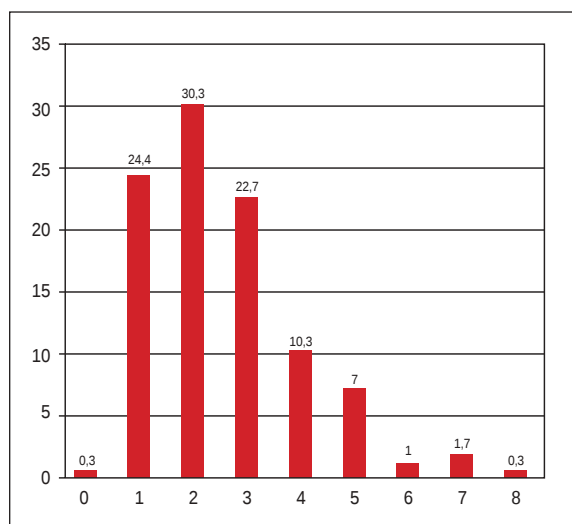


Figura 2. Número de DMARDs efectuados (valores percentuais) antes do início da terapêutica biológica.

etanercept é de $3,9 \pm 1,3$.

Onze doentes (10,9%), dos 101 doentes tratados com adalimumab, estão em monoterapia. A maioria (87,1%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de $15,8 \pm 4,4$ mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com adalimumab é de $3,6 \pm 1,4$.

Todos os doentes tratados com anakinra (14) estão tratados concomitantemente com MTX, na dose média de $16,3 \pm 4,4$ mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com anakinra é de $3,5 \pm 1,3$.

Os 4 doentes tratados com abatacept estão

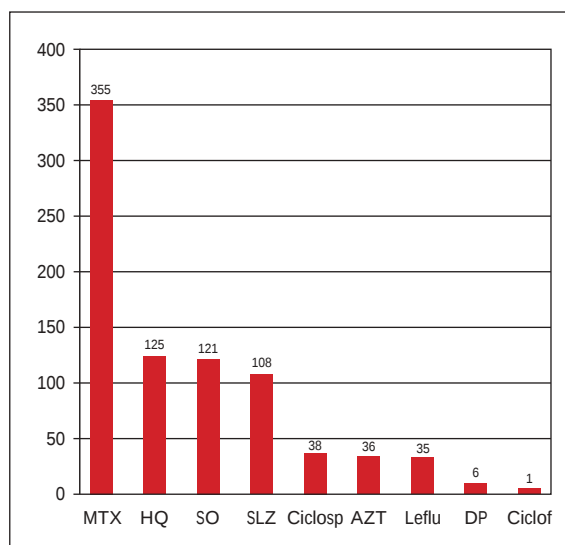


Figura 3. Frequência da utilização de DMARDs (números absolutos) antes do início da terapêutica biológica actual. MTX: metotrexato; HQ: hidroxiclороquina; SO: sais de ouro; SLZ: sulfasalazina; Ciclosp: ciclosporina; AZT: azatioprina; Leflu: leflunomida; DP: D-penicilamina; Ciclof: ciclofosfamida

tratados concomitantemente com MTX (2 com 15mg/semana e 2 com 20mg/semana). Os valores do DAS28 actual dos 4 doentes são: 3,4; 4,9; 6,4; 6,7. O único doente tratado com rituximab está em monoterapia e apresenta um DAS28 de 4.

O DAS28 médio actual de todos os doentes registados na base de dados é de $3,8 \pm 1,4$. Analisando só os doentes com mais de 6 meses de terapêutica (301 doentes) verifica-se um valor de DAS28 médio semelhante ($3,8 \pm 1,3$). Neste subgrupo de doentes com mais de 6 meses de terapêutica verifica-se que 64,1% tem um DAS28 superior a 3,2, 40,2% apresenta um DAS28 superior a 4 e 13,5% apresenta um DAS28 acima de 5,2. Apenas 20,3% apresentam um DAS28 inferior a 2,6 (Quadro 3).

Discussão

A população de doentes com AR seleccionada para terapêutica com agentes biológicos nos centros de reumatologia portugueses, quando comparada com outras séries de doentes portugueses submetidos a terapêutica com DMARDs

Quadro 2. Mudanças de terapêutica biológica efectuadas antes do tratamento biológico actual

Terapêutica Prévia	Terapêutica Actual	Nº Doentes	DAS28 Actual Médio
Anakinra (14)	Infliximab	4	2,9
	Etanercept	3	3,6
	Adalimumab	6	4,2
	Rituximab	1	4,1
Infliximab (10)	Etanercept	5	4,6
	Adalimumab	3	3,6
	Anakinra	2	3,1
Etanercept (8)	Infliximab	4	4,4
	Adalimumab	2	7
	Anakinra	2	4,8

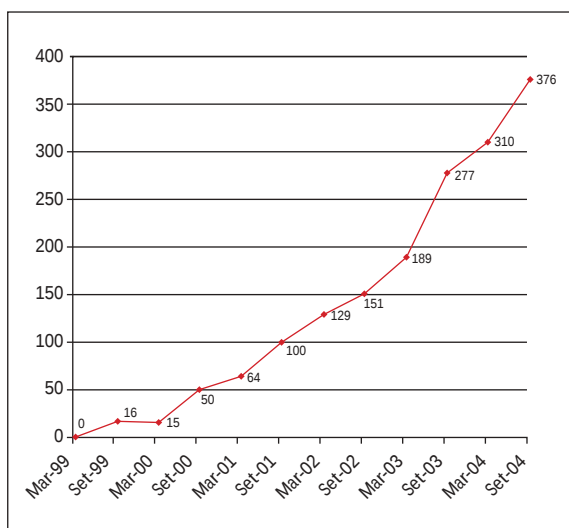


Figura 4. Evolução do número de doentes com artrite reumatóide sob terapêutica biológica nos Serviços de Reumatologia portugueses.

convencionais,³⁰ apresenta uma idade média inferior (embora com duração da doença semelhante), maior preponderância do sexo feminino e frequência mais elevada de factor reumatóide detectável no soro e de doença erosiva. Este conjunto de factores de mau prognóstico demonstra que os doentes com AR sob terapêutica biológica corresponde a um subgrupo com uma forma de doença particularmente grave.

Conforme anteriormente referido, o tipo de dados recolhidos nesta primeira fase de construção da base de dados nacional não permite interpretações sobre eficácia e segurança das terapêuticas biológicas utilizadas. No entanto, é possível verificar que actualmente os doentes apresentam níveis de actividade semelhante independentemente do antagonista do TNF- α utilizado. Os doentes tratados com anakinra são bastante menos e correspondem a um subconjunto de doentes que respondem adequadamente à terapêutica, como se pode inferir do Quadro 2. Salienta-se que a maioria dos doentes com AR tratados com terapêuticas

Quadro 3. DAS28 em doentes tratados com terapêutica biológica há mais de 6 meses.

DAS28 <2,6	DAS28 >3,2	DAS28 >4	DAS28 >5,2
20,3%	64,1%	40,2%	13,5%

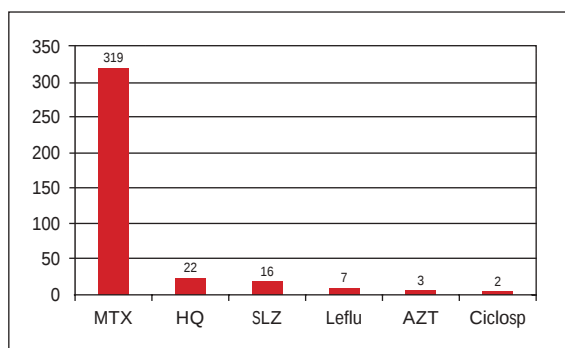


Figura 5. DMARD em uso concomitante com a terapêutica biológica actual (frequência absoluta)

biológicas mantêm terapêutica concomitante com MTX (em dose terapêutica), reforçando o papel de «fármaco âncora» no tratamento desta doença.³¹

A utilização do infliximab permite alguma flexibilidade no ajuste da dose e frequência. Verificou-se que cerca de um quinto dos doentes aumentaram a dose para 5mg/Kg e ou a frequência de administração para 6/6 semanas, o que corresponde a um acerto de posologia um pouco abaixo da frequência referida noutras séries.¹⁶

A percentagem elevada de doentes com mais de 6 meses de terapêutica e com DAS superior a 4, que de acordo com as recomendações da SPR²⁹ sobre terapêutica biológica são candidatos a mudança de terapêutica biológica, levanta algumas interrogações. Em primeiro lugar, em todos estes doentes será fundamental rever a terapêutica global, optimizando a dose do MTX e a de outras terapêuticas concomitantes. No caso específico dos doentes tratados com infliximab, após a optimização da terapêutica concomitante, será fundamental ponderar o aumento da dose e da frequência do fármaco até 5mg/Kg de 6/6 semanas. No caso da utilização de adalimumab, particularmente nos doentes em monoterapia, deverá também ser ponderado o aumento da frequência de administração (dose semanal). Nas outras terapêuticas não está previsto qualquer ajuste de dose e/ou frequência de administração. Partindo do princípio que na maioria destes doentes todos estes ajustes terapêuticos já foram realizados deveremos admitir que estamos a subvalorizar as recomendações da SPR e, potencialmente, a tratar de forma insuficiente os doentes. Esta situação é particularmente relevante para os doentes que, sob terapêutica biológica há mais de 6 meses, mantêm um DAS28 superior a 5,2. Também alguns dos doentes com

DAS superior a 3,2 poderão, de acordo com as recomendações da SPR, beneficiar da mudança de terapêutica biológica, se o DAS28 inicial fosse inferior a 5,1. No entanto, as características dos dados recolhidos não permitem responder a esta questão. Claro que pode ser defendido outro conceito. Podemos admitir que as terapêuticas biológicas, mesmo em contexto de ensaio clínico, não conseguem atingir a *performance* exigida pelas recomendações da SPR e, por isso, não fará sentido sujeitar o doente à mudança para outro fármaco. Esta posição não parece defensável se tivermos em conta a progressiva evidência que de facto vale a pena tentar a mudança de uma terapêutica biológica para outra, atingindo-se, em média, um DAS28 inferior ao melhor resultado atingido com a terapêutica anteriormente testada.³² Parece-nos que a perspectiva actual perante um doente com AR deve ser a mais exigente possível, devendo a orientação das opções terapêuticas visar um objectivo teórico de remissão clínica, a qual sabemos só ser possível atingir numa minoria de doentes. Este modelo teórico, no qual se basearam as recomendações da SPR sobre o uso de terapêuticas biológicas, permite-nos manter permanentemente a atitude de que é sempre possível melhorar os doentes, almejando atingir o patamar mínimo de actividade inflamatória possível para cada doente, tendo por base as opções terapêuticas actualmente disponíveis.

