



ACTA  
REUMATOLÓGICA  
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 10 €

Vol 34 • Nº 1  
Janeiro/Março 2009

Medfarma  
edições

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

---

## EDITORES / EDITORS

---

### Editor Chefe (Chief Editor)

Helena Canhão

### Editores Associados (Associated Editors)

Catarina Limbert	Luís Graça
Elisabeth Benito Garcia	Maria José Leandro
João Eurico Fonseca	Maria José Santos
João Lameiras Campagnolo	Patrícia Nero
José António Pereira da Silva	Raquel Lucas
José Carlos Romeu	

---

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

---

Alfonse Masi (E.U.A.)	Ivânio Alves Pereira (Brasil)	Paulo Nicola (Portugal)
Ana Rita Cravo (Portugal)	Jan Dequeker (Bélgica)	Paulo Coelho (Portugal)
Anisur Rahman (Reino Unido)	JCW Edwards (Reino Unido)	Paulo Reis (Portugal)
Auli Toivanen (Finlândia)	Joachim Kalden (Alemanha)	Paul Peter Tak (Holanda)
Dafna Gladman (Canada)	Johannes Bijlsma (Holanda)	Piet van Riel (Holanda)
David Isenberg (Reino Unido)	John Isaacs (Reino Unido)	Raashid Luqmani (Reino Unido)
Eliseo Pascual (Espanha)	Juan Gomez-Reino (Espanha)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Emilia Sato (Brasil)	Loreto Carmona (Espanha)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Filipa Ramos (Portugal)	Lucia Costa (Portugal)	Steffen Gay (Suíça)
Francisco Airtton da Rocha (Brasil)	Marcos Bosi Ferraz (Brasil)	Tim Spector (Reino Unido)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Maria Odete Hilário (Brasil)	Tore Kvien (Noruega)
Gerd Burmester (Alemanha)	Maurizio Cutolo (Itália)	Yehuda Shoenfeld (Israel)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Maxime Dougados (França)	Yrjö Konttinen (Finlândia)
Hasan Yazici (Turquia)	Michel Revel (França)	
Ian Chikanza (Reino Unido)	Patricia Woo (Reino Unido)	

---

## EDITOR TÉCNICO / TECHNICAL EDITOR

---

J. Cavaleiro

### Administração, Direção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda  
Alameda António Sérgio 22, 4º B  
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso  
1495-132 Algés  
Tel: 214 121 142  
Fax: 214 121 146

### Redação

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.

### Assinaturas Anuais (4 Números)

#### Yearly Subscriptions (4 Issues)

Individual/Personal Rate	
Portugal .....	30 €
Outside Portugal .....	50 €
Instituições/Institutional Rate	
Portugal .....	40 €
Outside Portugal .....	60 €

**Depósito Legal:** 86.955/95

**Tiragem:** 7.500 exemplares

### Impressão e Acabamento

Selenova – Artes Gráficas, Lda.  
Casais da Serra • 2665-305 Milharado

### Produção Gráfica

Rita Correia

### Periodicidade

Publicação Trimestral

**Revista referenciada no Index Medicus, Medline, Pubmed desde Janeiro 2006.**

**Journal referred in Index Medicus, Medline, Pubmed since January 2006.**

**Revista incluída nos produtos e serviços disponibilizados pela Thomson Reuters, com indexação e publicação de resumos desde Janeiro de 2007 em:**

- Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition

**Journal selected for coverage in Thomson Reuters products and custom information services.**

**This publication is indexed and abstracted since January 2007 in the following:**

- Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition

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.



O papel utilizado nesta publicação cumpre os requisitos da ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).  
The paper used in this publication meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).

---

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR  
BIÉNIO 2009-2010

---

---

DIRECÇÃO

---

<b>Presidente</b>	Dr. Rui André Santos
<b>Vice-Presidente</b>	Dr. <sup>a</sup> Viviana Tavares
<b>Vice-Presidente</b>	Dr. Rui Leitão da Silva
<b>Sec. Geral</b>	Dr. <sup>a</sup> Patrícia Nero
<b>Sec. Geral Adjunto</b>	Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Helena Canhão
<b>Tesoureiro</b>	Dr. <sup>a</sup> Maria Lúcia Costa
<b>Vogal Região Norte</b>	Dr. Armando Filipe Brandão
<b>Vogal Região Centro</b>	Dr. <sup>a</sup> Margarida Oliveira
<b>Vogal Região Sul</b>	Dr. <sup>a</sup> Graça Sequeira Munoz
<b>Vogal Ilhas</b>	Dr. Ricardo Ornelas Figueira

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

<b>Presidente</b>	Dr. Augusto Faustino
<b>Secretário</b>	Dr. Walter Castelão
<b>Secretário</b>	Dr. José Saraiva Ribeiro

---

CONSELHO FISCAL

---

<b>Presidente</b>	Dr. José Vaz Patto
<b>Relator</b>	Dr. José Miguel Bernardes
<b>Vogal</b>	Dr. <sup>a</sup> Maria Manuela Parente

---

PRESIDENTE ELEITO

---

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- Revisitar o passado para melhorar o futuro** 9  
**Revisiting the past to improve the future**  
Helena Canhão

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- A teia de toxicidade do metotrexato** 11  
**The network of methotrexate toxicity**  
Clarinda Neves, Rosa Jorge, Anabela Barcelos

- Dor miofascial por pontos gatilho, uma doença multidisciplinar** 38  
**Myofascial trigger point disease – a multidisciplinary disorder**  
Caramês J, Carvalhão F, Real Dias MC

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Conduta no diagnóstico e tratamento dos pacientes com artrite reumatóide no Brasil – respostas dos médicos a um questionário de avaliação** 44  
**Diagnosis and therapeutical management offered to rheumatoid arthritis patients in Brazil – rheumatologists' answers from an assessment questionnaire**  
Ferraz MB, Soares PC, Riera R, Ciconelli RM

- Valvular involvement in patients with rheumatoid arthritis** 52  
Ana Paula Beckhauser, Liz Vallin, Claudine J Burkiewicz, Sonia Perreto, Marília Barreto Silva, Thelma L Skare

- Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients** 58  
Ivânio Alves Pereira, Ieda M.M. Laurindo, Adriana F. Zimmermann, Gláucio R. Werner Castro, Filipe Mello, Eduardo Ferreira Borba

- Será a febre reumática uma doença mais grave em pré-escolares?** 66  
**Is rheumatic fever a more severe disease in pre-school children?**  
Luciana T. S. P. Paulo, Maria Teresa R.A. Terreri, Cássia Maria P. Barbosa, Claudio Arnaldo Len, Maria Odete E. Hilário

- Isokinetic strength measurements in early knee osteoarthritis** 72  
Demirhan Dıraçoğlu, Akın Başkent, İker Yağcı, Levent Özçakar, Resa Aydın

SUMÁRIO / CONTENTS

PRÁTICA CLÍNICA / CLINICAL PRACTICE

**Recomendações portuguesas para utilização de metotrexato no tratamento de doenças reumáticas** 78

**Portuguese recommendations for the use of methotrexate in the treatment of rheumatic diseases**

Helena Canhão, Maria José Santos, Lúcia Costa, Mónica Bogas, Ana Filipa Mourão, Pedro Machado, João Eurico Fonseca, José António Pereira Silva

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

**Thoracic outlet syndrome (TOS) mimicking Takayasu's arteritis – case report** 96

Edgard Torres dos Reis Neto, Mário Luis Cardoso Pucinelli, Alexandre Wagner Silva de Souza, Emilia Inoue Sato

**Artralgias, dores ósseas, anticorpos anti-nucleares positivos e trombocitopenia...  
Diagnóstico: doença de Niemann-Pick** 102

*Arthralgia, bone pain, positive antinuclear antibodies and thrombocytopenia...*

**Diagnosis: Niemann-Pick disease**

C. Ambrósio, S. Serra, M. Alexandre, A. Malcata

**Linfoma difuso de grandes células em doente com lúpus eritematoso sistémico** 106

**Difuse non-Hodgkin lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus**

Cátia Duarte, Maura Couto, Luís Inês, Jorge Silva, Isabel Sousa, Armando Malcata

**Lombalgia – a importância de um sintoma!** 112

**Low back pain – the relevance of a symptom**

Ana Morais, Anabela Barcelos

**Familial mediterranean fever and multiple sclerosis: a case report** 117

Serdal Ugurlu, Ertugrul Bolayir, Ferhan Candan, Cesur Gumus

**Fasceíte eosinofílica e aplasia medular** 120

**Eosinophilic fasciitis and aplastic anemia**

Sandra Falcão, Ana F. Mourão, Célia Ribeiro, Teresa L. Pinto, Margarida Mateus, Paula Araújo, Patrícia Nero, J. Bravo Pimentão, J. Cunha Branco

**Síndrome trico-rino-falangeana: primeiro caso brasileiro** 125

**Tricho-rhino-phalangeal syndrome: first brazilian case**

Jozélio Freire de Carvalho

SUMÁRIO / CONTENTS

- Juvenile hyaline fibromatosis: a case report and review of the literature** 128  
*Sandra Lúcia E Ribeiro, Eriane L Guedes, Valeria Botan, Alessandra Barbosa, Ernani J Guedes de Freitas*

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

- Osteopetrose** 134  
**Osteopetrosis**  
*Tatiana P. Bruch, Luana A Canela, Mariluce C Dias, Rejane Léo Araujo*

- Reacção de corpo estranho a folha de palmeira** 136  
**Foreign body reaction to palm leaf**  
*Sandra Falcão, Fernando Gamero, Eugénio de Miguel, Ana F. Mourão, José Bravo Pimentão, Jaime Cunha Branco, Emilio Martín Mola*

- A articulação esternoclavicular na artrite psoriática** 138  
**Sternoclavicular joint in psoriatic arthritis**  
*Catarina Ambrósio, M. Alexandre, A. Malcata*

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

- An underreported complication of ankylosing spondylitis: scoliosis** 139  
*Engin Çakar, Ümit Dinçer, Mehmet Zeki Kırılç, Hasan Dursun, Levent Tekin, Levent Özçakar*

- Sudden increase of neck flexion in ankylosing spondylitis: quo vadis?** 141  
*Osman Hakan Gündüz, İker Yağcı, Mehmet Zeki Kırılç, Levent Özçakar*

AGENDA 143

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 145

REVISITAR O PASSADO  
PARA MELHORAR O FUTURO

Helena Canhão\*

Começamos o ano de 2009 com mais um número da Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) que apresenta o seu novo corpo editorial para o biénio 2009-2010. Pretendemos continuar a consolidar a qualidade da Revista em linha com o trabalho dos Editores anteriores, publicar cada vez mais artigos em língua inglesa e promover a obtenção de um Factor de Impacto pela Thomson. O *site* da ARP foi recentemente desenvolvido, tendo todo o trabalho sido promovido pela Editora Chefe precedente, a Dra. Maria José Santos. Pensamos que o *site* é um instrumento fundamental como facilitador da submissão e revisão dos artigos e que, em associação com o acesso *online* através do *PubMed/Medline* antes da publicação na revista impressa, poderão dinamizar ainda mais a submissão de novos artigos de autores, quer portugueses, quer estrangeiros.

Neste número revisitamos o metotrexato (MTX), um dos fármacos mais importantes no armamentário terapêutico da Reumatologia. Através da iniciativa internacional 3E e com o apoio da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, foram desenvol-

vidas Recomendações Nacionais para a utilização do MTX em doenças reumáticas. O desenvolvimento das Recomendações envolveu 50 reumatologistas portugueses e o resultado final desse trabalho é publicado neste número. Ainda a propósito do MTX é publicado um artigo de revisão que aborda, sobretudo, os seus efeitos adversos.

Neste número são apresentados alguns artigos sobre aspectos específicos da artrite reumatóide. Foi, ainda, dado um ênfase especial aos casos clínicos, que descrevem múltiplas situações clínicas que se destacam pela sua raridade ou pela sua pouco usual apresentação ou evolução.

Esperamos que nos próximos 2 anos possamos continuar a contribuir para a evolução positiva da qualidade da ARP e dos artigos nela publicados. Contamos com todos os reumatologistas e internos de Reumatologia com a submissão de artigos cada vez de melhor qualidade, de preferência em língua inglesa, que ajudem a promoção da Revista como órgão científico oficial de divulgação da Reumatologia Portuguesa.

---

\*Editora Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa;  
Reumatologista do Hospital de Santa Maria;  
Professora Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

## A TEIA DE TOXICIDADE DO METOTREXATO

Clarinda Neves,\* Rosa Jorge,\*\* Anabela Barcelos\*\*\*

**Resumo**

**Introdução:** O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico considerado como um dos DMARD's mais importantes no tratamento da artrite reumatóide. No entanto, apesar da sua indiscutível eficácia e do seu bom perfil de tolerância, o espectro de toxicidade é vasto e muito variável tanto nos sintomas como na intensidade. Os efeitos adversos vão desde cansaço e mal-estar geral a pneumonite ou pancitopenia graves que podem conduzir à morte.

**Objetivos:** Revisão dos efeitos adversos do uso de MTX no tratamento da artrite reumatóide.

**Material e Métodos:** Pesquisa na Medline dos termos «methotrexate», «toxic effects», «adverse effects», «rheumatoid arthritis», e utilizados os artigos e suas referências que pareceram mais relevantes.

**Resultados:** Os sintomas gastrointestinais são os mais frequentes, mas a mielossupressão e a pneumonite são dos efeitos adversos mais temidos. A toxicidade hepática revela-se na elevação das transaminases podendo, em situações raras, causar cirrose hepática. Podem ocorrer infecções oportunistas assim como associação a linfomas. O atingimento cutâneo, sintomas neurológicos, do metabolismo do osso, teratogénicos e hiperhomocisteinemia são outros exemplos dos efeitos adversos do MTX. As reacções pós-dose são ainda pouco conhecidas. O suplemento com folato é eficaz na prevenção dos efeitos dependentes do metabolismo do folato. A farmacogenética pode ajudar a identificar doentes de maior risco para múltiplos efeitos adversos.

**Conclusões:** O conhecimento dos efeitos adversos do MTX é essencial. A monitorização destes mesmos efeitos deve ser rigorosamente realizada de forma a prevenir tanto suspensões terapêuticas por toxicidade como situações potencialmente fatais.

**Palavras-chave:** Metotrexato; Efeitos Adversos; Toxicidade, Artrite Reumatóide.

**Abstract**

**Introduction:** Methotrexate is a folic acid antagonist recognised as one of the most important DMARD's in the rheumatoid arthritis treatment. Although the indisputable efficacy and the good tolerance profile, the broad toxicity spectrum is very variable with respect both to symptoms and intensity. The side effects vary from malaise and asthenia to pneumonitis or pancytopenia, which can be fatal.

**Objectives:** To review the adverse effects of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.

**Materials and methods:** Literature review, using Medline as a starting point, searching with the keywords «methotrexate», «toxic effects», «adverse effects», «rheumatoid arthritis». The relevant papers and selected references found therein were used.

**Results:** The gastrointestinal symptoms are the most frequent, but myelosuppression and pneumonitis are the most feared ones. Elevation of transaminases could indicate hepatic toxicity, placing the risk of cirrhosis. Cutaneous lesions, neurologic symptoms, changes in the bone metabolism, teratogenicity and hyperhomocysteinemia are other examples of the adverse effects of methotrexate. The post-dosing reactions are still not well known. The folate supplementation is important in the prevention of folate metabolism dependent symptoms. The pharmacogenomics may help to identify patients in greater risk for multiple side effects.

**Conclusions:** Knowing and monitoring the methotrexate side effects is extremely important and should be carefully considered in order to prevent both therapeutic withdrawals due to toxicity as well as fatal outcomes.