Referências

- Yelin E, Callahan LF. The economic, social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1351-62.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14-21.
- Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Artrite Reumatóide: Paradigma das doenças reumáticas crónicas. *Tecnologia Médica*. 2002; 2: 2-11.
- Viana Queiroz M, Fonseca JE. Terapêuticas inovadoras das doenças reumáticas auto-imunes. *Boletim CIAR* 1999; 9: 105-14.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group; *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate; *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- Bresnahan B. Effects of anakinra on clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 2: ii74-7.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. A dalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The AR-MADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
- Kremer J, Westhovens R, Leon M, Di Georgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349: 1907-15.
- Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003785.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
- Hallegua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 960-7.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 50: 1400-11.
- Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária – avaliação clínica e radiográfica e segurança. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2004, 29: 21-32.
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793-8.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance re-

- port. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.
- 19 <http://www.jointandbone.org/news/200206/news20020625a.cfm>
 20. Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 42 (suppl 1): 178.
 21. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, Euler-Ziegler L. Etanercept—infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha. *Presse Med* 2002; 31: 1836-9.
 22. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson I, Saxne T et al. TNF blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* Published Online First (February 4, 2005). Doi: 10.1136/ard.2004.03.0528.
 23. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
 24. Cruz M, Branco JC. Resultados em mais de um ano de terapêuticas biológicas em doentes com artrite reumatóide. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2002, 27:79-100.
 25. Barcelos A, Salvador MJ, da Silva JA, Malcata A, Porto A. Indução de auto anticorpos durante tratamento prolongado com infliximab em doentes com artrite reumatóide. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2004, 29: 161-7.
 26. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. *Jornal CIAR* 2001; 11: 113-118.
 27. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
 28. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
 29. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-189.
 30. Fonseca JE, Canhao H, Costa Dias F, Leandro MJ, Resende C, Teixeira da Costa JC, et al. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients: comment on the article by Drosos et al and on the letter by Ronda et al. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 470-2.
 31. O'Dell JR, Scott DL. Rheumatoid arthritis: new developments in the use of existing therapies. *Rheumatology* 1999; 38 (suppl 2): 24-6.
 32. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195-8.

2006 EULAR Congress

Holanda, Amesterdão

21-24 de Junho de 2006

Provável limite de envio de resumos:

31 de Janeiro de 2006

ALGONEURODISTROFIA / DISTROFIA
SIMPÁTICA REFLEXA NUMA ADOLESCENTE
DE 13 ANOS – CASO CLÍNICO

Graça Sequeira
Walter Castelão
Catarina Resende
Manuela Costa
J. C. Teixeira da Costa
M. Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
do Hospital de Santa Maria

ABSTRACT

A Algoneurodistrofia, também conhecida por Distrofia Simpática Reflexa (DSR) ou Síndrome da Dor Regional Complexa é uma síndrome caracterizada por dor, tumefacção, instabilidade vasomotora, alterações tróficas da pele e limitação da mobilidade das áreas articulares envolvidas, afectando na maioria dos casos indivíduos dos 40 aos 60 anos de idade. Menos divulgado entre os médicos em geral é o facto de que esta síndrome também pode afectar crianças e adolescentes, sendo importante o seu diagnóstico precoce para melhor sucesso terapêutico.

Os autores descrevem o caso clínico de uma adolescente de 13 anos com DSR, fazendo a propósito do caso uma revisão detalhada do que está descrito na literatura.

Palavras-chave: Algoneurodistrofia Juvenil; Distrofia Simpática Reflexa Juvenil; Síndrome da Dor Regional Complexa Juvenil.

RESUMO

Algoneurodystrophy, also known as Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD) or Complex Regional Pain Syndrome is a syndrome characterized by pain, swelling, vasomotor dysfunction, trophic changes of the skin and impaired mobility of the affected joint areas, occurring more frequently between 40 and 60 years of age. What is not commonly known among physicians in general is that this syndrome can also affect children and adolescents, being its early diagnosis important for the success of therapy.

The authors report the clinical case of a 13 years old adolescent with RSD and discuss it considering the previously published cases.

Key-Words: Juvenile Algoneurodystrophy; Juvenile Reflex Sympathetic Dystrophy; Juvenile Complex Regional Pain Syndrome.

ALGONEURODISTROFIA / DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEXA NUMA ADOLESCENTE DE 13 ANOS – CASO CLÍNICO

Graça Sequeira*, Walter Castelão**, Catarina Resende**,
Manuela Costa***, J. C. Teixeira da Costa****, M. Viana de Queiroz*****

Introdução

A Algoneurodistrofia, também conhecida por Distrofia Simpática Reflexa (DSR) ou Síndrome da Dor Regional Complexa (SDRC) tipo I, é uma síndrome dolorosa crónica, pouco frequente, de etiologia desconhecida, caracterizada por disfunção dos sistemas músculo-esquelético, vascular e cutâneo¹. Diferencia-se da SDRC tipo II, também chamada causalgia, por esta ocorrer, geralmente, após lesão nervosa².

É mais frequente entre os 40 e os 60 anos de idade, embora possa afectar indivíduos de todos os grupos etários³. Os estudos mais recentes apontam para uma maior prevalência no sexo feminino, independentemente da idade, na proporção de 4:1^{4,5}.

A manifestação clínica dominante é a dor persistente, que pode ser muito intensa e provocar incapacidade funcional da região afectada, em geral numa extremidade distal^{1,4}.

A história natural não está bem esclarecida, no entanto, divide-se classicamente em 3 estádios ou fases (Steinbrocker) que se podem sobrepor: o estádio I que corresponde à fase precoce em que há vasodilatação e estase regional que se traduzem por dor, edema e hiperhidrose e sinais de instabilidade vasomotora, com pele quente e eritematosa;

o estádio II que é a fase da AND estabelecida, em que predomina a vasoconstrição, em que surgem atrofia do tecido celular subcutâneo e muscular, espessamento das cápsulas articulares, deformidades em flexão dos dedos e endurecimento dos tegumentos, com pele fria e cianótica ou pálida e o estádio III ou tardio em que surgem as alterações tróficas e contractura da pele e articular, com evidência radiográfica de marcada desmineralização⁶.

Pode ser despoletada por traumatismo da região afectada, bem como após imobilização com tala gessada, doenças não traumáticas do aparelho locomotor (infecciosa, inflamatória, metabólica, neoplásica), stress emocional, cirurgia, doenças do Sistema Nervoso Central e Periférico, doenças endócrinas, em particular o hipertiróidismo, entre outras³.

O tratamento deve ser iniciado assim que se estabelece o diagnóstico e antes de surgirem as alterações radiográficas, que em regra aparecem mais tardiamente¹. Para além da terapêutica farmacológica, é também indispensável a colaboração da Medicina Física e de Reabilitação e, muitas vezes, o apoio psicológico/psiquiátrico^{1,3}.

Caso clínico

Jovem de 13 anos, sexo feminino, caucasica, natural e residente em Mem Martins, a frequentar o nono ano de escolaridade, com 3 irmãos, com classificação sócio-económica de Gravar no nível II, numa escala de I a V, correspondendo a classe I ao nível mais elevado⁷.

Seguida em Consulta de Reumatologia Pediátrica desde os 11 anos por queixas sugestivas de Doença de Behçet, nomeadamente aftose oral recorrente, dois episódios de aftose genital, lesões cutâneas de pseudofoliculite no tronco e membros

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

**Assistente eventual de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

***Assistente hospitalar de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

****Assistente graduado de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

*****Director do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

e episódios autolimitados de poliartralgias, não havendo envolvimento ocular e sendo o teste da hiperreactividade cutânea (*patergy test*) negativo.

Dos antecedentes pessoais destaca-se, ainda, uma dismetria dos membros inferiores que se agravou no último ano (diferença de 2,5cm) condicionando escoliose dorsal.

Sem queixas nos membros superiores até há 5 meses quando, na sequência de punção venosa para colheita de sangue na região do sangradouro para avaliação analítica, surge dor e tumefacção do punho e mão direitos, com hiperestesia cutânea, sudorese local, palidez da mão, alternando com acrocianose, com incapacidade para a extensão completa dos dedos da mão (postura em «garra»), condicionando impotência funcional (não conseguia agarrar objectos nem escrever). Negava febre, artrite, traumatismo significativo da região, anorexia e perda ponderal.

Ao exame objectivo apresentava edema difuso da extremidade distal do membro superior direito, que era dolorosa à palpação e mobilização, tinha coloração cianótica e diminuição da temperatura; pulsos umeral e radial simétricos, regulares, rítmicos e amplos; força muscular e sensibilidade mantidas, reflexos osteotendinosos dos membros superiores normais. A postura da mão em garra era corrigida com a mobilização passiva da mesma.

Analiticamente apresentava Hb 13,9g/dl, GB 9.300 (Neut. 73,6%, Linf. 15,1%, Eos. 3,1%, Bas. 0,9%, Mon. 7,1%), plaquetas 242.000, VS 12mm/h, PCR negativa e electroforese das proteínas séricas normal, não se registando igualmente alterações nos parâmetros das funções renal, cardíaca ou hepática. O estudo imunológico, que incluiu a pesquisa de anticorpos antinucleares, foi negativo. A radiografia das mãos não mostrava alterações (Fig. 1) e a cintigrafia óssea mostrou, nas imagens tardias, discreta hiperfixação na articulação do punho direito, sem outras alterações (Fig. 2). A avaliação psicológica bem como a neurológica, que incluiu electromiograma com electrodiagnóstico múltiplo dos membros superiores, foram normais. No entanto, é de referir que durante as consultas a jovem mostrou-se retraída, pouco comunicativa, sendo o diálogo dominado pela mãe muito ansiosa com a situação da filha. O *ecodoppler* dos eixos arteriais e venosos dos membros superiores demonstrou permeabilidade dos vasos, com fluxo normal bilateralmente. Colocada a hipótese diagnóstica de algoneuródistrofia do membro superior direito, foi medicada com ibuprofeno 24mg/



Figura 1. Radiografia das mãos em incidência AP sem alterações.



Figura 2. Cintigrafia osteo-articular com discreta hiperfixação do radionuclido no punho direito.

/Kg/d (1200mg/d) e calcitonina em *spray* nasal 200UI/d e indicado tratamento em Medicina Física e de Reabilitação para evitar a imobilização prolongada do membro. Como o alívio dos sintomas não foi satisfatório adicionou-se prednisona

0,1mg/kg/d (5mg/d) e cálcio 1000mg/d à terapêutica prescrita.

Devido a melhoria inicial do quadro clínico, com regressão parcial da dor e edema difuso da extremidade distal do membro superior direito, com recuperação de alguma actividade funcional, a doente, por sua iniciativa, parou a medicação ao fim de um mês e suspendeu a fisioterapia.

Passados 2 meses da interrupção da terapêutica, sem causa desencadeante aparente, surgiram os mesmos sinais e sintomas no punho e mão esquerdos, predominando os sintomas de vasoconstricção com coloração cianótica e diminuição da temperatura dos mesmos, mantendo o quadro clínico à direita, ficando com as duas mãos “em garra”. Estas deformidades eram passíveis de correcção com a mobilização das mãos, não havendo endurecimento da pele nem contracturas. Repetiu-se a cintigrafia óssea que mostrou discreta hiperfixação do radionuclido no punho esquerdo e com menor intensidade no punho direito, sem outras alterações (Fig. 3). Retomou a terapêutica com ibuprofeno 24mg/Kg/d (1200mg/d), calcitonina 200UI/d, prednisona 0,1mg/Kg/d (5mg/d) que foi aumentada progressivamente até 0,3mg/Kg/d (15mg/d) e cálcio 1000mg/d, e iniciou um β -bloqueante, o propranolol 20mg/d, que não tolerou, pelo que foi suspenso. Iniciou nesta fase tratamento com nitroglicerina 5mg/24horas em



Figura 3. Cintigrafia osteo-articular com discreta hiperfixação do radionuclido no punho esquerdo e, com menor intensidade, no punho direito.

sistema transdérmico, como relaxante do músculo liso vascular. Continuou as sessões de Medicina Física e de Reabilitação, com melhoria pouco marcada da sintomatologia (Fig. 4 e 5).

Discussão

A Algoneurodistrofia/Distrofia Simpática Reflexa (DSR) é uma síndrome de baixa prevalência nos adultos e ainda menos frequente nas crianças e adolescentes, não havendo informação correcta sobre a sua incidência ou prevalência^{1,4}. Os médicos encontram-se, em geral, menos alertados para a DSR juvenil⁵, o que contribui para o atraso que se verifica entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico⁴.

Ao contrário do adulto, a DSR juvenil atinge predominantemente o membro inferior, em particular o pé e/ou a articulação tíbio-társica e, em geral, é afectado apenas um membro, à semelhança da DSR do adulto⁶.

Este caso clínico destaca-se por envolver uma adolescente, pela localização da doença ao membro superior e pelo envolvimento bilateral dos membros.

Estão descritos casos de DSR juvenil em crianças e adolescentes dos 2 ½ aos 16 anos, sendo a prevalência maior no sexo feminino, na proporção de 4:1^{5,9,10}, o que está de acordo com este caso.

Na DSR juvenil a ocorrência do quadro clínico após factor precipitante, geralmente um traumatismo, é menos frequente do que no adulto¹⁰. Nesta doente houve desencadeamento dos sinais e sintomas após uma punção venosa no membro superior primeiramente afectado, não se identificando qualquer estímulo agressor para o desenvolvimento dos sintomas no membro contralateral.

Nesta doença, a intensidade da dor é desproporcional ao trauma desencadeante, tal como se verificou com esta adolescente⁵.

Existem várias teorias quanto à etiologia da DSR, que ainda não está bem esclarecida. Alguns autores sugerem uma perturbação do sistema nervoso simpático com aumento da sua actividade, mas com os dados actuais disponíveis parece mais provável uma hipersensibilidade a neurotransmissores¹¹. Outras hipóteses incluem a libertação de uma substância dolorosa, uma perturbação do metabolismo opioide natural e uma resposta inflamatória exagerada¹¹.

Um estudo dos aspectos psicológicos das crian-



Figura 4 e 5. Postura actual das mãos, mantendo posição de flexão dos dedos.

ças e adolescentes com DSR concluiu pela presença de um significativo stress psicológico subjacente, na maioria dos casos¹², o qual foi negado por esta doente.

O diagnóstico é essencialmente clínico, apoiado por alguns exames complementares de diagnóstico^{1,11}.

Esta doente pelos seus sinais e sintomas encontra-se na transição do estágio I para o II de Steinbrocker, apresentando ainda alguns sintomas da primeira fase como a dor à mobilização tumefacção ligeira e a hipersudorese das extremidades distais dos membros superiores, mas também já alguns sintomas da segunda fase como as deformidades em flexão dos dedos (sem contractura estabelecida) e a coloração cianótica/pálida das mãos, não se verificando quaisquer atrofias da pele, do tecido subcutâneo ou muscular^{1,6,13}.

Tal como é habitual na DSR, nesta jovem os exames laboratoriais mostraram resultados normais^{1,3} e o estudo radiológico inicial não apresentou as alterações típicas (osteopenia homogénea, desmineralização em banda horizontal metafisária e mais raramente osteopenia heterogénea, mosqueada), o que sucede em 70% dos casos de DSR juvenil^{1,10}.

A cintigrafia com bifosfonatos de tecnécio 99m com hiperfixação discreta do radioisótopo (na primeira no punho direito e na segunda em ambos os punhos), enquadra-se na percentagem menor de casos de DSR juvenil em que não há hipofixação óssea do radioisótopo. A menor captação do radiofármaco está descrita na literatura como mais frequente, embora se possam encontrar os vários padrões de fixação, inclusivamente uma cintigrafia normal^{14,15,16}.

Esta doente apresenta alterações da coloração

dos dedos das mãos bem como um edema «mole», depressível, das extremidades distais superiores, manifestações que também podem corresponder a uma fase inicial da Esclerose Sistémica (ES) ou da Fascíte Eosinofílica. No entanto, as alterações da coloração dos dedos não são desencadeadas pelo frio ou alterações da temperatura nem por stress emocional e nos 5 meses de seguimento da doente foi possível verificar a ausência de espessamento cutâneo (que surge precocemente na ES difusa, atingindo-se frequentemente o score cutâneo máximo nos primeiros 6 a 12 meses da doença, diminuindo a partir de então)¹⁷, outras queixas músculo-esqueléticas ou fadiga que são igualmente sintomas iniciais comuns na ES. Na ES limitada os doentes podem ter fenómeno de Raynaud durante alguns anos antes de surgirem outros sinais e sintomas da doença, como a esclerodactilia. Mas, como já foi referido, a doente não apresenta características típicas do fenómeno de Raynaud, nem outros sintomas precoces como a epigastralgia ou disfagia. A VS normal e a ausência de anticorpos antinucleares, presentes em 90% dos doentes com Esclerose Sistémica, constituem dados adicionais desfavoráveis a esta hipótese diagnóstica^{3,18}.

A evolução clínica da Fascíte Eosinofílica caracteriza-se por a extremidade afectada apresentar-se inicialmente tumefacta, adquirindo progressivamente a pele aspecto em «casca de laranja» e posteriormente endurecimento, o que não se verificou até à data nesta doente. De igual modo, a ausência de algumas alterações laboratoriais comuns nesta doença, como a eosinofilia periférica, a VS elevada e a hipergamaglobulinémia, tornam este diagnóstico pouco provável^{3,18}.