**Keywords:** Methotrexate; Adverse Effects; Toxicity; Rheumatoid Arthritis.

\*Interna Complementar de Medicina Interna

\*\*Directora do Serviço de Medicina 2

\*\*\*Responsável pela Unidade de Reumatologia

Unidade de Reumatologia e Serviço de Medicina 2  
Hospital Infante D. Pedro EPE – Aveiro

## Introdução

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico, considerado hoje como um dos mais importantes fármacos modificadores da doença (DMARD's) no tratamento da artrite reumatóide (AR). Estima-se que, actualmente, cerca de 500.000 doentes com AR estão sob terapêutica com MTX, sendo o DMARD mais prescrito, mesmo quando comparado com o conjunto de todos os restantes DMARD's actualmente em uso.<sup>1</sup>

O MTX é um composto da aminopterina, (o N-10-metilaminopterina), um outro análogo do ácido fólico. Na década de quarenta foi inicialmente usado em altas doses como agente anti-neoplásico no tratamento de leucemias em crianças. Aliás, muito do que hoje se conhece acerca dos mecanismos de acção do MTX provém da literatura oncológica.<sup>1</sup>

Em 1951, Gubner *et al*<sup>2</sup> descreveram, pela primeira vez, o sucesso terapêutico do uso da aminopterina em seis doentes com AR e psoríase. Mas nas duas décadas seguintes este benefício foi esquecido, provavelmente devido, por um lado, aos potentes efeitos dos corticosteróides, introduzidos quase na mesma altura, e, por outro, ao receio dos efeitos tóxicos do MTX.<sup>3</sup> Durante este período os artigos publicados nesta área foram poucos. A partir de 1980 são vários os ensaios clínicos que demonstraram a eficácia do MTX na AR, particularmente os primeiros quatro ensaios aleatorizados e controlados.<sup>4,5</sup>

Black *et al* demonstraram que o MTX é eficaz no controlo das manifestações cutâneas e articulares em doentes com artrite psoriásica, verificando-se que 35% dos doentes tratados encontravam-se assintomáticos ao fim de 11 anos de terapêutica.<sup>6</sup> Este resultado correlaciona-se com instituição precoce da terapêutica.

Nos últimos anos, foram introduzidos novos fármacos no arsenal terapêutico da AR incluindo a leflunomida e os agentes biológicos – etanercept, infliximab, rituximab, adalimumab, anakinra, a maioria aprovada em associação com o MTX. Contudo, o elevado custo de alguns destes fármacos, nomeadamente os agentes biológicos, associado à falta de evidência a longo prazo da segurança destes, fazem do MTX o fármaco de primeira linha no tratamento da AR.

Actualmente, a eficácia do MTX encontra-se amplamente documentada, em estudos que vão até aos 10 anos de *follow-up*, o que, aliado ao seu bai-

xo custo e perfil de segurança aceitável, o torna um dos DMARD's mais utilizados, sendo considerado por alguns como «*the anchor drug*»<sup>7</sup> no tratamento da AR.

Também foi demonstrado que mais de metade dos doentes sob MTX mantêm o tratamento após 3 anos, um número muito mais encorajador do que o apresentado por qualquer outro DMARD.<sup>8</sup> O MTX é bem tolerado a médio e a longo prazo, com uma taxa de efeitos secundários graves baixa.<sup>9</sup> No entanto, não obstante a razão eficácia/efeitos adversos ser benéfica, a toxicidade do MTX é a principal razão para o abandono da terapêutica.<sup>10</sup>

Apesar dos seus inegáveis benefícios terapêuticos, o MTX apresenta uma miríade de efeitos secundários, afectando virtualmente qualquer sistema do organismo. Os exemplos vão desde sintomas sistémicos menos específicos como mal-estar geral ou febre, até situações mais específicas, como derrame pericárdico, eventos tromboembólicos ou infertilidade. O grau de gravidade é também muito vasto, desde doentes assintomáticos até reacções muito graves, como pneumonites ou hepatites agudas, havendo mesmo relatos de casos fatais.

Propõe-se, com este trabalho, uma revisão dos efeitos tóxicos do MTX nos diversos órgãos e sistemas, com breves recomendações de medidas preventivas. Foi realizada uma pesquisa na *Medline* com os termos «*methotrexate*», «*toxic effects*», «*adverse effects*», «*rheumatoid arthritis*», e utilizados os artigos que nos pareceram mais relevantes, assim como referências retiradas destes mesmos artigos.

## Farmacocinética

No tratamento da AR, o MTX é administrado uma vez por semana, via oral ou parentérica, em doses que variam entre 7,5 e 25 mg/semana.<sup>11</sup> A via oral é a mais comum, sendo absorvido quase completamente,<sup>12</sup> principalmente a nível jejunal.<sup>13</sup> Doenças inflamatórias intestinais, intestino curto ou síndromes de má absorção podem interferir com a absorção gastrointestinal do MTX.<sup>13</sup> A via muscular encontra-se associada a menores efeitos adversos, nomeadamente náuseas, particularmente associadas à ingestão oral.<sup>11</sup>

A biodisponibilidade do MTX varia consideravelmente em diferentes doentes, aproximando-se geralmente dos 70%, não sendo afectada pela ingestão alimentar concomitante.<sup>14</sup> Apesar da bio-

disponibilidade das diferentes vias ser similar, existem casos que respondem à administração intramuscular mas não à oral.<sup>15</sup> Uma das explicações reside no facto de, na via oral, a absorção do MTX pelo tracto gastrointestinal ser mediada por um transportador saturável (*reduced folate carrier* – RFC1), o que condiciona uma diminuição da biodisponibilidade oral com doses elevadas de MTX (quando o transportador se encontra saturado). Por exemplo, na dose de 7,5 mg/semana a biodisponibilidade das vias oral e intramuscular são similares, enquanto que numa dose igual ou superior a 15 mg a absorção do MTX oral diminui até cerca de 30%.<sup>11</sup> As biodisponibilidades das vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa são similares.<sup>13</sup>

Cerca de 10% do MTX é convertido a nível hepático em 7-hidroximetotrexato, e ambos são excretados principalmente pelo rim (65-80%), e uma pequena porção pela bile.<sup>11</sup> Apresenta uma ligação baixa a moderada às proteínas (35-50% liga-se à albumina), acumulando-se no interstício extravascular, pelo que a diálise não aumenta a taxa de depuração do MTX.<sup>11</sup> Esta acumulação implica também a necessidade de vigilância em doentes com derrames pleurais ou ascite.<sup>13</sup>

O seu tempo de semi-vida sérico é entre 6 a 8 horas após administração, sendo praticamente indetectável às 24 horas.<sup>14,16</sup> O MTX é uma pró-droga, sendo convertido em derivados poliglutamatos após a sua entrada nas células, encontrando-se presente em múltiplas células do organismo. As maiores concentrações de MTX localizam-se a nível do rim, fígado, vesícula biliar, baço, pele e eritrócitos.<sup>13</sup> A concentração eritrocitária dos poliglutamatos correlaciona-se grosseiramente com a eficácia terapêutica do MTX,<sup>11</sup> ao contrário da sua concentração sérica, que é detectável apenas por um curto período de tempo, não sendo um bom indicador de eficácia.<sup>12</sup> Estes derivados poliglutamatos têm semi-vida longa nos tecidos (dias a meses), incluindo fígado e eritrócitos.<sup>14</sup>

## Mecanismos de acção

Apesar do mecanismo de acção do MTX não ser completamente conhecido, sabe-se que inibe a enzima dihidrofolato reductase, o que resulta numa diminuição dos folatos reduzidos intracelulares. Esta diminuição leva à inibição do metabolismo das purinas e pirimidinas e, logo, à inibição da sín-

tese de ácidos nucleicos. Este mecanismo afecta principalmente as células rapidamente proliferativas, como são as células malignas, as do tracto gastrointestinal, testículos, da mucosa da bexiga e os linfócitos. É esta a explicação provável dos seus efeitos anti-neoplásicos quando usado em altas doses na leucemia e em outras situações malignas.

Os mecanismos de acção do MTX em baixas doses são porém menos conhecidos, e provavelmente intracelulares.

O MTX interfere com o metabolismo da metionina-homocisteína, especificamente na transmetilação da homocisteína em metionina, por inibição da 5,10-metilenotetrahidrofolato reductase (MTHFR), uma enzima dependente do folato, que cataliza a conversão da homocisteína em metionina. Isto causa, por um lado, aumento da concentração de homocisteína e, por outro, inibição de síntese de poliaminas. Uma deficiência grave de MTHFR encontra-se associada a hiperhomocitemia – um factor de risco cardiovascular bem conhecido – e homocisteinúria, neuropatia, encefalopatia, coagulopatia e vasculopatia.<sup>14</sup> As poliaminas são essenciais para funções celulares como proliferação, diferenciação, síntese proteica e reacções celulares imuno-mediadas.<sup>12</sup> A inibição da sua síntese resulta em efeitos antiproliferativos e imunomoduladores,<sup>12</sup> como a redução da inflamação mediada por espécies tóxicas de oxigénio produzidas pelo seu metabolismo.<sup>17</sup>

Polimorfismos associados à variabilidade da enzima MTHFR podem alterar a susceptibilidade individual dos indivíduos ao MTX. A mutação C677T no gene da MTHFR, com uma prevalência de 8% na população geral, causa uma diminuição da actividade da enzima, o que leva por si só a hiperhomocitemia. Nestes doentes, o tratamento com MTX causa alterações da remetilação da homocisteína e a sua acumulação, maior frequência de efeitos secundários gastrointestinais,<sup>12</sup> assim como aumento da toxicidade na medula óssea mediada pelo MTX.<sup>14</sup>

Os poliglutamatos do MTX inibem também a AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido)-transformilase, uma enzima envolvida na síntese das purinas, e que, em última análise, leva à acumulação de adenosina, mediadora de muitos dos efeitos anti-inflamatórios do MTX.<sup>14</sup> A adenosina é libertada para o espaço extra-celular e entre múltiplos efeitos anti-inflamatórios, inibe a acumulação de leucócitos e a lesão endotelial mediada por neutrófilos nos locais de inflamação,

a redução da síntese do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e inibição de uma variedade de actividades de monócitos/macrófagos e células T.<sup>17</sup>

Recentemente, a acção anti-inflamatória do MTX em baixas doses tem sido também relacionada com a indução de apoptose, especialmente nos doentes com AR activa, como um dos mecanismos iniciais.<sup>18</sup> Tem havido dados que relacionam esta indução com o *stress* oxidativo e a produção de «espécies reactivas de oxigénio», a que os linfócitos T mostram uma particular susceptibilidade.<sup>19</sup> O facto da AR ser caracterizada por uma hiperproliferação de linfócitos T evidencia o potencial benefício que este efeito pode acarretar.<sup>19</sup>

## Efeitos adversos

Um fármaco como o MTX que interfere com múltiplos sistemas do organismo terá presumivelmente muitos e diversos efeitos adversos,<sup>3</sup> como de facto acontece.

Entre 30 a 80% dos doentes apresentam algum efeito adverso da terapêutica com MTX em baixas doses.<sup>20,21</sup> A probabilidade de abandono da terapêutica ao fim de 1 ano é de 30%, e a razão principal são os seus efeitos adversos.<sup>17</sup> Num estudo com 191 doentes com AR sob MTX em baixa dose, a probabilidade de manutenção da terapêutica com MTX ao fim de 2 anos era de 65% e aos 5 anos de 46%.<sup>22</sup> Neste estudo, apenas 37,1% dos doentes sofreram algum tipo de efeito adverso e 15,7% dos doentes suspenderam permanentemente o MTX. Num outro estudo com 271 doentes com AR, 83% dos doentes tiveram algum efeito adverso, mas 78,7% e 60,3% dos doentes mantinham-se com a terapêutica ao fim de 1 e 5 anos respectivamente.<sup>21</sup>

A duração média de terapêutica com MTX é de 4,25 anos.<sup>23</sup>

Comparativamente com outros DMARD's, os efeitos adversos do MTX são normalmente escassos e auto-limitados, e alguns podem mesmo ser prevenidos.<sup>11</sup> A taxa de abandono do MTX por efeitos adversos é bastante inferior a longo prazo quando comparado com outros DMARD's, tornando-o no DMARD com menor taxa de abandono por reacções adversas. Estudos observacionais mostram que mais de 50% dos doentes sob MTX mantêm a terapêutica ao fim de 3 anos, um período comparativamente mais longo que com outros DMARD's.<sup>24</sup> A probabilidade de se manter com terapêutica com MTX aos 10 anos é de 30%.<sup>10</sup>

O cálculo do nível do Índice de Toxicidade<sup>25</sup> pode ser útil na comparação da toxicidade entre drogas, utilizando índices como a sintomatologia, alterações laboratoriais e hospitalizações atribuídas à droga. Com este método, o MTX apresenta um índice de toxicidade estandardizado maior que os sais de ouro por via intramuscular e a hidroxiloroquina, similar à D-penicilamina e menor que os sais de ouro por via oral.<sup>25</sup> No entanto, estudos observacionais a longo prazo demonstram a menor descontinuação do MTX comparativamente com outros DMARD's.<sup>23,15</sup>

Segundo a classificação das reacções adversas das drogas, o MTX apresenta como exemplos:

- Tipo A – dose-dependente:<sup>26</sup> toxicidade gastrointestinal;
- Tipo B – não relacionadas com dose (reacções idiossincráticas ou imunológicas): pneumonite;
- Tipo C – dose-dependente e tempo-dependente: hepatotoxicidade;
- Tipo D – tempo-dependente (efeitos tardios que ocorrem mesmo após descontinuação da droga): no primeiro trimestre de gravidez induz teratogénese.<sup>27</sup>

A maioria dos efeitos adversos foram identificados durante a fase de ensaios controlados e aleatorizados, mas outros efeitos, mais raros, mas por vezes graves, só são identificados após a aprovação da droga para a prescrição livre pela comunidade médica aos seus doentes.<sup>27</sup> No caso do MTX, usado como terapêutica contínua e a longo prazo, é particularmente importante identificar reacções idiossincráticas ou dependentes do tempo (B, C e D). Por outro lado, um efeito adverso que seja particularmente comum na população geral (por exemplo, fadiga), apresenta alguma dificuldade em ser relacionado com o uso do fármaco, assim como efeitos adversos que possam ser atribuídos a outra terapêutica concomitante (p. ex: dispepsia devido ao uso de AINE's) ou à própria doença (nodulose).

No caso do MTX, quer a dose total, quer o tempo de exposição, relacionam-se com aumento do risco de algumas toxicidades.<sup>27</sup> Por exemplo, o risco de desenvolver doença hepática grave aumenta com a maior duração da terapêutica e dose cumulativa mais elevada.<sup>15</sup>

Felizmente, apesar da gravidade dos efeitos adversos da terapêutica com MTX ser variável, normalmente são de intensidade ligeira a moderada, como a estomatite ou a intolerância gastrointestinal, podendo ser tratados ou minimizados com

tratamento conservador.<sup>12</sup> A frequência dos efeitos adversos do MTX em baixas doses é sumariamente descrita na Tabela I. Os efeitos *major* centram-se na toxicidade pulmonar, da medula óssea ou na fibrose e cirrose hepáticas. Um estudo retrospectivo de 2006 avaliando a incidência de efeitos adversos com uso de MTX em monoterapia ou MTX em associação com outros DMARD's em doentes com AR, mostrou que ao fim de 5 anos 97,2% dos efeitos adversos não eram graves, sendo os mais frequentes os efeitos gastrointestinais (31%), alterações hepáticas (19,7%) e alterações cutâneas (15,5%).<sup>28</sup>

Alguns dos efeitos adversos mimetizam as situações de défice de folato, o que é bem explicável, dada a sua natureza de antagonista do ácido fólico. O uso de suplementos de folato durante o tratamento pode minimizar ou prevenir efeitos como anemia, neutropenia, estomatite e úlceras orais. Outros efeitos adversos como nodulose, fibrose hepática, fibrose pulmonar, letargia, fadiga ou insuficiência renal não estão relacionados com o metabolismo do folato, não sendo por isso minimizados com o seu uso.<sup>11</sup>

Apenas 20 a 30% dos efeitos adversos resultam em suspensão do fármaco, e grande parte deles podem ser prevenidos com o uso de folato.