Foram também excluídas outras patologias que fazem diagnóstico diferencial com a DSR como as

tendinites, a doença inflamatória articular, a neoplasia, a lesão traumática, a isquemia arterial, a trombose venosa, a lesão neurológica periférica e a reacção de conversão^{3,18}.

A medida preventiva mais eficaz consiste no controlo da dor e mobilização precoce¹¹. Vários fármacos têm sido experimentados com resultados variáveis, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-depressivos, corticosteroides, beta-bloqueantes (como o propranolol, com aumento progressivo da dose), vasodilatadores (como os nitratos transdérmicos) e calcitonina por via intra-muscular^{3,11,19,20,21}. O uso de nitratos transdérmicos tem sido referido no tratamento de alguns casos clínicos refractários, com aparente melhoria do edema e da dor, embora o papel exacto da venodilatação como factor adjuvante terapêutico na DSR esteja ainda por esclarecer²⁰. A fisioterapia é de extrema importância, sendo indispensável para a resolução da maioria dos casos^{3,11,22,23}. O tratamento/acompanhamento psicológico e cognitivo também não deve ser subestimado^{24,25}.

Existem tratamentos mais agressivos e invasivos que, em geral, estão indicados para as crianças mais velhas e para os casos mais graves, como sejam o bloqueio simpático com injeções paravertebrais ou epidurais de anestésicos locais, a anestesia regional intravenosa com agentes alfa-adrenérgicos, a ketanserina (que actua como antagonista da serotonina) e a simpatectomia cirúrgica^{3,24,26,27}. Existem, ainda, alguns relatos recentes na literatura de sucesso com a utilização de gabapentina no tratamento da DSR juvenil, nomeadamente o caso de uma jovem em que estavam afectados os membros superiores e a doença era refractária à simpatectomia química dos gânglios estrelados^{28,29}.

Nesta adolescente, apesar de ter apêutica farmacológica instituída e do recurso à Medicina Física e de Reabilitação, as manifestações clínicas persistem, apresentando já cinco meses de evolução.

O prognóstico da DSR juvenil, em geral, é mais favorável do que nos adultos, no entanto, estão descritos vários casos de DSR juvenil recorrente e refractária ao tratamento e, apesar de nas crianças e adolescentes serem mais raros os casos de sequelas permanentes, a imobilização prolongada dos membros pode levar a atrofia, retracções, contracturas e impotência funcional^{1,30}.

Bibliografia

1. Bexiga M. Algoneurodistrofia. In: Viana de Queiroz

- M. Reumatologia. Lisboa: Lidel, 2002 vol.3:179-183.
2. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-133.
3. Doury P, Dequeker J. Algodystrophy/Reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. St. Louis: Mosby, 2000:44.1-44.8.
4. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;106:209-210.
5. Henneberg SW, Nielsen SM, Pederson FK. Reflex dystrophy affects children, too. *Ugeskr Laeger* 2003;165:2484-2485.
6. Steinbrocker O, Sptizer N, Friedman H. The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. *Ann Intern Med* 1948;29:22-52.
7. Graffar M. Un methode de classification sociale d'échantillons de population. *Cour* 1965;6:445.
8. Dietz FR, Mathews KD, Montgomery WJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Clin Orthop* 1990;258:225-231.
9. Guler-Uysal F, Basaran S, Geertzen JH, Goncu K. A 21/2-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy syndrome (CRPS type I): case report. *Clin Rehabil* 2003;17:224-227.
10. Bruscas Izu C, Polo Ostarz MA, Simon L. Algodystrophy in the child and the adolescent: the comparative aspects with that in the adult. *Ann Med Interna* 1995;12:197-200.
11. Gordon N. Reflex sympathetic dystrophy. *Brain Dev* 1996;18:257-262.
12. Bernstein BH, Singsen BH, Kent JT et al. Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *J Pediatr* 1978;93:211-215.
13. Driessens M, Dijs H, Verheyen G, Blockx P. What is reflex sympathetic dystrophy? *Acta Orthop Belg* 1999;65:202-217.
14. Laxer RM, Allen RC, Malleson PN, Morrison RT, Petty RE. Technetium 99m-methylene diphosphonate bone scans in children with reflex neurovascular dystrophy. *J Pediatr* 1985;106:437-440.
15. Ashwal S, Tomasi L, Neumann M, Schneider S. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in children. *Pediatr Neurol* 1988;4:38-42.
16. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, Athreya BH, Heyman S. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. *Arthritis Rheum* 1989;32:480-485.
17. Denton C. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. Comunicação em 1st EULAR/EU-STAR Scleroderma Course. Budapest, 13-16/01/2005.
18. Alegre J, Alvarez B. Síndrome doloroso regional complejo. Distrofia simpático-reflexa. In: SER. Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000:625-627.
19. Hyland WT. Treating reflex sympathetic dystrophy with transdermal nitroglycerin. *Plast Reconstr Surg*

- 1989;83:195
20. Manahan AP, Burkman KA, Malesker MA, Benecke GW. Clinical observation on the use of topical nitroglycerin in the management of severe shoulder-hand syndrome. *Nebr med J* 1993;78:87-89.
 21. Kokkas B, Papadopoulos C, Mironidou M et al. Comparison of felodipine and nitroglycerin actions on vasomotion physiology. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999;12:37-42.
 22. Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, Kidder M, Sapp L. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain* 1999;15:218-223.
 23. Wesdock KA, Stanton RP, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children. A physical therapy approach. *Arthritis Care Res* 1991;4:32-38.
 24. Pawl RP. Controversies surrounding reflex sympathetic dystrophy: a review article. *Curr Rev Pain* 2000;4:259-267.
 25. Papadopoulos GS, Xenakis TA, Arnaoutoglou E, Tefal, Kitsoulis PB. The treatment of reflex sympathetic dystrophy in a 9 year-old boy with long standing symptoms. *Minerva Anesthesiol* 2001;67:659-663.
 26. Suresh S, Wheeler M, Patel A. Case series: IV regional anesthesia with ketorolac and lidocaine: is it effective for the management of complex regional pain syndrome I in children and adolescents? *Anesth Analg* 2003;96:694-695.
 27. Honjyo K, Hamasaki Y, Kita M, Harano K, Totoki T, Miyazaki S. An 11-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy successfully treated by thoracoscopic sympathectomy. *Acta Paediatr* 1997;86:903-905.
 28. Tong HC, Nelson VS. Recurrent and migratory reflex sympathetic dystrophy in children. *Pediatr Rehabil* 2000;4:87-89.
 29. Wheeler DS, Vaux KK, Tam DA. Use of gabapentin in the treatment of childhood reflex sympathetic dystrophy. *Pediatr Neurol* 2000;22:220-221.
 30. Murray CS, Cohen A, Perkins T, Davidson JE, Sills JA. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Dis Child* 2000;82:231-233

Autor responsável pela correspondência:

Graça Sequeira
 Morada: Praceta Gil Vicente nº2, 6 Dto
 2790-080 Carnaxide
 Telef.: 214 172 295/ 962 759 084
 E-mail: graca.sequeira@clix.pt

12th European Pediatric Rheumatology Congress

França, Paris

15 a 18 Setembro, 2005

Limite de envio de resumos:

30 de Abril de 2005

UTILIZAÇÃO DE VERTEBROPLASTIA
PERCUTÂNEA PARA CONTROLO
ÁLGICO EM COLAPSO VERTEBRAL
OSTEOPORÓTICO – A PROPÓSITO
DE UM CASO CLÍNICO

A Cordeiro, AR Cravo
MJ Santos, F Godinho
P Gonçalves, V Tavares
B Craveiro Lopes, P Saraiva
P Vilela, A Goulão
J Canas da Silva

Serviço de Reumatologia, Serviço de Anestesiologia e
Serviço de Neuroradiologia do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A dor das fracturas vertebrais osteoporóticas reduz a qualidade de vida dos doentes e é um desafio em termos de analgesia. A vertebroplastia percutânea e a cifoplastia são técnicas intervencionais cujo objectivo consiste na redução precoce da dor e no caso da cifoplastia também na restauração da altura do corpo vertebral.

Estas duas técnicas têm em comum a introdução de cimento polimetilmetacrilato (PMMA) no corpo vertebral, permitindo a estabilização de fracturas e têm demonstrado resultados promissores em termos de um rápido e eficaz controlo da dor.

Neste artigo faz-se uma revisão sumária das técnicas de vertebroplastia e de cifoplastia, suas indicações, resultados obtidos e complicações a propósito de um caso clínico de uma doente com osteoporose fracturária induzida por corticóides que foi submetida a vertebroplastia por dor refractária à terapêutica médica.

Palavras-Chave: Fracturas Vertebrais; Osteoporose; Vertebroplastia.

ABSTRACT

The pain caused by vertebral fractures reduces patients' quality of life representing a therapeutic challenge in terms of analgesia. Percutaneous vertebroplasty and kiphoplasty are both new techniques aimed to rapidly achieve pain control and, in the latter case, also used to allow restoration of the vertebra height.

Vertebra stabilization is achieved by injecting polymethylmethacrylate (PMMA) cement within the vertebral body. Several studies have reported an efficient and rapid onset of pain relief.

In this article we summarily review both procedures, indications, results and complications of these new techniques after presenting a clinical case of a patient with corticoid induced osteoporotic vertebral fractures that underwent percutaneous vertebroplasty due to refractory pain.

Key-Words: Vertebral Fractures; Osteoporosis; Vertebroplasty.

UTILIZAÇÃO DE VERTEBROPLASTIA PERCUTÂNEA PARA CONTROLO ÁLGICO EM COLAPSO VERTEBRAL OSTEOPORÓTICO – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A Cordeiro*, AR Cravo*, MJ Santos*, F Godinho*, P Gonçalves*, V Tavares*,
B Craveiro Lopes**, P Saraiva***, P Vilela***, A Goulão***, J Canas da Silva*

Introdução

A dor causa diminuição da qualidade de vida, particularmente quando crónica, e a sua importância na avaliação dos doentes tem levado a que seja considerada como o «5º sinal vital». O colapso vertebral osteoporótico tem implicações na postura axial, aumento do risco de nova fractura, possível interferência e compromisso da função pulmonar e aumento de mortalidade¹. Em alguns doentes causa também um avultado consumo de fármacos analgésicos pela intensidade da dor. Por estes motivos, os investigadores têm procurado alternativas às medidas terapêuticas clássicas, que apresentem resultados mais duradouros e poucos efeitos adversos, tentando minimizar as complicações associadas às fracturas vertebrais. Neste âmbito, a vertebroplastia e a cifoplastia têm sido importantes por terem demonstrado bons resultados no alívio da dor por colapso vertebral¹⁻⁴, apesar de não existirem estudos prospectivos controlados e aleatorizados.

Neste artigo faz-se uma abordagem sucinta das técnicas de vertebroplastia e cifoplastia, com maior destaque para a primeira dado ter sido realizada numa doente do Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO), cujo caso se descreve seguidamente.

Caso Clínico

Trata-se de uma doente do sexo feminino, de 64 anos de idade, de raça branca, obesa e hipertensa, com o diagnóstico de Dermatomiosite desde Maio

de 1998, efectuado em internamento, no Serviço de Dermatologia do HGO. Apresentava um quadro clínico inicial de *rash* heliotrópico na face e macular disperso no tronco e região proximal das coxas bilateralmente, pápulas de Gottron nas mãos, artralgias das mãos e joelhos e diminuição da força muscular proximal dos membros superiores e inferiores. Analiticamente apresentava elevação da CPK (creatinina fosfoquinase), LDH (desidrogenase láctica) e ALT (alanina transferase). Efectuou, na altura, biópsia do músculo deltóide que revelou diversas zonas de infiltração por células mononucleadas com predomínio de linfócitos, infiltrados em redor dos vasos capilares, endo e perimísio e algumas fibras revelando densificação e eosinofilia do sarcoplasma, compatível com processo inflamatório. O electromiograma (EMG) detectou potenciais miopáticos no músculo deltóide. Foi inicialmente medicada com corticóides, com resposta parcial e posteriormente associada azatioprina (2mg/Kg/dia) mas sem benefício adicional. Ainda em regime de internamento foi introduzido metotrexato oral, que foi suspenso por alterações da função hepática. A doente teve alta medicada apenas com corticoterapia (40mg/dia de prednisolona) e com seguimento em consulta de Dermatologia do HGO. A investigação efectuada nessa data, para avaliação de neoplasia oculta foi negativa.

Cerca de um ano depois foi-lhe diagnosticado carcinoma da mama direita. Foi submetida a mastectomia total, quimioterapia pré e pós-operatória, sem posterior evidência de metastização, ficando sob terapêutica com tamoxifeno. Verificou-se melhoria das lesões de Dermatomiosite, permitindo a redução progressiva da corticoterapia, que suspendeu em Abril de 2000.

Até Março de 2002 registou-se apenas um episódio de exacerbação das lesões cutâneas, sem evi-

*Serviço de Reumatologia
**Serviço de Anestesiologia
***Serviço de Neuroradiologia
Hospital Garcia de Orta

dência de diminuição da força muscular. Em Abril desse ano ocorreu novo agravamento das lesões cutâneas na face e diminuição da força muscular com incapacidade para a marcha, tendo sido re-introduzida terapêutica com corticosteróides. Poucos meses depois inicia dorso-lombalgia constante e refractária à terapêutica com analgésicos simples. Admitindo metastização oculta, o tamoxifeno foi suspenso e iniciou letrazole. Foi investigada, em internamento no Serviço de Oncologia do HGO, para avaliação de recidiva tumoral que se revelou negativa.

Foi transferida para o Serviço de Reumatologia do HGO a 9 de Outubro de 2002. Nos seis meses precedentes esteve sob corticoterapia sistémica em doses diárias variando entre 30 e 60 mg de prednisolona, sem melhoria clínica.

Objectivamente apresentava *rash* facial macular e heliotrópico na face (figura 1), eritema em «V» no tronco, pápulas de Gottron nas mãos, diminuição da força muscular proximal nos quatro membros, mais marcada nos membros inferiores; zona de distesia para-escapular direita sequelar a *Herpes zooster*, sem outras alterações neurológicas. Apresentava ainda palpação dolorosa das apófises espinhosas na transição dorso-lombar. Laboratorialmente não havia elevação das en-

zimas musculares, nem aumento dos parâmetros de fase aguda.

A ressonância magnética (RM) das coxas revelou atrofia das massas musculares da extremidade proximal das coxas de forma simétrica e aumento do conteúdo lipomatoso. O EMG demonstrou potenciais miopáticos, com sinais de irritabilidade muscular nos membros superiores e com velocidades de condução normais.

Para investigação da dorso-lombalgia realizou radiografia da coluna dorso-lombar que revelou colapsos vertebrais osteoporóticos em D₁₂, L₂ e L₃ (figura 2). A complementaridade com RM evidenciou deformação em cunha de vértice anterior dos corpos das vértebras de D₁₂ e L₂, afundamento da plataforma somática de L₃ (figura 3); ligeiro recuo dos muros posteriores somáticos das vértebras D₁₂ e L₂, não condicionando estenose significativa do



Figura 1. *Rash* heliotrópico e facial. Eritema em V na face antero-superior do tronco.



Figura 2. Radiografia da coluna lombar antes da vertebroplastia.

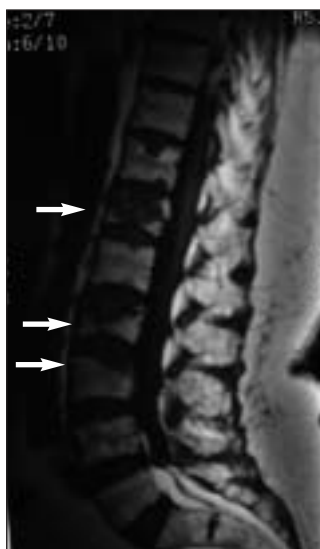


Figura 3. Ressonância magnética da coluna lombar antes da vertebroplastia. As setas indicam a localização das fracturas vertebrais

canal raquidiano central. A imagem STIR demonstrou hipersinal dos corpos vertebrais de D₁₂, L₂ e L₃ compatível com fracturas recentes dos respectivos corpos vertebrais (figura 4).

Desta forma as hipóteses clínicas consideradas foram:

1. Dermatomiosite com actividade cutânea, associada a diminuição da força muscular, mas apenas com actividade miopática detectável pelo EMG, enzimas musculares dentro dos valores normais e com RM demonstrando apenas infiltração adiposa.
2. Possível miopatia dos corticóides.
3. Osteoporose fracturária (D₁₂, L₂ e L₃) induzida por corticóides.

Pela actividade da doença iniciou ter apêntica com ciclosporina (2,5 mg/Kg/dia) e progressiva redução da corticoterapia, com boa resposta clínica em termos cutâneos e musculares. Nesta altura iniciou concomitantemente suplementos de cálcio e vitamina D associado a bifosfonato oral. Contudo, clinicamente, mantinha incapacidade para a marcha pela dorso-lombalgia, apesar de doses crescentes de analgesia, nomeadamente anti-inflamatórios e opióides. Foi optimizada a analgesia, com recurso a clonixilato de lisina (375mg/dia), tamadol (300mg/dia) e naproxeno (1g/dia), mas, por persistência do quadro, iniciou terapêutica opióide com morfina oral (MST 6 mg/dia). Posteriormente houve necessidade de colocação de PCA (Patient Controlled Analgesia) com morfina (400mg em 5 dias) em associação a metoclopramida por bomba infusora subcutânea para controlo algico.

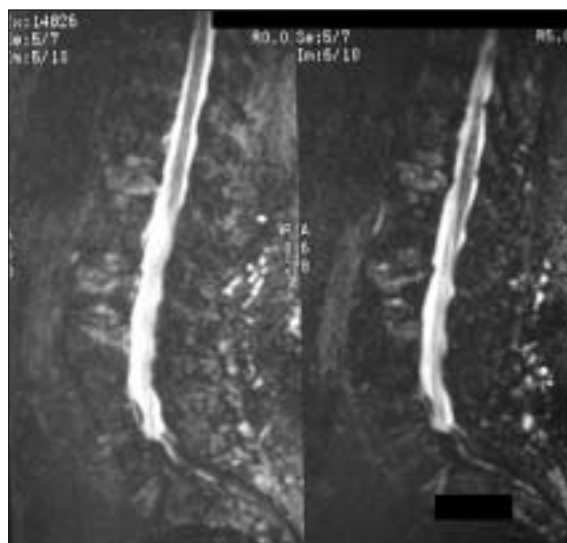


Figura 4. Imagem STIR, em ressonância magnética da coluna lombar, evidenciando as fracturas recentes (hipersinal).