As queixas gastrointestinais são dos efeitos adversos mais comuns da terapêutica com MTX em baixas doses,<sup>29</sup> como desconforto gastrointestinal, dispepsia, náuseas, anorexia e estomatite. Entre estes a diarreia e obstipação são menos frequentes.<sup>15</sup> Os efeitos gastrointestinais são dose-dependentes (tipo A), pelo que podem ser melhorados pela redução da dose.

Um outro ponto importante é o facto da sensibilidade das células dos diferentes tecidos do or-

ganismo ao poder tóxico do MTX ser diferente.<sup>1</sup> Por exemplo, o epitélio oral e intestinal é muito mais sensível aos efeitos do MTX, necessitando apenas de uma concentração plasmática de 5 nanomol, enquanto que a inibição da síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) na medula óssea necessita do dobro da concentração.<sup>1</sup> A maior acumulação e manutenção do MTX no epitélio intestinal, ao contrário do que acontece na medula óssea, poderá ter um papel neste efeito.<sup>1</sup>

A idade,<sup>3</sup> alteração da função renal<sup>12</sup> e défice de folato<sup>17</sup> são factores de risco de maior toxicidade. O aumento do volume globular médio eritrocitário parece ser um indicador de risco aumentado tendo sido proposto como um dos factores predisponentes de toxicidade pelo MTX.<sup>30</sup>

Num outro estudo, os efeitos adversos foram associados com o índice de massa corporal, eventos gastrointestinais prévios e o sexo feminino.<sup>31</sup>

O MTX é eliminado preferencialmente pelo rim, pelo que uma função renal alterada pode fazer com que mesmo pequenas doses de MTX possam implicar níveis séricos tóxicos em circulação durante 3 a 5 dias.<sup>1</sup>

O risco de efeitos adversos é também maior nos primeiros 6 meses de tratamento, mas este risco mantém-se ao longo de todo o período de consumo, e alguns meses mesmo após a suspensão, pelo que a monitorização contínua é fulcral.<sup>12</sup> Um estudo prospectivo ao longo de 90 meses relata que os efeitos adversos provocados pelo MTX em baixa dose no tratamento da AR eram tão comuns nos primeiros 53 meses de tratamento como nos seguintes.<sup>32</sup>

### Sistema Gastrointestinal

Os efeitos adversos gastrointestinais (GI) podem afectar até 70% dos doentes sob terapêutica com MTX em baixas doses,<sup>20</sup> sendo das suas formas mais comuns de toxicidade.<sup>27</sup>

Estes efeitos incluem desconforto abdominal, náuseas, vómitos, alteração do paladar, úlceras orais, estomatite, anorexia, perda de peso, dispepsia e diarreia. Encontram-se associados com a dose semanal, com erros de prescrição, e podem ser mais comuns no sexo feminino, não parecendo alterar-se com a idade, dose cumulativa ou duração do tratamento.<sup>20</sup> Podem iniciar-se cerca de 1 a 8 horas após a administração, e podem durar até cer-

**Tabela I. Efeitos secundários de MTX em baixas doses (adaptado de<sup>12</sup>)**

<b>Frequentes</b>	<b>Menos frequentes</b>	<b>Raros</b>
Elevação das transaminases	SNC (cefaleias, vertigens)	Nefrotoxicidade
Gastrointestinais (náuseas, anorexia, diarreia)	Pneumonite	Dermatite
Estomatite	Leucopenia e trombocitopenia	Fotossensibilidade
	Alopécia	Ginecomastia
	Infecções	Oligospermia
		Nodulose
		Linfomas

MTX – metotrexato

ca de 1 semana.<sup>3</sup> Apesar de não serem retratados pormenorizadamente na literatura, encontrando-se mais exemplos de toxicidade considerada mais grave mas mais rara, podem ser incapacitantes o suficiente para os doentes evitarem a toma em dias de trabalho.

Por outro lado, esta falta de dados e descrição associa diversos sintomas que poderão não apresentar o mesmo mecanismo de acção. Alguns autores colocam a hipótese de as náuseas, o efeito adverso mais comum, poderem ser mediadas pelo sistema nervoso central (SNC),<sup>27</sup> enquanto que outros são explicados parcialmente pela acumulação dos poliglutamatos nas células da mucosa intestinal. Os antieméticos não aliviam as náuseas, mas o uso de suplementos de folato, a redução da dose administrada de MTX ou a mudança da via de administração de oral para parentérica parecem ter um efeito benéfico.<sup>27</sup>

Não existe evidência de associação entre a úlcera péptica e o uso de MTX, mas há autores que defendem que a úlcera péptica deve ser encarada como uma contra-indicação relativa para o uso de MTX, pois atrasa o seu tratamento.<sup>3</sup>

A estomatite é observada em 5% a 37% dos doentes,<sup>3,15</sup> e cerca de 3% a 6% acabam por suspender a terapêutica por este efeito adverso.<sup>3,20</sup> Alguns estudos mostram a toxicidade oral como sendo o efeito adverso mais comum, e com grande impacto para o doente, quer pela sensibilidade dolorosa quer pela limitação que se impõe à dieta alimentar. A estomatite pode ser transitória ou recorrente.<sup>33</sup> É um efeito dose-dependente, estabelecido não com base em estudos experimentais, mas sim pelo facto de se encontrar associada a doses excessivas e melhorar com a diminuição ou suspensão da droga.<sup>20</sup> A resolução das lesões acontece em 2 a 3 semanas após a suspensão do MTX, devido à necessária e lenta depuração celular dos poliglutamatos.<sup>20</sup> O MTX é secretado na saliva, pensando-se que possa haver também algum efeito tópico, mas não existe relação entre as concentrações séricas e as concentrações salivares, o que significa que mesmo as baixas doses provocam concentrações salivares imprevisíveis.<sup>20</sup> As lesões podem ir desde pequena úlcera única, até múltiplas úlceras havendo casos descritos de exposição de osso e perda de peças dentárias.<sup>20</sup>

A deficiência prévia de folato aumenta a toxicidade oral do MTX<sup>20</sup> e o uso do suplemento com ácido fólico pode ajudar a reduzir a sintomatologia. A melhoria e tratamento passam muitas vezes pela

diminuição da dose e, nos casos mais graves, por excisão das lesões, suspensão do MTX ou uso de regimes terapêuticos combinados. Métodos conservadores como o uso de analgésicos, antisépticos tópicos e corticosteróides dão alívio sintomático.<sup>20</sup> O uso de maleato de irsogladina mostrou alguma eficácia no tratamento de estomatite aftosa transitória e recorrente em doentes com AR submetidos a terapêutica com MTX em baixas doses,<sup>33</sup> mas mais estudos serão necessários para confirmar o seu benefício.

### Toxicidade Hepática

O aumento dos níveis das enzimas hepáticas é um efeito adverso comum do MTX em baixas doses nos doentes com AR. A sua frequência varia com os estudos e com o uso de suplementos de folato.

Alguns estudos falam de aumento da fosfatase alcalina em 16% dos doentes e aumento de 1-2 vezes o normal das transaminases até 6,7% dos doentes,<sup>15</sup> mas há estudos cujas percentagens vão até aos 48% e 53 %.<sup>3,34</sup> No estudo realizado por Van Ede *et al*, controlado, aleatorizado e duplamente cego, 26% dos doentes apresentaram aumentos graves das transaminases com necessidade de suspensão definitiva da droga.<sup>34</sup> Outro efeito adverso é a possibilidade de o MTX, além de provocar alterações do valor das enzimas hepáticas, provocar também alterações histológicas (ver graduação da histologia hepática na Tabela II). Num estudo com 134 doentes com AR, 3% desenvolveram disfunção he-

**Tabela II. Graduação da histologia hepática segundo Roenigk *et al* (adaptado de<sup>8</sup>)**

#### Grau I

Normal  
Inflamação portal ligeira; alterações esteatósicas ligeiras, anisonucleose

#### Grau II

Necrose hepatocelular grave

#### Grau IIIA

Fibrose portal ligeira, com ou sem septos fibróticos em extensão para o lobo hepático

#### Grau IIIB

«Piecemeal necrosis» ou fibrose septal moderada a grave

#### Grau IV

Cirrose com perda da normal arquitectura, fibrose e regeneração nodular

pática clinicamente importante e evidência histológica de fibrose ou cirrose hepática.<sup>35</sup>

Comparativamente com placebo, doentes sob MTX em baixas doses apresentam um risco de elevação da transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), de cerca de 13 e 15 vezes, respectivamente.<sup>8</sup> Quando comparados com os sais de ouro (aurafin), o risco é de 5 e 7 vezes maior.<sup>8</sup> Também foram observadas diferenças no número de elevações da fosfatase alcalina quando comparadas com doentes sob placebo ou sais de ouro.<sup>8</sup> As frequências relativas destas alterações mantêm-se ao longo de 2 anos de tratamento, após os quais parece haver um decréscimo no número das alterações das transaminases.<sup>8</sup> A fosfatase alcalina parece ser um marcador especialmente sensível com um maior número de elevações comparativamente com o das transaminases, o que pode aumentar o número de casos falsos positivos.<sup>8</sup> Com efeito, apenas as alterações da TGO apresentam correlação com alterações histológicas hepáticas.<sup>36</sup>

Quanto à albumina, um baixo valor pode apenas reflectir o estado inflamatório da AR, mas uma diminuição da albumina em doentes que melhoraram clinicamente pode também significar doença hepática subjacente.<sup>8</sup>

Grande parte da elevação das transaminases é temporária, não excedendo 2 a 3 vezes os valores normais, e regressa ao normal espontaneamente ou, por vezes, necessitando apenas de uma breve suspensão temporária do MTX, alteração dos AINE's ou suplemento de ácido fólico.<sup>3,15</sup>

Existem vários estudos que mostraram o risco de desenvolver doença hepática clinicamente significativa com a terapêutica com MTX.<sup>8</sup>

No fim da década de 80 foi publicado um estudo que envolveu vinte e três doentes com AR grave medicados com MTX oral (5-15 mg/semana) há mais de 10 anos.<sup>37</sup> A dose total cumulativa variava entre 4.690 mg e 10.230 mg. Foram realizadas biopsias hepáticas a 21 destes doentes para avaliar a existência de possível fibrose ou cirrose. Verificaram-se alterações histológicas de grau I em 13 biopsias, de grau II em 3 e de grau IIIA (fibrose ligeira) em 5 biopsias. Não se verificou cirrose em nenhuma das biopsias realizadas.<sup>37</sup> Os 5 doentes cujas biopsias revelaram alterações de grau IIIA, enquanto mantinham o tratamento com MTX, foram submetidos a nova biopsia. Não se verificou progressão da fibrose. Contudo, 2 destes 5 doentes foram classificados como grau IIIB devido à

presença de inflamação portal e perilobular.

Estes achados vêm suportar a hipótese de que a administração prolongada do MTX oral, semanalmente, em baixa dose, não causa cirrose ou fibrose grave em doentes com AR que não abusem da ingestão de álcool.<sup>37</sup>

Num outro estudo com doentes sob MTX a longo prazo, foram descobertas alterações compatíveis com fibrose em 14 dos 27 doentes.<sup>36</sup>

Num estudo caso-controlo para identificar os factores de risco para doença hepática em doentes com AR medicados com MTX, foram identificados 24 casos de cirrose e insuficiência hepática,<sup>38</sup> com uma incidência estimada de 1:1000 doentes tratados aos 5 anos.<sup>38</sup> Em vários estudos, a frequência de fibrose em doentes tratados com MTX varia entre 3% e 11%.<sup>3</sup>

O mecanismo de toxicidade hepática não é ainda totalmente conhecido mas os doentes com mutações do gene da MTHFR (que impede a remetilização da homocisteína em metionina levando assim, a uma acumulação de homocisteína) apresentam uma maior taxa de suspensão da droga por alterações hepáticas.<sup>17</sup>

Elevações persistentes das enzimas hepáticas, apesar da suspensão de AINE's ou redução da dose de MTX podem ser indicações para avaliação por ecografia e TAC abdominais.<sup>39</sup> Se estes exames forem normais poderá haver indicação para realização de biopsia hepática.<sup>39</sup>

No entanto, se as alterações das transaminases persistirem, pode ser necessário a suspensão definitiva do MTX, visto estarem associadas a alterações histológicas hepáticas. Um estudo com 29 doentes com AR submetidos a terapêutica com MTX em baixa dose, seguidos ao longo de 4 anos, encontrou associação entre o desenvolvimento de fibrose hepática e a história prévia de consumo de álcool, obesidade (que se encontra associada a esteatose hepática não-alcoólica) e dose e duração da terapêutica com MTX,<sup>36</sup> hepatite B ou C persistentes.<sup>24</sup> Com uma monitorização a cada 4-6 semanas, o número de elevações da TGO apresenta uma correlação positiva com as alterações histológicas.<sup>36</sup> Estas alterações parecem não evoluir comumente para doença hepática clinicamente significativa, mas o potencial risco de desenvolvimento de fibrose e cirrose hepática é suficientemente elevado para a suspensão definitiva da droga.<sup>15</sup>

Os factores de risco para a doença hepática incluem a duração da terapêutica,<sup>38</sup> a idade,<sup>38</sup> diabetes mellitus e deficiências de  $\alpha$ 1-antitripsina,<sup>39</sup> con-

sumo de álcool e obesidade.<sup>40</sup> Um estudo de 2004 refere também a hiperlipidemia não tratada, para além da obesidade e da falta de suplemento de folato, como factores de risco para alterações das provas hepáticas.<sup>41</sup> A doença hepática lipídica não-alcoólica poderá ser o factor de risco subjacente para as alterações das enzimas hepáticas em doentes com hiperlipidemia e obesidade. Doentes que iniciam tratamento com MTX devem ser informados da absoluta necessidade de haver abstinência alcoólica,<sup>8</sup> embora não se saiba exactamente qual a quantidade de álcool diária que se pode consumir em segurança. As recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) sugerem uma abordagem conservadora neste aspecto.<sup>8</sup>

Está descrito o caso de um doente com AR, diabético insulino-tratado que desenvolveu cirrose apesar de apresentar valores analíticos hepáticos consistentemente normais.<sup>29</sup>

Métodos não invasivos como o *FibroScan* podem ser úteis na avaliação da fibrose hepática associada ao MTX, embora sejam necessários mais estudos para ser considerado como indicação.<sup>40</sup>

O transplante hepático de doentes com patologia hepática induzida por MTX já foi realizado com sucesso, como foi o caso de um doente com 40 anos de idade, com AR de longa evolução, que após 6 meses de tratamento com MTX desenvolveu necrose hepática.<sup>42</sup>

## Pele

As reacções cutâneas relacionadas com o uso de MTX são numerosas.

Desde acne, alopecia, reacções anafilácticas, candidíase, erosão de placas psoriáticas, exantemas, gengivite, ginecomastia, lesões herpéticas, descoloração das unhas, nodulose, fotossensibilidade, porfiria cutânea tarda, reactivação de radio-dermatite, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, urticária e vasculite, entre outras.<sup>43</sup>

As reacções cutâneas são tipo A, dose-dependentes,<sup>44</sup> pelo que muitas destas lesões aparecem principalmente com grandes doses oncológicas de MTX, mas têm sido descritos alguns casos muito raros de lesões associadas a MTX em baixas doses em doentes com AR. O aumento exponencial do número de doentes com AR a serem submetidos a esta terapêutica de longo prazo leva ao gradual aparecimento de reacções adversas também muito menos comuns com doses mais baixas.