Dada a situação clínica exposta colocou-se a hipótese de realização de vertebroplastia, tendo-se optado por realizar, numa primeira fase, apenas vertebroplastia de D₁₂. O procedimento foi realizado por uma equipa de Neurorradiologistas do HGO, sob anestesia geral, através de técnica bipedicular, utilizando cimento polimetilmetacrilato (PMMA) e sem complicações associadas ao procedimento. Verificou-se uma franca melhoria clínica nas 24 horas seguintes, com possibilidade de marcha ao segundo dia e suspensão de PCA cinco dias depois, mantendo apenas como analgesia tamadol na dose de 150mg/dia, via oral. Esta melhoria permitiu também intensificação do programa de reabilitação e alta clínica. Não foi efectuada antibioterapia profilática e não surgiram infecções ulteriores.

O controlo radiográfico (figura 5) e por tomografia computadorizada (TC) (figura 6) revelou ligeiro extravasamento anterior de cimento PMMA, paravertebral, assintomático.

Um ano e meio após a vertebroplastia a doente necessitava ainda de analgesia, mas com maior independência nas actividades de vida diárias e melhoria da sua qualidade de vida, comparecendo às consultas sem necessidade de auxílios de marcha. Em termos da actividade da dermatomiosite ficou assintomática, mantendo a terapêutica imunossupressora já instituída. Posteriormente, no início de 2004, ocorreu novo agravamento das



Figura 5. Radiografia da coluna dorso-lombar após vertebroplastia. A seta indica a localização da vertebroplastia e o extravasamento anterior do cimento.



Figura 6. Imagem de tomografia computadorizada evidenciando o extravasamento de cimento.

lesões cutâneas ao nível da face sem actividade de miosite. Após nova investigação de recidiva tumoral que, uma vez mais foi negativa, associou-se metotrexato oral na dose de 10mg/semana com boa resposta clínica.

A doente faleceu no domicílio em Junho de 2004, por episódio de morte súbita de etiologia não esclarecida.

Discussão

A dor da fractura vertebral condiciona, em muitos casos, incapacidade nas actividades de vida diária, dependência e um elevado consumo de analgésicos. Em termos terapêuticos pode ser mesmo um desafio, sendo este caso clínico um bom exemplo. Em termos da prática clínica na Reumatologia, o desafio é exactamente evitar que surjam fracturas osteoporóticas, particularmente as induzidas por corticoterapia. No caso apresentado a doente só foi seguida no nosso Serviço após a ocorrência das fracturas, que podem estar associadas à introdução tardia de agentes anti-reabsorptivos e de suplementos de cálcio e vitamina D. Estes devem ser sistematicamente utilizados nas situações em que é feita

uma prescrição de corticóides sistémicos em dose moderada a alta por períodos prolongados.

No que respeita à actividade da dermatomiosite, foi controlada com a introdução de imunossupressão, mas as fracturas vertebrais necessitaram de uma opção estratégica um pouco diferente da simples imobilização e analgesia. Efectivamente, a opção da realização da vertebroplastia tornou-se premente dada a dor intratável referida pela doente. Apesar de não ser uma opção de primeira linha na abordagem de todos os doentes com fracturas vertebrais, a vertebroplastia tem demonstrado ser uma alternativa válida a ponderar em determinados doentes. O tratamento médico conservador habitualmente prescrito no caso das fracturas vertebrais osteoporóticas (repouso, analgésicos, ortóteses) tem resultados positivos no alívio da dor a médio prazo, mas não corrige a perda do alinhamento axial. Também a imobilização prolongada acarreta riscos num doente idoso com osteoporose fracturária, nomeadamente atrofias musculares, escaras de decúbito, tromboembolismo pulmonar e acentuação da desmineralização óssea, entre outras. Os fármacos anti-reabsorptivos utilizados na terapêutica da osteoporose promovem o aumento da densidade mineral óssea e reduzem o risco de fracturas, mas não têm efeito analgésico significativo.

A vertebroplastia e a cifoplastia percutâneas são técnicas inovadoras que poderão proporcionar aos doentes com colapsos vertebrais um rápido e efi-

caz alívio da dor, com consequente melhoria do bem-estar geral e redução das complicações associadas a esta situação.

Os procedimentos: Vertebroplastia e Cifoplastia

A primeira vertebroplastia percutânea de que há relato foi realizada em França em meados da década de 80 para tratamento de um angioma vertebral^{4,7}. Esta técnica é realizada sob anestesia geral ou raqui-anestesia e consiste na introdução percutânea de uma agulha na vértebra colapsada. A abordagem é posterior, via transpedicular ou paravertebral, guiada por fluoroscopia seguido da injeção, por seringa, de cimento PMMA^{2,4,5}.

Pode ser usada a técnica bipediculada com infusão separada de cimento em ambas as hemivértebras via os dois pedículos (com duas agulhas), ou a técnica unipediculada, com colocação da agulha no terço anterior do corpo da vértebra por via transpedicular. Esta escolha depende do operador, do tipo e idade da fractura^{4,8}. Segundo alguns autores⁶ a técnica unipediculada é potencialmente menos traumática, mais rápida e assegura uma maior distância entre o ponto de entrada da agulha e o local de injeção do cimento. Contudo este facto é ainda controverso e em termos de resultados no alívio da dor ambas as abordagens são sobreponíveis⁷. Numa sessão única pode ser efectuada a injeção de uma ou mais vértebras.

A cifoplastia é uma variante mais recente (1998) da vertebroplastia, que consiste na colocação percutânea de uma cânula, com um balão insuflável, no corpo vertebral afectado, por via trans ou extra pedicular. Esta última abordagem é mais comum para as vértebras torácicas. Seguidamente insufla-se o balão, que cria uma cavidade no respectivo corpo vertebral, restaurando a altura da vértebra. Após remoção do balão procede-se ao preenchimento da cavidade com cimento viscoso a baixa pressão e a menor temperatura do que a usada na vertebroplastia^{2,8-10}, com controlo fluoroscópico, sob anestesia geral ou raqui-anestesia.

O cimento utilizado nestas técnicas é o PMMA, substância radiopaca e fácil de manusear, sem propriedades osteocondutoras, com alta temperatura de polimerização e sem potenciais efeitos lesivos para os tecidos adjacentes vertebrais. A quantidade de cimento injectada é de cerca de 4ml, suficiente para restabelecer as propriedades biomecânicas da vértebra, dotando-a de rigidez suficiente^{4,8}. Existem estudos com injeção de quantidades superiores de PMMA mas não excedendo os

13 ml⁷. Estão já em estudo balões reabsorvíveis e novos compostos sintéticos osteocondutores e biodegradáveis^{2,5,7,8}, alguns deles já utilizados de forma experimental.

Indicações

A vertebroplastia foi inicialmente utilizada para o tratamento de hemangiomas vertebrais. Actualmente ambas as técnicas têm sido usadas com sucesso em casos de colapso vertebral por lesões osteolíticas de mieloma múltiplo, na doença metastática e nas fracturas osteoporóticas^{1,2,5,11} para controlo da dor, melhoria funcional e do bem-estar geral, claramente inquestionável em casos de malignidade. A utilização destes procedimentos de forma profilática em doentes de risco é ainda controversa^{2,4}.

Ambas as técnicas devem ser cuidadosamente planeadas e em doentes seleccionados, tendo em atenção a história clínica do doente, etiologia, idade e anatomia da fractura. Os métodos de imagem, permitem estabelecer a precocidade da fractura pela presença de edema medular e verificar a integridade do muro posterior da vértebra^{7,10}.

Contra-Indicações

Dado tratar-se de uma técnica relativamente recente existe ainda discussão acerca das contra-indicações da vertebroplastia. A infecção nos tecidos adjacentes e a extensão epidural de tumor pré-existente, com compromisso neurológico são consideradas contra-indicações absolutas^{6,7}. Está geralmente contra-indicada (contra-indicações relativas) em situações de compromisso cardiovascular, coagulopatia, osteomielite, envolvimento lítico marcado do muro posterior (maior risco de extravasamento para o canal medular) e em casos de colapso vertebral extremo definido por uma redução da altura do corpo vertebral superior a 65-70%^{2,3,7,10}.

Resultados

A vertebroplastia tem demonstrado alívio rápido da dor (em cerca de 24 a 48 horas) em mais de 90% dos casos e com efeito duradouro^{2,3,5,7,8,12}.

Os dados da literatura sugerem que, na maioria dos casos, a vertebroplastia estabiliza mas não melhora a deformação vertebral e a cifose^{1,4,5}. Publicações recentes⁸ referem estudos que incluem fracturas em que a deformidade em cunha ainda não é fixa («fracturas móveis») e nas quais se

verifica algum benefício em termos de restauração da altura anterior do corpo da vértebra, com a realização de vertebroplastia.

O mecanismo subjacente ao alívio da dor não está completamente esclarecido e ultrapassa a simples estabilização mecânica da fractura (pois é injectada uma quantidade mínima de cimento), propondo-se um efeito químico local (neurotoxicidade), vascular e térmico do cimento ao nível das terminações nervosas adjacentes da medula e da matriz óssea^{2,6,11}. Também a consolidação das microfracturas dos pratos vertebrais parece contribuir para o efeito anti-álgico.

Verifica-se uma franca e rápida melhoria da dor e dos índices funcionais com diminuição do consumo de analgésicos após 24 a 72 horas da realização da vertebroplastia e os resultados em termos de analgesia parecem manter-se mais de um ano após a realização do procedimento^{5,6,12,13}. Todavia um estudo (não aleatorizado) publicado em 2003³ salientava o facto dos resultados clínicos obtidos, em termos de dor, comparando a vertebroplastia com medidas conservadoras, eram semelhantes ao fim de 6 semanas e de um ano nos dois grupos.