As reacções mais comuns dos doentes com AR

sob MTX em baixas doses são as úlceras orais (descritas previamente), estomatite, nodulose e alopecia. Esta última ocorre em cerca de 27% dos doentes, levando 4% a suspenderem a terapêutica.<sup>3</sup> Urticária e vasculite são raras.<sup>3</sup>

Casos raros de máculas e pápulas após a administração do MTX em baixas doses em doentes com AR têm sido descritos,<sup>43</sup> assim como úlceras cutâneas<sup>44</sup> e vasculite.<sup>45</sup> Pode aparecer *rash* de diferentes tipos, e exacerbação de lesões fotossensíveis.<sup>39</sup>

Um dos efeitos adversos do MTX mais peculiares foi denominado por Ahmet *et al* como nodulose reumatóide acelerada;<sup>46</sup> o aumento do número de nódulos reumatóides durante a terapêutica, apesar da regressão do quadro inflamatório.<sup>47</sup> Pode ainda haver aparecimento de nódulos induzidos pelo MTX em doentes que não apresentavam nódulos reumatóides pré-tratamento, ou mesmo em doentes sem AR tratados com MTX por artrite psoriática,<sup>48</sup> lúpus eritematoso sistémico,<sup>49</sup> dermatomiosite<sup>50</sup> ou artrite idiopática juvenil (AIJ).<sup>51</sup> Por outro lado, há relatos de aparecimento de nódulos em doentes com AR tratados com MTX em baixas doses, noutros locais, como por exemplo no coração e nos pulmões.<sup>27</sup> Verifica-se um predomínio dos doentes do sexo masculino e aqueles com factor reumatóide positivo, apesar de poderem também aparecer nos doentes seronegativos.<sup>47</sup> Existem também referências a uma associação com o alelo HLA-DRB1\*0401.<sup>46</sup> A promoção do receptor da adenosina A1 tem sido implicada no mecanismo de formação dos nódulos.<sup>47</sup> A incidência é estimada em 8-11% dos doentes com AR.<sup>24</sup> Pode ocorrer poucos meses ou vários anos após o início da terapêutica, por vezes em períodos de remissão da AR.<sup>27</sup> Os locais preferenciais do aparecimento dos pequenos nódulos, muitas vezes dolorosos, são as mãos, plantas dos pés e hélix do pavilhão auricular,<sup>47</sup> mas podem aparecer noutros locais, como no pénis.<sup>27</sup> Normalmente a morbidade é mínima em mais de 80% dos doentes, não havendo necessidade de alterar o plano terapêutico.<sup>47</sup> Por vezes, os nódulos podem ulcerar e infectar.<sup>39</sup> A nodulose induzida pelo MTX regride com a suspensão do fármaco e há recidiva após a sua reintrodução, mas há relatos da diminuição da sua incidência ou melhoria com a associação com hidroxicloroquina,<sup>52</sup> D-penicilamina,<sup>53</sup> colchicina<sup>54</sup> ou sulfazalazina.<sup>47</sup>

Há alguns casos pontuais de aparecimento de nódulos nas meninges,<sup>55</sup> laringe,<sup>56</sup> tendão de Aquiles,<sup>52</sup> pulmões e coração.<sup>39</sup> Há também a descrição

rara de nodulose concomitante envolvendo o coração, pulmões e meninges o que sugere a existência de um síndrome sistémico, mas esta associação é puramente circunstancial até à data.<sup>27</sup>

### Sistema hematopoiético

A mielossupressão é dos efeitos adversos mais temidos do MTX, quer pela sua gravidade, como pela sua imprevisibilidade.

A incidência dos efeitos adversos hematológicos varia conforme os estudos. Leucopenia ligeira a moderada (o mais frequente), trombocitopenia, anemia megaloblástica variam entre 3%<sup>15</sup> e 11%,<sup>3</sup> e em alguns estudos de longo prazo podem ir até aos 24%.<sup>3</sup> A pancitopenia isolada é observada em 1,4% dos doentes,<sup>3,15,57</sup> e entre 0% a 5% dos doentes têm necessidade de suspender a terapêutica devido a citopenia.<sup>3</sup>

A pancitopenia pode ocorrer em qualquer altura durante o curso da terapêutica. Não é dose-dependente e pode ocorrer com doses cumulativas tão baixas como 10 mg, até dose superiores a 700 mg<sup>57</sup> e tão rápido como após 10 dias do início da terapêutica. A rapidez e gravidade com que se instala pode também ser muito rápida: alguns casos de supressão grave aparecem com história de hemogramas normais um mês antes.<sup>58</sup> Pode ser fatal em cerca de 25% dos casos afectados.<sup>20</sup>

Existem alguns factores de risco identificados para toxicidade medular: alterações da função renal,<sup>27,29,57,58</sup> idade avançada,<sup>3,27</sup> infecção concomitante,<sup>3,27,29,57</sup> ingestão de álcool,<sup>27</sup> hipoalbuminemia,<sup>27,57</sup> ANAs positivos,<sup>57</sup> deficiência de folato não tratada,<sup>27,29</sup> polimedicação<sup>3,57</sup> e certas drogas específicas (ver Tabela III).<sup>3,27,29,58</sup> A diálise não é muito eficaz na sobredosagem do MTX, pelo que este não deve ser prescrito a doentes com insuficiência renal terminal, pelo risco de toxicidade.<sup>39</sup>

Os erros de prescrição são outro factor importante que se encontra na origem de alguns casos de pancitopenia grave e de instalação rápida, muitas vezes fatal.<sup>59</sup> Na sua grande maioria, quase todos os doentes afectados apresentam pelo menos um factor de risco,<sup>29</sup> havendo relatos de casos raros sem factores de risco identificados.<sup>58</sup>

Alguns autores referem que um volume globular médio aumentado<sup>24,27</sup> ou um RDW aumentado<sup>27</sup> podem ser indicadores de uma crise aplástica, mas a maioria destas observações foi realizada antes da suplementação com ácido fólico ser prática corrente.<sup>27</sup>

A pancitopenia pode ser reversível, dependen-

**Tabela III. Drogas que podem causar mielossupressão quando em combinação com metotrexato (adaptado de<sup>58</sup>)**

#### **Drogas que podem causar supressão da medula óssea quando combinadas com metotrexato**

- Cloranfenicol
- Ciclosporina
- Cisplatina
- Corticosteróides
- Kanamicina
- Óxido nítrico
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE's)
- Omeprazol
- Penicilinas
- Fenitoína
- Probenecide
- Retinóides
- Tetraciclina
- Triamtereno
- Trimetoprim ou cotrimoxazol

do da gravidade e das reservas da medula óssea do doente,<sup>15</sup> normalmente em 7 a 14 dias,<sup>57</sup> excepto se houver alteração importante dos mecanismos de excreção renal.<sup>1</sup>

O tratamento consiste na suspensão imediata de MTX, suplemento de ácido fólico (ácido folínico – um metabolito reduzido e activo do folato – até 120 mg em doses divididas ao longo de 24 horas) e, se necessário, o uso de factores de crescimento leucocitários.<sup>58</sup>

A monitorização do hemograma poderá ajudar no despiste deste efeito adverso, no entanto, devido à possibilidade do seu aparecimento rápido, a ênfase deve ser colocada na prevenção e correcção de factores de risco, nomeadamente na importância da evicção do uso de drogas desencadeadoras.<sup>58</sup>

### Sistema Nervoso Central

A toxicidade do SNC provocada pelo MTX em baixas doses pode aparecer numa vasta gama de sintomatologia desde cefaleias, tonturas, vertigens, sensação de cabeça oca, alterações do humor (depressão), alterações cognitivas (alterações do pensamento, confusão, alterações da memória), alterações do estado de consciência (sonolência, delírio).<sup>3,27</sup> Por vezes, em doses muito elevadas (para doentes oncológicos) têm sido relatados casos de encefalopatia e síndromes que simulam trombo-

se cerebral, com convulsões e parésias.<sup>60</sup> Há no entanto a descrição rara de leucoencefalopatia associada ao MTX em baixas doses em doentes com AR, e um caso de leucoencefalopatia necrotizante disseminada.<sup>61</sup> Há relatos esporádicos de doentes com epilepsia que reiniciaram convulsões cerca de 6 semanas após o início do tratamento, desaparecendo o quadro após a suspensão do fármaco.<sup>3</sup> Um caso de disartria flutuante, alterações da marcha, parésia e dismetria dos membros inferiores foi descrito num doente com AR sob MTX subcutâneo cerca de 6 semanas após o início da terapêutica, acompanhado de diagnóstico de pneumonite.<sup>62</sup> Neste último caso de apresentação completamente atípica, outras causas das alterações neurológicas foram despistadas, e a sintomatologia reverteu completamente cerca de 2 meses após a suspensão da droga.

Os sintomas podem ocorrer em menos de 24 horas após a administração do fármaco, mas uma relação temporal tão bem delineada não é o padrão normal.<sup>27</sup>

Em estudos prospectivos de longo prazo em doentes com AR, os efeitos de neurotoxicidade foram relatados em 1% a 36% dos doentes.<sup>3,27</sup> Um estudo dirigido especificamente para estudar os efeitos adversos do MTX no SNC em baixas doses,<sup>63</sup> em doentes com AR ou artrite psoriática, relata queixas espontâneas de alterações do humor, sensações cranianas desconfortáveis ou alterações da memória em 5 de 25 doentes, levando à suspensão da terapêutica por este motivo em 2 doentes. Este estudo relata ainda que a idade e alterações da função renal eram os factores que diferenciavam os 5 doentes com sintomatologia dos restantes.

Há relato de escotoma visual central associado à toxicidade por MTX do nervo óptico posterior num doente com psoríase.<sup>64</sup>

Os mecanismos que levam à neurotoxicidade do MTX são pouco conhecidos, pelo que sintomatologia atípica pode ainda não ter sido devidamente relacionada.

A sintomatologia do SNC encontra-se pouco discriminada na literatura. O facto de muitos destes sintomas serem comuns na população geral, torna a sua atribuição como efeitos adversos do MTX mais complicada. Por outro lado, há casos em que após a suspensão do MTX são os próprios doentes que notam uma melhoria de um mal-estar geral que não valorizavam previamente.<sup>27</sup> No entanto, McKendry aponta o facto indiscutível que se estes efeitos adversos não forem considerados

pelo clínico, este nunca irá inquirir directamente o doente acerca dos sintomas, tornando a detecção e atribuição mais difícil,<sup>27</sup> podendo a sua incidência, prevalência e morbidade estarem de algum modo enviesadas.

### Sistema Respiratório

A toxicidade pulmonar induzida por MTX é outro dos seus efeitos adversos mais temidos.

Pode ocorrer em qualquer altura durante o curso do tratamento, embora seja um pouco mais frequente no primeiro ano.<sup>65</sup> Há descrições de envolvimento pulmonar relacionado com MTX com início aos 12 dias após o início da terapêutica e até 4 semanas após a sua suspensão.<sup>66</sup>

Os quadros clínicos incluem pneumonite intersticial aguda (reação pulmonar de hipersensibilidade), fibrose intersticial, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP)<sup>67</sup> pleurite e derrame pleural, nódulos pulmonares, edema pulmonar não cardiogénico<sup>68</sup> e bronquite com hiperreactividade das vias aéreas. A pneumonite intersticial aguda é a mais comum, seguida pela fibrose intersticial, sendo os restantes quadros muito raros.<sup>68</sup> Todos estes quadros têm sido relatados em doentes com AR sob MTX em baixas doses.<sup>68</sup>

Efeitos adversos pulmonares podem atingir entre 2% a 7% dos doentes com AR sob MTX em baixas doses conforme os estudos.<sup>3,15</sup> Há, no entanto, estudos que não mostram qualquer complicação e outros que mostram um aumento até 11,6%.<sup>24</sup>

A evolução rápida dos sintomas dita muitas vezes o desenvolvimento fatal. A taxa de mortalidade é entre 1% e 17,5%.<sup>3,24,67</sup>

A patogénese pode-se classificar em inflamatória, infecciosa e neoplásica.<sup>67</sup> A patologia infecciosa traduz-se pela predisposição devido aos efeitos imunomoduladores do MTX a infecções tipicamente reconhecidas em doentes imunocomprometidos (ver *Infeções e Sistema Imunitário*). Relatos de alterações linfoproliferativas estão na origem da patogénese neoplásica das complicações pulmonares do uso de MTX.

A pneumonite induzida pelo MTX não parece estar associada com a dose, quer semanal quer cumulativa, do MTX ou com a duração da terapêutica. A pneumonite associada ao MTX tem sido relatada quer com altas como com baixas doses do fármaco, sugerindo uma reação de hipersensibilidade.<sup>67</sup> A existência de eosinofilia periférica, aumento dos CD4+ T-*helper* no lavado bronco-alveolar e infiltrados de mononucleares e inflamação

**Tabela IV. Apresentação clínica, radiológica e laboratorial da pneumonite por MTX (adaptado de <sup>67</sup>)**

**Manifestações clínicas**

- Apresentação aguda: febre, arrepios, tosse, <sup>\*\*</sup> dispneia <sup>\*\*</sup>
- Apresentação sub-aguda: início gradual de febre, arrepios, tosse não produtiva, <sup>\*\*</sup> dispneia <sup>\*\*</sup> crepitações inspiratórias e cianose periférica
- Apresentação crónica: clínica ao longo de meses
- Exame físico: crepitações, Sat O<sub>2</sub> ≤ 90% (ar ambiente) na avaliação inicial <sup>\*</sup>

**Laboratório**

- Hemoculturas e bacteriologia de expectoração negativas <sup>\*3</sup>
- Leucócitos ≤ 15.000 cél/mm<sup>3</sup> <sup>\*\*</sup>

**Imagem**

- Infiltrados intersticiais difusos <sup>\*2</sup>
- Infiltrados nodulares <sup>\*2</sup>
- Infiltrados *patchy* <sup>\*2</sup>
- Menos comuns: adenomegalias, derrame pleural, nódulos pulmonares
- TAC torácica de alta resolução: opacificações *patchy* em vidro despolido com áreas de consolidação <sup>\*2</sup>

**Testes de função pulmonar**

- Padrão restritivo
- Diminuição da capacidade de difusão de CO (DLCO) ≤ 70% do previsto <sup>\*\*</sup>

**Lavado broncoalveolar**

- Aumento das células CD4+ T-helper
- CD4+/CD8+ (T-helper/T-supressor) aumentado
- Células epiteliais atípicas (fibrose)
- Ausência de infecção ou outras causas de infiltrados

**Biopsia pulmonar <sup>\*1</sup>**

- Sem padrão histológico específico
- Ausência de outros diagnósticos
- Pneumonite aguda em alveolite
- Hiperplasia e displasia de penumócitos tipo 2
- Infiltrado intersticial com eosinófilos, linfócitos, células mononucleares, plasmócitos e histiócitos
- Granulomas com células gigantes sugestivos de hipersensibilidade
- Fibrose e lesões em favo de mel (principalmente nos lobos inferiores nos doentes com sintomas mais crónicos)

Critérios de diagnóstico de pneumonite induzida por MTX por Searles and McKendrie: <sup>\*</sup> – Critério *major*; <sup>\*\*</sup> – Critério *minor*; Definição: Pneumonite definitiva – critério *major* <sup>\*1</sup> ou <sup>\*2</sup> e critério *major* <sup>\*3</sup> + 3 critérios *minor*; Pneumonite provável – Critérios *major* <sup>\*2</sup> ou <sup>\*3</sup> + 2 critérios *minor*  
MTX – metotrexato; CO – monóxido de carbono; TAC – tomografia axial computadorizada.

granulomatosa são também indicativos de uma reacção idiossincrática.<sup>67</sup> Outras teorias menos consensuais referem um possível efeito tóxico directo pulmonar, ou uma alteração da resposta imune do hospedeiro provocando um aumento da susceptibilidade a viroses latentes que serão estas responsáveis pelo processo inflamatório pulmonar.<sup>67</sup>

Sintomas como desenvolvimento de dispneia, tosse seca e febre, cefaleias, mal-estar geral acompanhado de cianose, hipoxemia e alterações de tipo restritivo da função pulmonar são os predominantes.<sup>3</sup> A apresentação (ver Tabela IV) pode ser aguda quando se desenvolve ao longo de dias a semanas com a possível instalação de insuficiência respiratória aguda; subaguda, um pouco mais gradual e podendo co-existir com manifestações cutâneas e eosinofilia periférica; ou crónica, que se desenvolve ao longo de vários meses.<sup>67</sup> Nesta última as lesões incluem padrão de fibrose pulmonar, derrame pleural e/ou nódulos pulmonares.<sup>67</sup> Cerca de 10% dos doentes evoluem para fibrose pulmonar. A apresentação subaguda é a mais frequente.