Na cifoplastia os vários estudos publicados têm igualmente demonstrado excelentes resultados em termos de analgesia e funcionalidade na ordem dos 90%^{1,2,9,10} e com consequente diminuição do consumo de analgésicos. A cifoplastia aumenta ainda a altura da vértebra fracturada em cerca de 50% e melhora o grau de cifose¹⁰. Este benefício é mais significativo se a cifoplastia for realizada nos primeiros três meses após a ocorrência da fractura (estimada a partir do início da dor).¹⁰ No entanto, o resultado, em termos de alívio da dor mantém-se, mas com menor grau de recuperação da altura vertebral, se realizada após este período^{1,2,9}.

Programação e decisão de realização das técnicas

Apesar do alívio da dor ser excelente, os doentes com fracturas crónicas tendem a não diminuir substancialmente a quantidade de analgésicos, após realização de vertebroplastia⁴. Grande parte dos doentes com fracturas agudas, tem dificuldade em suportar a dor³, o que parece favorecer uma intervenção mais precoce e não apenas nos casos refractários à terapêutica analgésica^{3,4}. Todavia o «timing» ideal para realização deste procedimento é ainda desconhecido³.

Relativamente à cifoplastia, também não está estabelecido um tempo ideal para a sua realização,¹⁰ mas os resultados são melhores se for efec-

tuada numa fase precoce após a ocorrência da fractura, idealmente nos primeiros três meses. Este período é particularmente importante para as fracturas localizadas na transição dorso-lombar, pela maior tendência à instalação de cifose¹⁰.

Do protocolo de investigação dos doentes a submeter a estas técnicas é parte fundamental o estudo por RM da raquíis. Com este, visa-se, não só uma melhor caracterização e avaliação da extensão do processo patológico em questão, como se pretende também que o mesmo estabeleça de forma inequívoca uma relação causal entre o quadro clínico e os resultados da imagem. Para tal, é parte integrante daquele estudo a realização de sequências ponderadas em T₂ e com supressão do sinal da gordura (STIR). Esta sequência permite mostrar, com vantagem, a presença ou ausência de edema na região esponjosa somática, reflectindo a idade da vértebra colapsada, o que se relaciona directamente com a eficácia do procedimento.

Complicações

As complicações ocorrem numa baixa percentagem dos casos e são geralmente mínimas ou transitórias^{2,5,8}. O extravasamento de cimento é a complicação mais frequentemente descrita, ainda que assintomática na grande maioria dos casos^{1,2,4,5,7,8}. As várias séries publicadas apontam para uma incidência de cerca de 30 a 70%, ocorrendo o extravasamento para os discos adjacentes e tecidos paravertebrais. Nas situações mais graves, pode ocorrer extravasamento para dentro do canal medular, com risco de compressão¹⁴. Este risco relaciona-se com a liquidez, alta pressão e quantidade de cimento injectado mas também com o grau de destruição da cortical e com a gravidade do colapso vertebral, sendo mais frequente nas situações metastáticas ou por mieloma^{1,2,4,14}. A injeção de grandes quantidades de cimento ou com distribuição francamente desigual no corpo fracturado acarreta também maior risco de fractura em vértebras adjacentes^{6,8}.

As complicações descritas em vários estudos publicados incluem fracturas de costelas e de apófises transversas durante a intervenção, nevralgia intercostal, febre, radiculopatias transitórias e compressão de raízes nervosas^{2,3,5,6}. O risco destas complicações está aumentado nos casos de má visualização na altura de colocação da agulha ou durante a injeção do cimento⁴.

O tromboembolismo pulmonar com evidência de êmbolos de cimento nas radiografias de tórax,

tem sido outra das complicações descritas com estes procedimentos^{2,3,15-17}. A sua incidência é inferior a 5% e na maioria dos casos os doentes permanecem assintomáticos^{5,6,15}, contudo têm sido recentemente descritos casos de associação a síndrome de dificuldade respiratória aguda grave¹⁶ e mesmo casos fatais^{17,18}. Esta complicação deriva do extravasamento de cimento, mas sem aparente relação directa com o número de vértebras injectadas¹⁵. Existem ainda relatos na literatura de que a instilação de grandes quantidades de PMMA na artroplastia da anca pode condicionar algum compromisso cardiovascular⁴, mas na vertebroplastia só se têm registado alterações ligeiras da pressão arterial, com hipotensão e hipóxia^{2,7,8}.

A cifoplastia tem a vantagem do risco de extravasamento de cimento ser significativamente inferior (4 a 8%)^{2,10}. Este facto está certamente relacionado com a diferente técnica utilizada, em que a introdução do balão ao criar uma cavidade «empurra» o osso para as margens «selando» eventuais fissuras na vértebra, e também com o pequeno volume de cimento de alta viscosidade, injectado a baixa pressão^{1,2,9}. Pelo mesmo motivo, o risco de preenchimento dos vasos epidurais, veia cava inferior e extravasamento transcortical é menor com a cifoplastia^{8,9}. A maioria das complicações verificadas com esta técnica relacionam-se com a agulha e não propriamente com o uso do balão (compressão medular)¹.

Alguns autores advogam o uso de antibioterapia profilática, nomeadamente adição de tobramicina à mistura do cimento⁷, podendo mesmo recorrer a formulações endovenosas em casos de imunossupressão grave, dado o maior risco de infecção^{4,8}. Recentemente foi publicado um caso de espondilodiscite piogénica após realização de vertebroplastia¹⁹.

Desconhece-se ainda o risco do efeito da deposição de cimento numa fractura vertebral em termos de risco de novas fracturas a outros níveis. Está descrita a ocorrência de novas fracturas após realização de vertebroplastia, mais frequentemente na zona adjacente ao nível do procedimento³⁻⁸, em particular na transição dorso-lombar. Esta complicação relaciona-se com o maior grau de restauração da altura do corpo vertebral²⁰ e com a quantidade de cimento injectada⁶. Mas pelo facto de os doentes voltar rapidamente a uma vida mais activa e terem, na maioria, diminuição da densidade mineral óssea⁷, não se pode excluir tratar-se da história natural da osteoporose^{3-5,7,8}.

Conclusões

Perante um doente com osteoporose fracturária vertebral com dor intensa, e no qual se pretende minimizar sequelas, a vertebroplastia e a cifoplastia apresentam-se actualmente como alternativas ao tratamento médico conservador e às clássicas intervenções invasivas de fixação axial.

Ambas as técnicas descritas têm excelentes resultados no alívio da dor e restituição da função, mas apenas a cifoplastia permite restaurar com eficácia comprovada a altura do corpo vertebral. O sucesso destes procedimentos depende da selecção dos doentes e da experiência do operador.

Apesar de relativamente seguras e bem toleradas, ocorre frequente extravasamento de cimento com a vertebroplastia.

Estas técnicas não são, na maioria dos casos, uma opção de primeira linha no tratamento de colapsos vertebrais. No entanto, podem justificar-se, como no exemplo apresentado, nos casos de dor intratável, mantida até três meses após a fractura, apesar do tratamento conservador.

Existem ainda poucos estudos prospectivos controlados, aleatorizados e comparativos com outras técnicas, sendo fundamental aprofundar os conhecimentos no que respeita aos resultados e complicações destes procedimentos a longo prazo.

Referências Bibliográficas

1. Garvin S, Yuan H, Reiley M. New Technologies in Spine. *Spine* 2001;26(14):1511-15
2. Lieberman I, Reinhardt M. Vertebroplasty and Kiphoplasty for Osteolytic Vertebral Collapse. *Clinical Orthopaedics and Related Research* Oct 2003; 415S:S176-S186
3. Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of Acute Osteoporotic Vertebral Fractures: a nonrandomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med* 2003; 114:257-265
4. Kallmes D, Jensen M. Percutaneous Vertebroplasty. *Radiology* 2003;229:27-36
5. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1410-1414
6. Hide IG, Gangi A. Percutaneous vertebroplasty: history, technique and current perspectives. *Clinical Radiology* 2004;59:461-467
7. Peters K, Guiot B, Martin P, Fessler R. Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fractures: Current Practice and Evolving Techniques. *Neurosurgery* 2002; 51(sup2):96-103
8. Rao R, Singrakha M. Painful Osteoporotic Vertebral

- Fracture: Pathogenesis, Evaluation and Roles of Vertebroplasty and Kyphoplasty in its Management. *J Bone Joint Surg Oct* 2003, 85-A(10): 2010-2022
9. Fournay DR, Schomer DF, Nader R et al. Percutaneous Vertebroplasty and Kiphoplasty for Painful Vertebral Body Fractures in Cancer Patients. *J Neurosurg* 2003; 98 (sup1):21-30
 10. Phillips FM. Minimally invasive treatments for osteoporotic compression fractures. *Spine* 2003;28(15S): S45-S53
 11. Niv D, Gofeld M, Devor M. Causes of Pain in Degenerative Bone and Joint Disease: A Lesson from Vertebroplasty. *Pain* 2003, 105:387-392
 12. Winking M, Stahl JP, Oertel M, Schenettler R, Boker DK. Treatment of pain from osteoporotic vertebral collapse by percutaneous PPMA vertebroplasty. *Acta Neurochir* 2004;146(5):469-76
 13. Legroux-Gerot I, Lormeau C, Boutry N, Cotten A, Duquesnoy B, Cortet B. Long-term follow-up of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Clin Rheumatol* 2004;23(4):310-7
 14. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol* 2004; 33 (9):493-505
 15. Choe H, Marom EM, Ahrar K, Truong MT, Madewell JE. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate during percutaneous vertebroplasty and kiphoplasty. *Am J Roentgenol* 2004;183(4):1097-102
 16. Charvet A, Metellus P, Bruder N, Pellissier D, Grisoli F, Gouin F. Pulmonary embolism of cement during vertebroplasty. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(8):827-830
 17. Stricker K, Orler R, Yen K, Takala J, Luginbuhl M. Severe hypercapnia due to pulmonary embolism of polymethylmethacrylate during vertebroplasty. *Anesth Analg* 2004;98(4):1184-6
 18. Yoo KI, Jeong SW, Yoon W, Lee J. Acute respiratory syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. *Spine* 2004;29(14):E294-7
 19. Yu SW, Chen WJ, Lin WC, Chen YJ, Tu YK. Serious pyogenic spondylitis following vertebroplasty – a case report. *Spine* 2004;29(10):E209-11
 20. Kim SH, Kang HS, Choi JA, Ahn JM. Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol* 2004; 45(4):440-5