O despiste de infecção pulmonar é mandatório antes do diagnóstico e tratamento de uma pneumonite associada ao MTX.<sup>65</sup>

Praticamente todos os doentes apresentam alterações radiológicas.<sup>67</sup> A tomografia axial computadorizada (TAC) de alta resolução tornou-se no exame mais preciso para caracterizar o processo inflamatório pulmonar.<sup>67</sup>

A magnitude do atingimento pulmonar não se relaciona necessariamente com a intensidade das alterações dos testes de função respiratória.<sup>67</sup>

O lavado broncoalveolar permite excluir infecção e apresentar características de pneumonite de hipersensibilidade.<sup>67</sup> O aparecimento de células epiteliais atípicas indica o estabelecimento de fibrose pulmonar secundária ao MTX.<sup>67</sup>

A biopsia pulmonar é o exame mais seguro para excluir outras causas de lesão pulmonar, embora nem sempre esteja indicada.<sup>67</sup>

A tentativa de estabelecimento de critérios de diagnóstico de pneumonite por MTX não é usada na clínica, mas sim utilizada em investigação.<sup>67</sup>

Os factores de risco não estão todos indubitavelmente demonstrados, havendo revisões que encontram associação com doença pulmonar prévia,<sup>24</sup> embora outras não.<sup>3</sup>

Um estudo multicêntrico caso-controlo<sup>69</sup> cujo objectivo era conhecer os factores de risco (ver Tabela V) para toxicidade pulmonar pelo MTX em doentes com AR mostrou uma forte associação

**Tabela V. Factores de risco para toxicidade pulmonar associada ao MTX (adaptado de<sup>67</sup>)**

- idade > 60 anos
- envolvimento pleuropulmonar da artrite reumatóide
- uso prévio de outros DMARD's
- hipoalbuminémia (antes ou depois do início do MTX)
- diabetes mellitus
- uso de MTX em altas doses
- administração diária de MTX
- doença pulmonar pré-existente
- testes de função respiratória com alterações previamente ao início da terapêutica
- uso concomitante de medicação que provoque diminuição da ligação do MTX às proteínas plasmáticas (p.ex. ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, clorambucil, penicilina, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos e outros AINE's)
- eliminação diminuída do MTX (insuficiência renal ou ascite)

MTX – metotrexato; AINE's – anti-inflamatórios não esteróides; DMARD's – fármacos modificadores da acção da doença.

com idade avançada, diabetes mellitus, envolvimento pleuropulmonar reumatóide, uso prévio de outros DMARD's e hipoalbuminémia. Não foi encontrada associação com o sexo, tabaco, uso de álcool ou residência em áreas urbanas.

Um outro estudo ao longo de dois anos, que tentou verificar o risco de toxicidade pulmonar crónica em doentes com AR sob MTX em baixas doses, mostrou não haver evidência clínica, imagiológica (TAC de alta resolução) ou por testes de função pulmonar da sua associação com doença pulmonar crónica intersticial, nomeadamente fibrose pulmonar.<sup>70</sup>

O uso de suplementos de folato não parece prevenir o risco de toxicidade pulmonar. O uso de testes de função respiratória, quer antes ou durante a terapêutica com MTX, não mostrou valor preditivo na prevenção ou detecção prévia de risco de pneumonite por MTX.<sup>71</sup> Deve antes ser utilizado quando aparecem alterações da sintomatologia ou do estado funcional respiratório.<sup>67</sup>

O diagnóstico diferencial com infecções pulmonares atípicas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *Pneumocystis carinii*), e doença pulmonar reumatóide progressiva deve ser realizado, apesar de difícil. A colheita de produtos microbiológicos para cultura é importante, e a cultura e análise do lavado broncoal-

var podem ajudar no diagnóstico diferencial entre pneumonite, infecção e doença pulmonar reumatóide.<sup>68</sup> Apesar da tentativa de se estabelecerem critérios de diagnóstico, não existem características clínicas ou diagnósticas de toxicidade pulmonar pelo MTX, pelo que a observação atenta do curso clínico, radiológico e laboratorial do doente é obrigatória.

O tratamento exige a suspensão do MTX, e terapêutica de suporte, havendo muitas vezes a necessidade de ventilação mecânica. O uso de corticosteróides parece acelerar a recuperação dos doentes, sendo usados em altas doses com diminuição progressiva durante 2 a 4 semanas.<sup>68</sup> Os casos que sustentam esta utilização são poucos e não existem estudos controlados, mas os poucos relatos existentes suportam o seu papel na melhoria mais rápida da sintomatologia.<sup>67</sup> A dose indicada é de 1 mg/Kg de peso/dia de metilprednisolona, com desmame de acordo com a resolução clínica.<sup>67</sup>

Terapêutica empírica antibiótica em casos de infecção provável pode estar indicada enquanto se aguardam os resultados das culturas ou de outros procedimentos mais conclusivos.

A recuperação pode demorar várias semanas, sendo que uma recuperação rápida pode sugerir um quadro raro de edema pulmonar não cardiogénico induzido pelo MTX.<sup>68</sup> A melhoria radiológica é muito mais lenta. A maioria dos doentes recupera sem sequelas, mas pode subsistir insuficiência respiratória.<sup>67</sup>

Normalmente o MTX não deve ser reintroduzido, se bem que existem casos de reintrodução bem sucedida, sem recorrência da sintomatologia pulmonar.<sup>67</sup> No entanto, cerca de metade dos doentes a quem é reintroduzido o MTX morrem, pelo que a reintrodução do MTX não é recomendada.<sup>39</sup>

### Infecções e Sistema Imunitário

Na maioria dos doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, o risco de infecções oportunistas graves é pequeno.<sup>24</sup>

No entanto, são vários os relatos de infecções oportunistas associadas ao uso de MTX, muitas vezes com número de leucócitos normal.<sup>65</sup> Elas incluem infecções por *Pneumocystis jiroveci*,<sup>65</sup> aspergilose, criptococose, nocardiose, citomegalovirus,<sup>72</sup> histoplasmose<sup>73</sup> e *Herpes zooster* localizado e disseminado.<sup>29</sup> As infecções por *Pneumocystis jiroveci* são as mais comuns (43%) entre todas as infecções oportunistas.<sup>65</sup> Foram também relatados casos de reactivação de hepatite B<sup>74</sup> e tuberculose.<sup>75</sup>

Estes fenómenos parecem ocorrer predominantemente em doentes com AR grave e durante o primeiro ano de tratamento, podendo ocorrer em até 25% dos doentes.<sup>3</sup> A maioria das infecções afecta principalmente as pequenas vias aéreas e o tracto urinário,<sup>3</sup> se bem que há relatos de infecções menos óbvias como osteomielites.<sup>76</sup>

Um estudo de 2007 que procurou estudar as infecções pulmonares em 149 doentes com AR demonstrou que aquelas que surgiam nos doentes medicados com MTX eram predominantemente pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (80%), criptococose pulmonar (40%) e tuberculose pulmonar (28,6%).<sup>77</sup>

Em alguns casos, o aumento de susceptibilidade às infecções pode mesmo levar à suspensão definitiva do MTX.<sup>3</sup>

Há também relatos de complicações peri-operatórias após cirurgias ortopédicas como infecções de feridas cirúrgicas e dificuldade na cicatrização, levando alguns clínicos a sugerirem a suspensão da medicação duas semanas antes de uma cirurgia electiva.<sup>3</sup> Há, no entanto, estudos que não encontraram este aumento de risco.<sup>78</sup> Um estudo retrospectivo em doentes com AR medicados com MTX em baixas doses submetidos a artroplastia de grandes articulações não encontrou diferença estatisticamente significativa do grau de risco de complicações infecciosas locais no pós-operatório quando comparado com doentes com AR sem terapêutica com MTX.<sup>79</sup> Num outro estudo prospectivo,<sup>80</sup> foram avaliadas as complicações pós-operatórias em três grupos de doentes: no primeiro, os doentes não suspenderam o MTX no pré-operatório, no segundo, os doentes suspenderam o MTX duas semanas antes da cirurgia e no terceiro grupo, que servia como controlo, os doentes encontravam-se medicados com outro DMARD que não o MTX. O grupo que manteve o MTX (1º grupo) teve menos episódios de agravamento da AR e, surpreendentemente, também uma menor taxa de complicações pós-operatórias quando comparado com o grupo que suspendeu a terapêutica – 2º grupo (2% versus 15%). Existe actualmente evidência de que o MTX pode ser mantido no peri-operatório, com o benefício de haver um menor número de episódios de agravamento da AR.<sup>81</sup>

Factores como a idade avançada, outras comorbilidades (p. ex. diabetes), terapêutica co-adjuvante (p. ex. corticosteróides), AR refractária à terapêutica e um longo período de doença são factores de risco adicionais importantes.<sup>24</sup>

A tuberculose é uma potencial complicação, e a reactivação de um foco quiescente durante a terapêutica crónica com MTX deve ser considerado.<sup>24</sup> Casos de infecção por *Mycobacterium avium intracellulare* associado ao uso de MTX em baixas doses também foram descritos na literatura.<sup>65</sup>

As Recomendações para o Uso de Agentes Biológicos na Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia preconizam o despiste obrigatório de tuberculose latente ou tuberculose activa em todos os doentes com doença articular inflamatória na altura do diagnóstico ou quando se considerar a introdução dos agentes biológicos,<sup>82</sup> incluindo radiografia do tórax e teste cutâneo com tuberculina (IDR).

No caso de IDR negativa, o teste deve ser repetido num intervalo de 2 semanas, no antebraço contra-lateral. A quimioprofilaxia está indicada no caso de tuberculose latente e o tratamento na tuberculose activa.

### Sistema Reprodutor

As alterações teratogénicas do défice de ácido fólico e, logo, da exposição aos seus antagonistas são conhecidas desde há vários anos.

O padrão de anormalidades descrito tomou o nome de «síndrome da aminopterina», um padrão de alterações comum aos antagonistas do ácido fólico,<sup>83</sup> entre as quais alterações do tubo neural (espinha bífida, atraso mental, hidrocefalia, anencefalia) e do esqueleto (sinostose das suturas cranianas, ausência total ou parcial da ossificação dos ossos, fenda palatina, extremidades pequenas, ausência de dedos, sindactilia dos dedos, entre outros).<sup>83</sup>

Nas décadas de 50 e 60, foram descritos casos de abortos espontâneos e malformações congénitas graves em grávidas que usaram aminopterina e MTX em altas doses.<sup>15</sup> Foram também relatados abortos espontâneos e malformações congénitas (meningoencéfalo, hidrocéfalo, deficiente ossificação de ossos cranianos, anencefalo, lábio leporino, entre outros) em doentes que usaram doses cumulativas tão baixas como 7,5 mg durante o primeiro trimestre.<sup>83</sup>

No final da gravidez a exposição ao MTX pode originar alterações psicológicas graves nos fetos, o que se encontra de acordo com os efeitos gerais das drogas que causam atraso do crescimento e alterações funcionais.<sup>83</sup> Há, por outro lado, casos descritos de fetos normais e sem alterações identificáveis ao fim de 1 ano, quando a exposição é no fi-

nal da gravidez.<sup>83</sup>

Existem casos descritos de exposição prévia à gravidez desde um ano antes até 28 dias antes do último período menstrual;<sup>83</sup> há uma grande taxa de aborto espontâneo (44,4%), mas os fetos que sobreviveram não mostraram anormalidades congénitas.<sup>83</sup>

Por isto, o MTX é absolutamente contra-indicado na gravidez e em mulheres que tentam engravidar.

Recomenda-se um período de 3 a 6 meses sem a terapêutica, antes de se iniciar a tentativa de concepção, devido à sua retenção tecidual longa.<sup>15</sup>

O MTX é secretado em baixas doses pelo leite materno (<10% que no plasma) e não se sabe se estas pequenas quantidades são lesivas para o bebé.<sup>83</sup> Por este desconhecimento e pela possibilidade da sua acumulação nos tecidos da criança, advoga-se a suspensão da droga durante o aleitamento.<sup>83</sup>

Casos de oligospermia, impotência e ginecomastia estão também associados ao uso de MTX,<sup>3</sup> mas não parece haver toxicidade a longo prazo na função testicular ou ovárica.<sup>83</sup> Os dados são ainda escassos, mas os disponíveis indicam que a fertilidade após exposição a MTX em baixas doses será apenas marginalmente afectada.<sup>83</sup> Os casos de ginecomastia são raros e a sintomatologia melhora com a descontinuação do MTX.<sup>84</sup> Encontra-se também associado à disfunção sexual, mas os mecanismos subjacentes são desconhecidos.

Há casos descritos de diminuição da fertilidade masculina podendo ocorrer esterilidade com a utilização de doses oncológicas. Mesmo nestes casos, e principalmente nos doentes com menos de 40 anos, há grande probabilidade de reversibilidade com a suspensão da droga.<sup>85</sup>

A educação do doente, especialmente da mulher em idade fértil, em relação aos riscos e à importância da contracepção é fundamental.

### Sistema Renal

O MTX apresenta também toxicidade renal.

Um estudo em doentes com AR ao longo de seis meses, com doses semanais de 7,5 mg mostrou uma diminuição da *clearance* de creatinina em 8,6 ml/min e uma diminuição da *clearance* de MTX de 23,8 ml/min.<sup>86</sup> Outros estudos com 15 mg semanais mostraram também a possibilidade de diminuição considerável da taxa de filtração glomerular.<sup>87</sup>

Há casos descritos em que a suspensão da terapêutica normalizou a função renal.<sup>27</sup>

A possibilidade da terapêutica de longo prazo com MTX provocar fibrose renal avançada (glomerular e intersticial) e esclerose vascular já foi descrita.<sup>88</sup>

Este efeito adverso em doentes que se encontram na sua grande maioria medicados concomitantemente com AINE's, coloca a questão da acumulação tóxica da droga pela sua menor depuração. O perigo principal desta situação é naturalmente a mielossupressão. Os doentes mais idosos e/ou com alguma ligeira alteração da função renal encontram-se particularmente susceptíveis.

Assim, a necessidade de monitorização da função renal é de extrema importância nos doentes sob terapêutica com MTX.

### Oncogenicidade

Existem casos relatados de linfomas Hodgkin<sup>89</sup> e não-Hodgkin<sup>90</sup> assim como leucemia<sup>91</sup> associados à terapêutica com MTX em baixas doses em doentes com AR.

O argumento mais convincente desta associação advém da ocorrência muito mais frequente de remissão de linfomas que o esperado (isto é, taxas de remissão espontâneas normais) após a suspensão da terapêutica com MTX.<sup>15,90</sup> Existe também pelo menos um caso descrito na literatura de remissão de linfoma marginal de células B num doente com AR sob terapêutica combinada com MTX-infliximab.<sup>92</sup>

No entanto nunca se conseguiu demonstrar indubitavelmente um aumento do risco oncogénico em doentes tratados com MTX em baixas doses. Num estudo de *follow-up* de 10 anos de uma coorte de 152 doentes com AR medicados com MTX em baixas doses entre 1981 e 1986 não se encontrou aumento da mortalidade devido a causas cardiovasculares ou por cancro, para além do esperado, mas sim um aumento da mortalidade por causas infecciosas.<sup>10</sup>

Existem ainda relatos de associação de casos de linfoma não-Hodgkin com a infecção pelo vírus *Epstein Barr*.<sup>3</sup>

Sabe-se que os doentes com AR apresentam uma alteração na função da supressão directa do vírus *Epstein-Barr* a nível da célula T.<sup>3</sup> Se o MTX tem algum papel a este nível não se sabe. Contudo, foi descrito um aumento do risco de doentes com AR desenvolverem linfoma com o aumento da actividade da doença, a imunossupressão intensa, predisposição genética e infecções latentes com vírus *Epstein-Barr*.<sup>3</sup>

Considerando o número de doentes que receberam terapêutica com MTX para tratamento da AR, o número de novos casos de malignidade associados ao MTX não o torna factor desencadeante dos mesmos.<sup>39</sup> Por outro lado, serão menos os casos relatados. São necessários estudos de prevalência para revelar qual o verdadeiro risco oncogénico do MTX em baixas doses.

## Osso

Desde a década de 70 que são muitos os relatos de osteopatia relacionada com o uso de MTX na oncologia pediátrica, cujo quadro incluía osteoporose localizada, dores graves nos membros inferiores e fracturas espontâneas.<sup>27</sup> As fracturas de *stress* associadas à osteopenia pelo MTX aparecem tipicamente na parte inferior da tibia, perónio e ossos metatársicos, apresentando-se com dor aguda e muito intensa agravada pela posição ortostática.<sup>27</sup> Parece também haver uma perda preferencial de osso cortical e uma poupança relativa do osso trabecular.<sup>27</sup>

Em 1993, foi relatado um padrão similar em dois doentes (1 doente com AR e outro com psoríase) sob terapêutica de longa duração com MTX em baixas doses,<sup>93</sup> cujos sintomas desapareceram após a suspensão do MTX. A osteopatia pelo MTX foi descrita também noutros casos.<sup>94</sup>

As microfracturas espontâneas típicas do uso de MTX são radiograficamente muito difíceis de identificar. A cintigrafia óssea com tecnécio-99m é muito sensível na sua demonstração.<sup>94</sup>

Um outro efeito adverso que já foi atribuído ao MTX é o síndrome de *stress* da tibia interna («*medial tibial stress syndrome*»), típico dos atletas, caracterizado por dores na zona posterointerna distal da tibia durante o exercício, com ou sem alterações cintigráficas na região afectada. Duas doentes com AR medicadas com MTX em baixas doses foram descritas com este síndrome, em que a cintigrafia óssea não mostrava qualquer alteração, verificando-se alterações apenas na ressonância magnética.<sup>95</sup> Após a suspensão do MTX verificou-se a reversão do quadro clínico.

As concentrações do MTX, quer no osso cortical, quer no osso trabecular, assim como no líquido sinovial são elevadas.<sup>96</sup>

Como os doentes com AR apresentam diversos factores de risco para osteopenia e osteoporose, atribuir uma causa directa ao MTX é complicado e encontra-se ainda rodeado de alguma controvérsia.

Alguns estudos na década de 90 em ratos sugeriram a inibição da actividade osteoblástica e estimulação da osteoclástica, provocando assim um aumento da reabsorção óssea.<sup>97</sup> Estudos mais recentes em modelos animais mostraram que a administração de MTX em altas doses por via intramuscular inibe a formação e mineralização de nova matriz óssea e altera as propriedades mecânicas do osso femoral, mas a sua administração oral não apresenta qualquer efeito a nível ósseo.<sup>98</sup>

Minaur *et al* mostrou que, a nível celular, sob concentrações iguais ou maiores a 10 nanomol de MTX, a proliferação e maturação das células da linhagem osteoblástica não fica afectada.<sup>99</sup> Um estudo deste autor, não aleatorizado, prospectivo e longitudinal, em 116 doentes com AR, sem tratamento concomitante com corticosteróides, procurou demonstrar o efeito do MTX em baixas doses (média de 10 mg/semana) na densidade mineral óssea (DMO). Não mostrou qualquer efeito para além do esperado ao fim de um ano de tratamento com MTX.<sup>100</sup> Num pequeno grupo em que foi realizada a biopsia óssea, esta não mostrou qualquer alteração na formação do osso.

Em doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, após 3 anos de terapêutica não foi demonstrada diminuição da DMO quer a nível da coluna lombar quer a nível femoral.<sup>101</sup> No entanto, nos doentes a quem era administrado corticosteróides concomitantemente com MTX, a perda óssea a nível lombar foi maior que aquela verificada nos que se encontravam medicados apenas com corticosteróides sem MTX.<sup>101</sup>

Um estudo em 30 doentes com psoríase sob terapêutica com MTX em baixas doses<sup>102</sup> mostrou não haver alterações para além das esperadas na DMO ao fim de dois anos de tratamento. Os locais escolhidos para medir a DMO foram os habituais e não em locais considerados típicos para atingimento pelo MTX como sejam os metatársicos e a tibia distal. Assim, as possibilidades da toxicidade óssea do MTX atingir preferencialmente determinados locais a importância do esforço mecânico mais intenso em determinadas zonas podem ainda ser levantadas.

Um estudo comparativo entre dois grupos de doentes: um com 30 doentes com AR e 30 doentes com psoríase sob MTX em baixas doses e um outro com 30 doentes com AR e 30 com psoríase sem terapêutica com MTX,<sup>103</sup> não encontrou diferenças na DMO medida a nível da rádio, coluna lombar, trocanter e colo do fémur. Isto sugere que o

MTX não apresenta um impacto negativo na densidade óssea, quer em locais de osso cortical predominante ou trabecular. Outros estudos não encontraram efeito negativo do MTX em baixas doses em doentes com AR.<sup>104</sup> É de referenciar, no entanto, o tempo relativamente curto de duração da terapêutica com MTX.

A hipótese da toxicidade óssea associada ao MTX fazer parte de uma reacção de hipersensibilidade ou idiossincrática é levantada por vários autores.<sup>105</sup> Isto é justificado por várias observações. O número de casos de efeitos adversos ósseos em doentes com MTX em altas doses ou em baixas doses parece ser bastante similar.<sup>105</sup> Por outro lado, não se consegue explicar por que alguns doentes com pouca dose cumulativa apresentam toxicidade óssea e outros com doses cumulativas muito maiores não apresentam qualquer alteração. Isto parece querer indicar que a dose, quer semanal quer cumulativa, poderá não ser o estímulo directo para induzir toxicidade óssea.

Serão necessários mais estudos até este efeito ser completamente compreendido.

### Reacções pós-dose

Na maioria dos estudos e dos casos clínicos não se encontra discriminado o intervalo de tempo entre a administração do fármaco e o aparecimento do efeito adverso. No entanto, são por vezes descritas algumas reacções adversas com início nas primeiras 24 horas após a toma do medicamento. Estas são definidas como reacções pós-dose.

Um estudo prospectivo de 191 doentes com AR tratados com MTX identificou 2 doentes (1%) com artralguas e rigidez após a administração parenteral.<sup>22,27</sup>

Outro estudo inquiriu 356 doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, especificamente sobre os sintomas ocorridos nas 24 horas após a toma do fármaco. Trinta e seis doentes (10%) relataram artralguas/mialguas (61%), mal-estar/fadiga (92%) ou ambos (53%).<sup>106</sup> Cerca de 4,5% dos doentes suspenderam a terapêutica devido a reacções pós-dose. Outras queixas incluíam «pensamento enevoado», delírio e sintomas depressivos. Cerca de metade dos doentes desenvolveu a sintomatologia nos primeiros 3 meses após o início da terapêutica. O aumento da dose implicava na maioria dos doentes um agravamento da sintomatologia, e o alívio surgia com a redução da dose, mudança de via de administração de oral para parenteral ou divisão da dose.

A maioria das reacções pós-dose são de baixa intensidade, e podem ser confundidas com um *flare* espontâneo da AR, razões que justificam em muitos casos o seu sub-diagnóstico.<sup>27</sup>

Não se sabe exactamente o seu mecanismo de acção.

### Hiperhomocisteinemia

A AR encontra-se associada a um aumento do risco cardiovascular,<sup>107</sup> algum do qual advém de um estado de inflamação crónica.

A hiperhomocisteinemia é também um factor de risco independente para doença vascular, incluindo doença coronária, cerebrovascular e doença arterial periférica.<sup>107</sup> Pode exercer um efeito tóxico directo a nível endotelial ou induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>109</sup>

O uso de MTX em altas doses na doença oncológica provoca hiperhomocisteinemia.<sup>27</sup> Uma dose de 25 mg/semana provoca um aumento transitório da homocisteína plasmática até 48 horas após a sua ingestão, que se repete após cada administração.<sup>110</sup>

O aumento da homocisteína provocado pelo MTX encontra-se associado, quer à dose do fármaco, quer a factores genéticos. Entre 5%-15% da população, com alguma variação entre diferentes grupos étnicos, apresenta homozigotia para a mutação C677T no gene que codifica a MTHFR, inibindo assim a conversão de homocisteína em metionina.<sup>109</sup> Com esta capacidade naturalmente diminuída, os doentes homozigotos apresentam um nível de homocisteína basal 24% maior do que aqueles com genótipo normal,<sup>27</sup> podendo ainda encontrar-se mais elevado se uma deficiência dos níveis basais de folato for concomitante. Estes doentes apresentam um maior risco de desenvolver níveis mais altos de homocisteína plasmática, aumentando o seu risco de aterosclerose prematura.

Um estudo recente publicado em 2008, o QUEST-RA,<sup>111</sup> estudou a prevalência de doença cardiovascular em doentes com AR sob terapêutica com DMARD's, sendo que a prevalência de eventos cardiovasculares foi de 9,3%. Exposição prolongada ao MTX, assim como outros DMARD's, foi associada com uma redução do risco de morbidade cardiovascular, o que parece colocar maior ênfase na capacidade inflamatória da AR.

### Outros

Existem casos raros de **reacções anafiláticas**. Um

inquérito da *Federal Drug Administration* (FDA) relata que, de 24 casos relatados de reacções anafiláticas ao MTX, 5 foram em doentes com doenças reumáticas (dois com AIJ, um com polimiosite, dois com AR), e os restantes 19 com doenças neoplásicas, implicando altas doses. Dois dos doentes com patologia reumática retomaram a medicação sem recorrência da sintomatologia, mas nos restantes foi feita outra opção terapêutica.

Doentes tratados com MTX apresentam uma **menor resposta imune** a determinadas vacinas, quando comparados com controlos ou com outros DMARD's. As vias imunológicas parecem ter um papel importante, dado que a resposta não é a mesma com todas as vacinas. Por exemplo, no caso de administração de vacina do pneumococo a resposta imune dos doentes tratados com MTX é menor quando comparada com os doentes tratados com antagonistas do TNE.<sup>112</sup> Na vacinação para o *virus influenza* a terapêutica com MTX não parece diminuir a resposta imune.<sup>113</sup> Um outro estudo em doentes com AIJ procurou estudar a resposta à vacina da hepatite B comparando com controlos saudáveis: o grupo de doentes com AIJ mostrou uma menor resposta imune comparativamente com o grupo controlo, mas esta resposta não foi influenciada pelo uso quer de MTX quer de prednisona.<sup>114</sup>

Um caso de **diabetes insípida nefrogénica** associada ao MTX foi descrito em 2002.<sup>115</sup> Um doente com AR sob terapêutica com AINE's desenvolveu poliúria, polidipsia e nictúria seis semanas após o início de MTX em baixas doses. O diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica foi colocado e o quadro não melhorou após a suspensão de AINE's mas sim após a posterior suspensão de MTX. Três anos após o episódio, foi feita nova tentativa de introduzir o MTX com recidiva do quadro clínico. Não parece haver na literatura um outro caso semelhante.

Um estudo publicado em 2007, com crianças com AIJ concluiu que estas desenvolvem frequentemente **alterações psicológicas**, como náusea antecipatória e ansiedade prévia à toma do MTX.<sup>116</sup>

## Suplemento com Folato

O suplemento com ácido fólico e o ácido folínico reduz alguns dos efeitos adversos do MTX (efeitos gastrointestinais, estomatite, hepatotoxicidade, hiperhomocisteinemia, alopecia).

Um estudo publicado em 1994 por Morgan *et al* investigou qual o efeito de duas doses de ácido fólico (5 mg *versus* 27,5 mg/semana) ou placebo em 79 doentes com AR tratados com MTX em baixas doses.<sup>117</sup> Foi observada uma diminuição dos efeitos adversos do MTX nos doentes sob suplemento comparativamente com o placebo, sem haver diminuição da eficácia do MTX. Num outro estudo que envolveu 411 doentes, foram comparados dois grupos: um com suplemento de folato e outro com placebo.<sup>31</sup> Verificou-se uma diminuição franca da hepatotoxicidade no grupo sob suplemento, sem demonstrar, por outro lado, uma diminuição estatisticamente significativa dos efeitos gastrointestinais (GI). Em 434 doentes com AR medicados com MTX, foi realizado um estudo aleatorizado, composto por três grupos onde foi administrado ácido fólico (1 mg/dia), ácido folínico (2,5 mg/dia) ou placebo, respectivamente.<sup>34</sup> Houve uma clara diminuição da taxa de doentes que suspenderam a terapêutica devido a efeitos adversos no grupo dos doentes tratados com suplementos (17% e 12% respectivamente, *versus* 38%). Também neste estudo os efeitos adversos foram maioritariamente hepáticos, não se encontrando efeito benéfico do suplemento com folato nos efeitos GI, por exemplo. A eficácia do MTX não foi afectada, no entanto, o grupo placebo acabou o estudo com uma dose média de MTX mais baixa (14,5 mg/semana) que os grupos tratados com suplemento com ácido fólico (18 mg/semana) ou ácido folínico (16,4 mg/semana).

Um outro estudo mostrou que as reservas hepáticas de folato em doentes com AR tratados com MTX encontravam-se esgotadas, mas um breve período de suplementação oral repunha essas reservas.<sup>16</sup>

Uma meta-análise de estudos aleatorizados sobre o efeito do uso de suplemento de folato nos doentes com AR sob MTX em baixas doses mostrou uma redução significativa (79% com ácido fólico e 43% com ácido folínico) nos efeitos adversos GI (estomatite, queixas abdominais, náuseas, vômitos, entre outros) com o uso de ácido fólico.<sup>118</sup>

O suplemento de folato parece também interferir nos níveis plasmáticos de homocisteína. Um estudo mostrou que após 3 a 6 meses de terapêutica com uma média de 7,5 mg/semana de MTX, os níveis de homocisteína pré-tratamento não eram significativamente diferentes daqueles após o tratamento; no entanto, aqueles que se encontravam apenas sob MTX tinham valores de homo-

cisteína plasmática no limite superior do normal, enquanto que aqueles sob MTX e suplementação com ácido fólico encontravam-se no limite inferior do normal.<sup>27</sup> Um outro estudo em 113 doentes com AR comparando os níveis de homocisteína pré-tratamento e após 48 semanas de tratamento em doentes sob ácido fólico, ácido folínico ou placebo mostraram um aumento da homocisteína plasmática no grupo placebo e uma diminuição em ambos os grupos sob folato.<sup>119</sup> Isto torna-se particularmente importante em doentes homocigotos com mutação no gene MTHF. Um outro estudo em 15 doentes com AR sob MTX em altas doses ( $\geq 25$  mg/ semana) com uso concomitante de ácido fólico (5-30 mg/semana) não observou qualquer aumento das concentrações basais de homocisteína, embora se registasse um aumento intermitente não significativo (média de 2,5  $\mu$ mol/l) durante as primeiras 48 horas após a administração do MTX.<sup>120</sup>

Também as células da medula óssea são muito sensíveis à escassez de ácido fólico, pelo que o uso de suplementos faz supor uma diminuição das citopenias induzidas pelo MTX, no entanto os estudos existentes não incluem um número suficiente de doentes para se detectar o efeito protector do ácido fólico.<sup>17</sup> Os doentes com défice prévio de folato podem também vir a ter um risco de mielossupressão mais elevado.<sup>24</sup>

Em modelos animais há também evidência de efeitos protectores do suplemento com folato da toxicidade genética do MTX.<sup>121</sup>