27th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

EUA, Nashville
23-27 de Setembro de 2005

Limite de envio de resumos:
27 de Abril de 2005

GONALGIA INCAPACITANTE
EM DOENTE COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ana Cordeiro
Ana Rita Cravo
Maria José Santos
Fátima Godinho
Viviana Tavares
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

GONALGIA INCAPACITANTE EM DOENTE
COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Ana Cordeiro*, Ana Rita Cravo*, Maria José Santos**,
Fátima Godinho*, Viviana Tavares**, J. Canas da Silva***

Doente do sexo feminino, 53 anos, raça negra, com Lúpus Eritematoso Sistémico diagnosticado há dois anos. Em Dezembro de 2003 teve mielite transversa, episódio de sépsis e tromboembolismo pulmonar, sem sequelas, ficando medicada com prednisolona e ciclofosfamida oral (1mg/Kg/dia). Inicia em Junho de 2004 sinovite recidivante do joelho esquerdo, com líquido articular microbiologicamente estéril, sem febre e sem actividade da doença lúpica (a radiografia do joelho nesta altura revelava apenas alterações degenerativas incipientes). Em Outubro de 2004 teve quadro de artrite séptica do joelho esquerdo com isolamento de *Enterobacter aerogenes* no líquido articular. A gonalgia incapacitante persistiu, após terapêutica antibiótica de acordo com antibiograma (trimetoprim-sulfametoxazol 960mg 12/12h po, gentamicina 160mg/dia ev. e flucloxacilina 1g 6/6h ev.) durante 30 dias. Na radiografia do joelho, é visível a imagem clássica, actualmente pouco frequente, de abscesso de Brodie, compatível com foco de osteomielite.



Figura 1. Imagem radiológica do joelho (perfil). Abscesso de Brodie.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Assistente Graduada de Reumatologia

***Chefe de Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

Exmo Senhor Editor,

Vai ser editado nessa Revista, com grande honra para mim, um estudo do Prof. Gerard Wall, da Universidade de Limerick, Irlanda, sobre Lúpus em Portugal.

Esse estudo resultou dum encontro que tivemos durante umas Jornadas em Dublin e em que me lamentei do material que tínhamos na Associação de Doentes com Lúpus e que não era aproveitado.

Espero que seja o início de uma colaboração mais efectiva entre Associações de Doentes e Reumatologistas, para que possamos unidos, aproveitar o potencial de dados e conhecimentos existentes nas Associações de Doentes.

Estaremos dispostos a dar toda a colaboração necessária.

Com os meus agradecimentos,

Rosa Maria Gonçalves
Associação de Doentes com Lúpus

AGENDA

**13th International Congress of Immunology and
5th Annual Meeting of the Federation of Clinical
Immunology Societies (FOCIS)**

Local e Data: EUA, Boston. 12-16 Maio, 2005

XXXI Congreso Nacional de La Ser

Local e Data: Espanha, Las Palmas de Gran Canaria.
18-20 de Maio de 2005.

2005 EULAR Congress

Local e Data: Áustria, Viena, 8-11 de Junho de 2005.

**2nd Joint Meeting of the European Calcified
Tissue Society (ECTS) and the International
Bone and Mineral Society (IBMS)**

Local e Data: Suíça, Genebra. 25-29 Junho de 2005.

**27th Annual Meeting of the American Society for
Bone and Mineral Research**

Local e Data: EUA, Nashville. 23-27 Setembro de 2005.

Limite de envio de resumos: 27 de Abril de 2005.

**69th Annual Scientific Meeting of the American
College of Rheumatology**

Local e Data: EUA, San Diego, 13-17 de Novembro
de 2005.

Pre-Conference Courses

Local e Data: 12 e 13 de Novembro de 2005.

Limite de envio de resumos: 5 de Maio de 2005.

12th European Pediatric Rheumatology Congress

Local e Data: França, Paris. 15 a 18 Setembro, 2005.

Limite de envio de resumos: 30 de Abril de 2005.

Curso de Ecografia do Aparelho Locomotor

Local e Data: Porto. 23 e 24 Setembro, 2005.

2006 EULAR Congress

Local e Data: Holanda, Amesterdão, 21-24 de Junho
de 2006.

Provável limite de envio de resumos: 31 de Janeiro
de 2006.

A Acta Reumatológica Portuguesa publica artigos originais sobre todos os temas da Reumatologia ou com ela relacionados. São também publicados artigos de revisão, casos clínicos, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões de sociedades científicas, por ex.).

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2004 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada a avaliação pelos consultores editoriais. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores;
- recusados.

Em todos os casos os pareceres dos consultores serão integralmente comunicados aos autores.

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores.

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para jefonseca@netcabo.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biênio 2005-2006):

para a morada permanente:

R. D. Estefânia, 177 - 1º D. - 1000-154 Lisboa

ou para:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail ou CD), a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word for Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, poderão ser enviados os originais em papel ou *slide*.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

Título; nome dos autores; categoria profissional; serviços ou organismos onde os autores exerçam a sua actividade e onde o trabalho foi executado; subsídios ou bolsas que contribuíram para a realização do trabalho; morada e contactos do autor responsável pela correspondência e contactos com os editores; título breve para rodapé.

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e o dos casos clínicos as 150 palavras.

- Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao resumo.

Página 3 e seguintes

O texto dos artigos originais deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos, Bibliografia.

Em se tratando de casos clínicos, os subtítulos serão: Introdução, Caso clínico, Discussão, Bibliografia.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página título.

O manuscrito não deve ultrapassar as 20 páginas para os artigos originais e revisões e as 6 páginas para os casos clínicos.

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de et al.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências:

– *Revista*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista Ano; Volume: Páginas.

Ex.: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:195-197.

– *Capítulo de livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es) médico(s). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex.: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

– *Livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: página(s).

Ex.: Lorig K. Patient Education. A practical approach. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992: 51.

As referências a trabalhos ainda não publicados, comunicações em reuniões, não publicadas em livros de resumos, ou comunicações pessoais devem ser citadas no texto e não como referências formais.

A exactidão e o rigor das referências são da responsabilidade do autor.

Quadros: Os quadros a inserir devem ser assinalados no texto em numeração romana. Cada quadro deverá ser apresentado em folha separada, dactilografado a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior do quadro deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nos quadros devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1º autor, o título breve

do artigo e a indicação da parte superior da figura.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

As provas tipográficas serão, sempre que possível, enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

Artigos de revisão: Estes artigos serão habitualmente encomendados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar com o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

Cartas ao Editor: As cartas ao editor devem constituir um comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, uma figura ou quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Separatas: Caso desejem separatas (até ao nº de 10) o 1º autor pode solicitá-las. Um maior número ficará a expensas do autor, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:
Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseadas na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____
Nome (maiúsculas): _____
Assinatura: _____

Acta Reumatológica Portuguesa publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2004 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The articles can be written in Portuguese or in English.

Written opinions are of the exclusive responsibility of the author. Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

- accepted without changes;
- accepted after modifications suggested by the board;
- refused.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

All manuscripts must be sent by e-mail to jefonseca@netcabo.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

R. D. Estefânia, 177 -1º D – 1000-154 Lisboa - Portugal

or to:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Manuscripts must be accompanied by a submittal letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal (see form below).

Text should be sent in digital support (e-mail or CD), typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file. Alternatively, they can be sent as printed proof or slide.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

Title; authors's names and degrees; institutions represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

Page 2

- Title (without authors)
- Abstract

Abstract in Portuguese and in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

- Keywords

A maximum of 5 keywords should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

From the second page on, all pages should have a short title on footnote.

Manuscripts should not exceed 20 pages for original articles and reviews and 6 pages for case reports.

References: References should be cited by the numerical system and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al".

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis).

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal

name Year; Volume or number: Page(s).

Ex: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic: *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

– *Chapter in Book*

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Ex: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1991: 177-178.

– *Book*

Name(s) and initials of author(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: page(s).

Ex: Lorig K. *Patient Education. A practical approach*. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

Tables: Tables should be cited in the text with Roman numerals. Each table should be double typed on a separate sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed on a separate sheet, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF, in alternative three copies of each figure should be send. Figures should be professionally drawn and photographed. Photographs should be 10x15 cm and on the back should be labelled with the number, article title, first author name, and have top indicated.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to authors that will have 15 days to modify them according to suggestions. Contributors will receive page proofs and are asked to proofread them for printers' errors.

Editorials: Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. It cannot exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent, by their request, 10 copies of the Journal issue. Offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____