Por outro lado, existem também referências a um agravamento da actividade da AR após a administração de folato.<sup>122</sup> Alguns estudos referem alterações quer da eficácia, quer da melhoria dos efeitos adversos alterando a dose e o *timing* da sua administração.<sup>17</sup>

O custo do ácido folínico encontra-se entre 10 e 60 vezes mais elevado que o de ácido fólico, dependendo do país. Logo, é de considerar que o uso de ácido fólico apresenta um melhor custo-benefício que o uso de ácido folínico, dado que este também apresenta uma maior redução dos efeitos adversos.<sup>17</sup>

## Farmacogenética

Farmacogenética é o estudo da variabilidade genética que condiciona diferentes respostas de diferentes indivíduos à mesma droga. O estudo destas

variantes genéticas visa permitir um dia seleccionar a droga mais indicada para cada doente em particular.<sup>24</sup>

Os polimorfismos genéticos (variações na sequência de ADN de um determinado gene) ocorrem em  $\geq 1\%$  da população, e os SNP's («*single nucleotide polymorphisms*») são deles um exemplo. A prevalência destes SNP's em genes que codificam enzimas associadas ao metabolismo do folato e do MTX fazem com que alguns destes polimorfismos possam ser associados a diferentes tipos de resposta clínica quer a nível de toxicidade quer a nível de benefício.<sup>123</sup> Existem actualmente várias linhas de investigação na área da toxicidade do MTX, com diversos genes e suas variantes, associados a génotipos específicos. Por exemplo, o gene SEC19A1 que codifica para a enzima RFC-1 (responsável pelo transporte do folato para dentro das células) apresenta diversos polimorfismos entre os quais a variante AA (20%), que nos doentes com AR se encontra associado com um melhor controlo da doença, ou o gene MTHF que codifica para a enzima MTHFR (responsável pela redução da 5,10-DH2-THF em 5-CH3-THF) com 3 variantes conhecidas: variante CC (37%) associada uma maior resposta ao MTX na AR precoce; variantes CT (51%) e TT (12%) associadas a um aumento de risco de reacções adversas ao MTX que muitas vezes necessitam de suspensão da droga.<sup>24</sup>

A maioria dos estudos centra-se nas enzimas responsáveis pelo transporte do MTX para o meio intra ou extra-celular, ou no metabolismo do folato. No entanto, apesar de promissor, os mecanismos de acção do MTX são de tal modo múltiplos e variados que encontrar uma variante única que permita definir o padrão de eficácia e toxicidade para um determinado indivíduo parece ainda distante.<sup>24</sup>

A criação de índices genéticos, isto é, a tentativa de compilação de riscos associados a diversos génotipos foi já utilizada para associar a um aumento/diminuição de incidência de efeitos adversos do MTX.<sup>124</sup> Os SNP's de quatro enzimas do metabolismo do folato, MTHFR 677TT, TYMS (timidilato sintetase) 2\*/2\*, ATIC (amino imidazole ribonucleótido transformilase) 347GG e SHMT1 (serina hidroximetiltransferase) 1420CC, foram somados e associados com os efeitos adversos do MTX num estudo com 214 doentes. Os génotipos de risco associados a toxicidade do SNC foram o primeiro e o último; a TYMS 2\*/2\* 347 GG foi associada com efeitos gastrointestinais e a SHMT1 1420

CC com alopecia.<sup>124</sup> Um alto valor do índice genético (correspondendo a um maior número de SNP's concomitantes) foi associado a um aumento da incidência de efeitos adversos associados ao MTX.<sup>124</sup>

O estudo deste tipo de associações poderá permitir num futuro próximo o desenho do perfil de doente que menor toxicidade terá com terapêutica com MTX.<sup>123</sup> Quanto à eficácia ainda faltam mais estudos que possam comprovar se os diferentes polimorfismos identificam doentes com melhor perfil.<sup>125</sup>

No entanto, não se sabe ainda se a generalização deste tipo de estudo e a aplicação clínica de índices genéticos em todos os doentes é viável e se poderá mostrar benefícios a longo prazo.

### Contra-indicações ao tratamento com MTX

Doentes com má *compliance* e com grande probabilidade de confundir a medicação não são candidatos a fazer terapêutica com MTX. A insuficiência renal (*clearance* ≤50 ml/min ou em hemodiálise) é também uma contra-indicação. Uma doente com AR com 10 anos de evolução e insuficiência renal em hemodiálise, iniciou tratamento com MTX 7,5 mg/semana por agravamento das artralguas.<sup>126</sup> Apresentou efeitos adversos múltiplos com a dose cumulativa de 90 mg: estomatite, febre, fadiga, lesões cutâneas, equimoses e pancitopenia grave. Recuperou do quadro três meses após a suspensão do MTX.

Doentes com alcoolismo, doença hepática crónica activa, deficiência de folato não tratada, leucopenia (excepto nos casos do síndrome de Felty), trombocitopenia, anemia significativa, síndromes de imunodeficiência, gravidez ou desejo de engravidar, doença sistémica grave, e tratamento com trimetoprim também não devem receber MTX.<sup>3,13</sup> Doentes com infecção bacteriana activa ou com necessidade de terapêutica antibiótica, tuberculose activa (ou tuberculose latente sem terapêutica preventiva), infecção por *Herpes zooster* activa ou infecções activas graves por fungos não devem também iniciar terapêutica com MTX.<sup>127</sup> Após a resolução total da infecção bacteriana é já seguro iniciar a terapêutica.<sup>127</sup>

As contra-indicações relativas ao tratamento com MTX (devendo sempre ser considerado o risco-benefício) são as seguintes: hipoalbuminemia, diabetes mellitus, obesidade, infecção prévia com vírus de hepatite. Mulheres em idade fértil devem

fazer anti-concepção eficaz antes de usar MTX e não deve ser usado durante o aleitamento.<sup>13</sup> Mulheres que querem engravidar devem descontinuar MTX pelo menos 1 ciclo menstrual, mas o ideal seria pelo menos 3-6 meses.<sup>13</sup> Os homens devem descontinuar o MTX pelo menos 3 meses antes da concepção ser tentada.<sup>13</sup>

As últimas recomendações do ACR para o início de DMARD's para a AR publicadas em 2008 referem que, apesar do comité ter considerado contra-indicações da terapêutica para a AR nos doentes infectados pelo Vírus de Imunodeficiência Humana, não foram lançadas nenhuma recomendações considerando essas mesmas contra-indicações.<sup>127</sup>

### Comentários finais

O MTX é, provavelmente, o fármaco modificador da acção da doença utilizado em patologias reumáticas melhor estudado até à data.

O seu mecanismo de acção é de tal maneira rico e variado que diferentes dosagens servem para tratamento de diferentes patologias (patologia oncológica, AR, psoríase e artrite psoriática, dermatomiosite, doença inflamatória intestinal, entre outras).

Os seus efeitos são múltiplos e variados, actuando numa multiplicidade de vias metabólicas e, conseqüentemente, uma miríade de efeitos adversos. Os efeitos gastrointestinais são os mais frequentes, e, na sua maioria, auto-limitados. No entanto, a estomatite e úlceras orais levam alguns doentes a suspender a terapêutica. São dose-dependentes, e o uso de suplemento de folato pode ajudar a reduzir a sintomatologia. A maior parte dos episódios de elevação das transaminases são temporários, podendo por vezes necessitar de uma breve interrupção do MTX. O risco de alterações histológicas e o desenvolvimento de fibrose hepática é baixo, mas é o suficiente para haver indicação de suspensão definitiva da terapêutica e estudo invasivo se as alterações analíticas se mantiverem. Também nesta, o uso de ácido fólico tem um papel preventivo importante. Dois dos efeitos adversos mais temidos são a pneumonite de hipersensibilidade e a mielotoxicidade. O efeito adverso pulmonar pode ocorrer em qualquer altura do tratamento, e devido à rapidez da sua evolução o desfecho pode ser fatal. Uma evolução crónica pode manifestar-se como fibrose pulmonar. O des-

piste de infecção pulmonar é mandatório. A pancitopenia pode ser um dos efeitos mais preocupantes pois, para além de ser imprevisível e com evolução muito rápida, pode ser fatal, dado o grave estado de imunossupressão que acarreta. Efeitos adversos cutâneos (p. ex: nodulose), do sistema nervoso central (cefaleias, tonturas, vertigens), oncológicos (relação com linfomas Hodgkin e não Hodgkin), do sistema renal (alterações da depuração de creatinina), ósseos (osteoporose localizada), associação a infecções oportunistas, teratogenicidade e reacções pós-dose fazem parte do enorme espectro de toxicidade do MTX.

O suplemento com folato veio melhorar a sintomatologia secundária responsável por muitas das suspensões de terapêutica com MTX, nomeadamente da sintomatologia gastrointestinal, hepática, alopecia, hiperhomocisteinemia e, pensa-se, até prevenção da pancitopenia até um certo ponto.

O estudo de outras medidas preventivas que não diminuam o efeito terapêutico do MTX, farmacológicas ou não farmacológicas, é essencial, de maneira a se conseguir um maior tempo médio de uso.

A monitorização destes efeitos é também um assunto importante. A toxicidade hepática encontrou já lugar para ter recomendações específicas para a sua monitorização. Para além de um RX inicial, a toxicidade pulmonar não encontrou ainda benefício na monitorização preventiva prévia à sintomatologia clínica, à luz dos conhecimentos actuais. Qual será a melhor maneira, e será que há benefício na monitorização de toxicidade óssea ou hematopoiética?

Por todas estas questões, um painel multinacional de 751 Reumatologistas de 17 países estabeleceu recomendações multinacionais<sup>128</sup> baseadas na evidência e na opinião de peritos para o uso de MTX na AR e outras patologias reumáticas. Estas recomendações foram desenvolvidas no âmbito da Iniciativa 3E («*Evidence, Expertise, Exchange*») que previa também o trabalho independente dos diversos países participantes para desenvolvimento de recomendações nacionais. As recomendações portuguesas para a utilização do MTX nas doenças reumáticas são publicadas neste número da Acta Reumatológica Portuguesa.<sup>129</sup> Este documento permite-nos dispor de ferramentas práticas na abordagem da terapêutica com MTX, da sua monitorização, e das suas complicações.

No futuro, ciências como a farmacogenómica

podem ajudar numa melhor utilização e monitorização do MTX, num maior conhecimento não só dos potenciais efeitos adversos do MTX, mas também, possivelmente, de outros efeitos benéficos podendo originar novas indicações terapêuticas.

#### Correspondência para

Clarinda Neves  
Serviço de Medicina 2  
Hospital Infante D. Pedro E.P.E. – Aveiro  
Avenida Artur Ravara - 3814-501 Aveiro  
E-mail: ccn@netcabo.pt

#### Referências

1. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheumatism* 2004;50:1370-1382.
2. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176-182
3. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:83-94.
4. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760-763.
5. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BI. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489-496.
6. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy on psoriathic arthritis: a double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-747.
7. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:179-185.
8. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
9. Kinder AJ, Hassel AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth ME. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology* 2005;44:61-66.
10. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:708-712.
11. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:168-173.

12. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998;27:277-292.
13. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006;58:473-492.
14. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57:163-172.
15. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheumatism* 2004;34:465-483.
16. Kremer JM, Galigan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum* 1986;29:832-835.
17. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004;43:267-271.
18. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio C, Siraub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:729-735.
19. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res* 2005;54:273-280.
20. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:52-62.
21. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997;24:1881-1889.
22. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 11 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1323-1327.
23. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1990;17:994-1002.
24. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnel J, Chapman P. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis - are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother* 2006;60:678-687.
25. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheumatism* 1993;36:297-306.
26. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
27. McKendry RJR. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:939-954.
28. La Montagna G, Tirri R, Vitello R et al. Safety of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in clinical practice. *Reumatismo* 2006;58:261-267.
29. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *British Journal Rheumatology* 1996;35:403-406.
30. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheumatism* 1989;32:1592-1596.
31. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-426.
32. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheumatism* 1992;35:138-145.
33. Yoshida T, Hirakata M. Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2003;30:2082-2083.
34. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.
35. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TE, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229-233.
36. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum* 1989;32:121-127.
37. Aponte J, Petrelli M. Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. *Reum* 1988;31:1457-1464.
38. Walker AM, Funch D, Dreyer NA et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-335.
39. Alarcón GS. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective. *Immunopharmacology* 2000;47:259-271.
40. Laharie D, Terrebone E, Vergniol J et al. The liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134-142.
41. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1727-1731.
42. Hakim NS, Kobienia B, Benedetti E, Bloomer J, Payne WD. Methotrexate-induced hepatic necrosis requiring liver transplantation in a patient with rheumatoid arthritis. *Int Surg* 1998;83:224-225.
43. Goerttler E, Kutzner MD, Peter HH, Requena L. Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases: a distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in ap-

- tients with collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:702-707.
44. Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, Almagro M, Peña-Penabad C, Fonseca E. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatology* 2001;11:450-452.
  45. Simonart T, Durez P, Margaux J, Van Geertruyden J, Goldschmidt D, Parent D. Cutaneous necrotizing vasculitis after low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a possible manifestation of methotrexate hypersensitivity. *Clin Rheumatol* 1997;16:623-625.
  46. Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, Ahn C, Reveille JD. The HLA-DRB1\*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:271-278.
  47. García-Patos, V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-107.
  48. Berris B, Haupt JB, Tenenbaum J. Accelerated nodulosis in a patient with psoriasis and arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1995;22:2359-2360.
  49. Rivero MG, Salvatore AJ, Gómez-Puerta JA et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 1587-1588.
  50. Jang KA, Choi JH, Moon KC, Yoo B, Sung KJ, Koh JK. Methotrexate nodulosis. *J Dermatol* 1999;26:460-464.
  51. Falcini F, Taccetti G, Ermini M et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:175-178.
  52. Patatanian E, Thompson DE. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1157-1162.
  53. Dash S, Seibold JR, Tiku ML. Successful treatment of methotrexate induced nodulosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1999;26:1396-1399.
  54. Abraham Z, Rozenbaum M, Rosner I. Colchicine therapy for low-dose-methotrexate-induced accelerated nodulosis in a rheumatoid arthritis patient. *J Dermatol* 1999;26:691-694.
  55. Karam NE, Roger L, Hankins LL, Reveille JD. Rheumatoid nodulosis of the meninges. *J Rheumatol* 1994;21:1960-1963.
  56. Sørensen WT, Møller-Andersen K, Behrendt N. Rheumatoid nodules of the larynx. *J Laryngol Otol* 1998;112:573-574.
  57. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H et al. Toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis - clinical characteristics in patients with MTX-induced pancytopenia and interstitial pneumonitis. *Ryumachi* 1997;37:16-23.
  58. Sosin M, Handa S. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. *BMJ* 2003;326:266-267.
  59. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner H-D. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Science International* 2006;156:154-157.
  60. MacDonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991;9:955-967.
  61. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, Krishnamoorthy T, Radhakrishnan VV, Kuruvilla A. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol* 2007;14:309-314.
  62. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D et al. Neurological and pulmonary adverse effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol* 2008;37:306-309.
  63. Wernick R, Smith DL. Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment. *Arthritis reum* 1989;32:770-775.
  64. Sbeity ZH, Baydoun L, Schidt S, Loeffler KU. Visual field changes in methotrexate therapy. Case report and review of the literature. *J Med Liban* 2006;54:164-167.
  65. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with lower dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:258-260.
  66. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respr J* 2000;15:373-381.
  67. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:723-730.
  68. Ikuni N, Iwami S, Kasai S, Tokuda H. Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Internal Medicine* 2004;43:846-851.
  69. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
  70. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002;41:262-267.
  71. Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet OJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
  72. Belin V, Tebib J, Vignon E. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:303-306.
  73. Roy V, Hammerschmidt DE. Disseminated histoplasmosis following prolonged low-dose methotrexate therapy. *AM J Hematol* 2000;63:59-60.
  74. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-889.
  75. Binymin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal

- tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:341-342.
76. Kawabe Y, Eguchi K, Tsuboi M et al. Untoward effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ryuacho* 1996;36:514-521
  77. Takayanagi N, Tsuchiya Y, Tokunaga D et al. Pulmonary infections in patients with rheumatoid arthritis. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi*. 2007;45:465-473.
  78. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-217.
  79. Perhala RS, Wilke WS, Clugh JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34:146-152.
  80. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-19.
  81. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1217-1220.
  82. Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - December 2007 update. *Acta Reumatol Port* 2007;32:363-366.
  83. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999;92:551-563.
  84. Abe K, Mitsuka T, Kanamori S, Yamashita K, Yamaoka A. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:511-513.
  85. French AE, Koren G. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003;49:577-578.
  86. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatology* 1995;22:38-40.
  87. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57:110-113.
  88. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S, Caramella C, de Person F, Deray G. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:315-319.
  89. Jardine DL, Colls BM. Hodgkin's disease following methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 2002;115:293-294.
  90. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T, Scott SE, Rassam SM. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;118:567-568.
  91. Dubin Kerr L, Troy K, Isola L. Temporal association between the use of methotrexate and development of leukemia in 2 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:2356-2358.
  92. Thonhofer R, Gaugg M, Kriessmayr M, Neumann HJ, Erlacher L. Spontaneous remission of marginal zone B cell lymphoma in a patient with seropositive rheumatoid arthritis after discontinuation of infliximab-methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1098-1099.
  93. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Annals Rheumatic Diseases* 1993;52:582-585.
  94. Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerck JM. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2001;26:389-391.
  95. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Canga A, Blanco R. Medial tibial stress syndrome due to methotrexate osteopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:832-833.
  96. Bologna C, Edno L, Anaya JM et al. Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1770-1773.
  97. May KB, West SG, MacDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994;37:201-206.
  98. Cegie\_a U, \_liwi\_ski L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. *Pharmacol Rep* 2005;57:504-514.
  99. Minaur NJ, Jaffeiss C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:735-740.
  100. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:741-749.
  101. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1489-1494.
  102. Patel S, Patel G, Johnson D, Ogunremi L, Barron J. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2003;62:186-187.
  103. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28:2395-2399.
  104. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L et al. Effect of

- low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004;31:1305-1309.
105. Rozin AP. Is methotrexate osteopathy a form of bone idiosyncrasy? *Ann Rheum Dis* 2003;62:1123; author reply 1124.
  106. Halla JT, Hardin JG. Underrecognized postdosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Reumatology* 1994;21:1224-1226.
  107. Pham T, Gossec L, Constantin A et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379-387.
  108. Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:291-295.
  109. El Bouchti I, Sordet C, Kuntz JL, Sibilia J. Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: is there a link? *Joint Bone Spine* 2008;75:499-501.
  110. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:510-520.
  111. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al, QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
  112. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geboreck P. Influence of methotrexate, THF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106-111.
  113. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:295-299.
  114. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburo\_lu-Goksel A et al. Hepatitis B Vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1128-1130.
  115. Fernández-Espartero MC, Rodríguez M, de la Mata J. Methotrexate-induced nephrogenic diabetes insipidus: first case report. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:233-234.
  116. Van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:480-485.
  117. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-841.
  118. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;15:36-43.
  119. van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41:658-665.
  120. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, van de Laar MA. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64:141-143.
  121. Shahin AA, Ismail MM, Saleh AM, Moustafa HA, Aboul-Ella AA, Gabr HM. Protective effect of folinic acid on low-dose methotrexate genotoxicity. *Z Rheumatol* 2001;60:63-68.
  122. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991;50:913-914.
  123. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1121-1123.
  124. Weisman MH, Furst DE, Park GS et al. Risk genotypes in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:607-612.
  125. Bohanec Grabar P, Logar D, Lestan B, Dol\_an V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1057-1068.
  126. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *En Fail* 2006;28:95-97.
  127. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
  128. Visser K, Katchamart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead of print].
  129. Canhao H, Santos MJ, Costa L, Bogas M, Mourao AF, Machado P, Fonseca JE, Silva JAP. Recomendações portuguesas para utilização de metotrexato no tratamento de doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2009;78-95.

## DOR MIOFASCIAL POR PONTOS GATILHO, UMA DOENÇA MULTIDISCIPLINAR

Caramês J,\* Carvalho F,\* Real Dias MC\*

### Resumo

A Dor Miofascial por Pontos Gatilho é uma patologia cada vez mais frequente onde o clínico é chamado a ter uma abordagem multidisciplinar, aperfeiçoando o tratamento precoce e evitando a cronicidade. Esta revisão bibliográfica tem como principal objectivo a actualização do estado da arte nesta patologia.

**Material e Métodos:** Foi elaborada uma revisão da literatura tendo como base livros de texto de referência nas matérias abordadas e artigos relacionados. Foi pesquisada a base de dados da PubMed, utilizando as palavras «*trigger point*», «*myofascial pain*», «*temporomandibular system*», «*tender points*». A pesquisa restringiu-se aos artigos em língua inglesa e com o limite temporal até 10 de Abril de 2008.

**Resultados:** A Dor Miofascial por Pontos Gatilho é uma patologia ainda não totalmente esclarecida, sendo a sua patofisiologia postulada ao longo do tempo em várias teorias.

**Conclusão:** Os autores salientam a necessidade de um diagnóstico precoce desta patologia, permitindo assim tratá-la na sua vertente etiológica e evitando a passagem á cronicidade, com as consequências nefastas que daí advêm.

**Palavras-Chave:** Dor Miofascial por Pontos Gatilho; Pontos Álgicos; Dor Referida; Disfunção Temporomandibular.

### Abstract

Trigger Point Disease is a complex clinical condition. Physicians are required to take a multidisciplinary and preventive approach towards the treatment of this disorder, in order to avoid the chroni-

city of symptoms. The aim of this review is to perform an update on this subject.

**Materials and Methods:** An extensive bibliographic review was carried out based on reference text books and published articles. A thorough search through PubMed using the keywords «*trigger point*», «*myofascial pain*», «*temporomandibular system*», and «*tender points*» was completed. The review was performed in English and the time limit was April 10<sup>th</sup> 2008.

**Results:** Trigger Point Disease is a disorder not completely clarified – its pathophysiology has been postulated throughout the years, however there is no conclusive theory.

**Conclusion:** The articles and texts reviewed underline the need for an early diagnosis of this disease in order to treat its aetiology and avoid the chronicity of symptoms.

**Keywords:** Myofascial Trigger Point Disease; Trigger Points; Referred Pain Temporomandibular Disorders.

### Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a dor músculo-esquelética representou em 2003 a principal causa de morbilidade na população mundial.<sup>1</sup> São números que não param de crescer devido ao envelhecimento da população. A Dor Miofascial por Pontos Gatilho (DMPG) em particular, apresenta uma prevalência de 44% na população Americana.<sup>2</sup> São valores a que devemos estar atentos, não só para o diagnóstico atempado desta patologia, mas principalmente devido à necessidade de tratamento prévio à cronicidade, já que se trata de uma patologia debilitante que retira qualidade de vida aos doentes.<sup>3</sup>

Esta revisão da literatura foca-se não só na fisiopatologia da DMPG, que permanece desconhecida, como também no seu diagnóstico e tratamento.

\*Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, Instituto de Implantologia

## Dor Miofascial por Pontos Gatilho (DMPG) – possíveis etiologias

Segundo Simons e col. a DMPG é uma síndrome que aparece devido a uma disfunção muscular primária que irá desencadear fenómenos de sensibilização central e neuroplasticidade que originam dor referida à distância.<sup>4</sup> É a maior causa de dor músculo-esquelética da sociedade moderna.<sup>3</sup> No que concerne à sua incidência Travell J, apoiando-se nos estudos de Sola *et al*, refere uma maior vulnerabilidade à DMPG nos indivíduos do sexo feminino, de meia-idade e com hábitos sedentários. A excepção a esta constatação está nas idades mais avançadas, onde a incidência de DMPG é mais elevada no sexo masculino.<sup>5</sup>

Tradicionalmente a DMPG é aquela que aparece associada à presença de Pontos Álgicos ou Pontos Gatilho (PG) que poderão desencadear dor muscular na origem e dor referida à distância.<sup>5</sup> Pontos álgicos são áreas bem delimitadas de hipersensibilidade e hipertonidade no tecido muscular onde se verifica um aumento de temperatura local.<sup>6</sup> Gerwin verificou que estas áreas limitadas têm actividade eléctrica espontânea (10-50mV), sem que no entanto seja produzida dor.<sup>7</sup> São áreas, segundo Travell,<sup>5</sup> sequela de dor profunda constante que conduzem a fenómenos excitatórios centrais sobre os neurónios motores. Esta autora verificou ainda que existe um encurtamento de apenas algumas fibras musculares com manutenção do comprimento muscular ou tendão associado. Estão também descritas fibras musculares extrafusais hipercontraídas que justificam a palpação positiva nesta patologia.<sup>2</sup> Esta contracção de apenas algumas unidades motoras é exaltada por diversas teorias, todas elas assentes nas observações de Popelianskii, que constatou uma disfunção neuromuscular que pode ser histologicamente comprovada com as observações de fases distróficas subsequentes.<sup>5</sup> A histologia de um PG revela zonas de contracção descritas como áreas largas, escuras e esféricas que resultam de um aumento do diâmetro das fibras.<sup>4</sup>

Classicamente a etiologia dos PG foi explicada por Travell e Simons<sup>5</sup> que referiam o trauma, a hipovitaminose, a fadiga, as infecções virais, o *stress* emocional e a dor profunda como factores preponderantes para o aparecimento dos PG. Esta teoria ainda hoje participa na multiplicidade de verificações que se tem vindo a rever ao longo dos tempos. Estes autores apontam a alteração na permeabilidade dos canais de cálcio no retículo sarcoplasmá-

tico como principal factor de manutenção da contracção das miofibrilhas. A autora supracitada refere que uma alteração estrutural neste compartimento vai conduzir a um acumulo de cálcio no citosol que se junta à presença de ATP. Explica ainda o aumento de temperatura local através do hipermetabolismo e diminuição da microcirculação, explicações que corroboram as verificações histológicas.<sup>5</sup> Simons, em 2001, vem acrescentar a importância do excesso de acetilcolina verificada nas sinapses da placa motora, como factor preponderante na manutenção da contracção.<sup>4</sup> Estes dois autores propõem a «hipótese integrada», para a etiologia dos PG que dava relevância ao tecido miofascial local, ao Sistema Nervoso Central e os factores biomecânicos. É com os estudos electromiográficos<sup>8</sup> que a Actividade Eléctrica Espontânea (AEE) é altamente estudada com o intuito de compreender a etiologia dos PG, no entanto as limitações técnicas são notórias. Já em 1999 Janett e Simons referem que pelo facto do eléctrodo na electromiografia ser colocado nas fibras do músculo pós-sináptico, a constatação de um aumento de AEE poderá ser devido a uma disfunção, quer na membrana pós, como pré-sináptica. Assim, permanece obscura a causa da disfunção verificada por todos os autores ao longo dos tempos.

Se focalizarmos agora a nossa atenção no excesso de acetilcolina verificada nas sinapses, McPartland divide a principal causa deste fenómeno, em factores genéticos e adquiridos.<sup>8</sup> Como factores genéticos este autor, refere por um lado, alterações ao nível da acetilcolina-esterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina cuja inactividade resulta num acumulo desta substância; por outro lado, mutações nos 16 genes que codificam para as cinco unidades que compõem o receptor da acetilcolina, que podem resultar numa hiperactividade destes mesmos receptores ou na expressão de mais receptores na membrana pós-sináptica.<sup>9</sup> Como factores adquiridos apontam-se as modificações de expressão de genes que ocorrem ao longo do ciclo da vida, onde a acção da nicotina funciona como activador dos receptores da acetilcolina periféricamente, potenciando assim a ideia de hiperactividade destes mesmos receptores se a expressão dos mesmos aumentar na placa motora. Por outro lado, há a referir o *stress* psíquico e a nicotina como factor das alterações das unidades L e N dos canais de cálcio, levando assim a disfunção ao nível do sarcómero.<sup>9</sup>

A relação entre os PG e a dor é explicada por Si-

mons e Butler<sup>4,10</sup> da seguinte forma: um estímulo irritante e persistente conduz a um excesso de acetilcolina na placa motora (com concomitante alteração dos canais de cálcio ou não), que provoca uma tensão muscular com comprometimento da vascularização. Esta isquémia local leva a uma diminuição do oxigénio e glucose disponível, havendo assim falta de ATP local. Há então libertação de mediadores como serotonina, histamina, leucotrienos, potássio, somatostatina e substância P que conduzem por uma lado a activação de nociceptores e por outro à desmielinização anormal das fibras nervosas. Em primeiro lugar, a activação de nociceptores vai ser percebida nos centros superiores pela condução nervosa através da entrada de informação pelo corno dorsal da espinal-medula havendo assim consciencialização da dor quando atingido o córtex. Em segundo lugar, a desmielinização anormal irá gerar impulsos nociceptivos ectópicos que também serão percebidos pelo córtex como dor.<sup>10</sup>

### PG em estado activo ou latente

Quando num estado activo, os PG geram dor referida à distância e também dor local no ponto algíco, se sujeitos a pressão ou estiramento. Gerwin verificou que AEE nestas situações é superior a 500  $\mu$ v, sendo este valor 10 a 100 vezes superior ao normal.<sup>11</sup> Esta situação diminui o limiar de excitabilidade do neurónio motor levando à hipersensibilidade, rigidez e dor.

Quando num estado latente o PG não provoca dor, nem local nem referida à distância, há apenas uma restrição de movimentos e fraqueza muscular.<sup>5</sup> Em 200 indivíduos assintomáticos Sola e col.<sup>12</sup> verificou locais de tensão muscular representantes de PG latentes em 54% dos indivíduos do sexo feminino e 45% do sexo masculino. PG activos foram detectados em apenas 5% desta população. Verificou ainda, que conforme a idade ia avançando e o sedentarismo aumentando, observava-se um aumento de PG latentes *versus* dor gerada por PG activos.

A passagem de PG latente a activo é consensual na literatura e as suas causas foram esquematizadas por Janett em factores directos e indirectos. Como factores directos apontou o uso excessivo de determinado músculo, *stress* emocional, esforço muscular pequeno mas persistente, trauma directo, infecção das vias aéreas superiores e má postura com contracção mantida de determinados grupos musculares. Como factores indirectos são apontadas a presença de outros PG, doenças visce-

rais (coração, bexiga) e artropatias debilitantes.<sup>5</sup>

Clinicamente a DMPG é de difícil caracterização já que pode ter vários contornos e projecções. É por isso fundamental uma história clínica cuidada com um exame objectivo extra-oral pormenorizado onde a palpação extra-oral toma aqui um papel preponderante. Segundo McPartland<sup>13</sup> a concordância inter-observador é de 73% quando o diagnóstico é feito por palpação. Estes valores revelam uma curva de aprendizagem longa que exige treino e dedicação. A pressão de palpação não deverá exceder os 4 Kg/cm<sup>2</sup> uma vez que em indivíduos saudáveis esta pressão não provoca dor.<sup>6</sup> Trata-se de uma pressão moderada que, quando feita sobre um PG activo, despoleta dor referida à distância, funcionando assim como um sinal patognomónico de doença. Esta situação pode originar um «*jump sigh*», caracterizado por uma dor tipo facada ou rasgamento.<sup>5</sup>

### Tipos de dor miofascial provocada por PG

Classicamente a dor orofacial pode ser classificada como dor primária ou como dor heterotópica, quando a origem da mesma coincide com a sua localização sintomatológica, ou não, respectivamente.<sup>5,14</sup> Quando esta é heterotópica pode classificar-se em central (causa central), projectada (dentro da mesma raiz nervosa) ou referida. A DMPG é uma dor heterotópica referida. Assim, obedece a quatro regras clínicas gerais<sup>14</sup> das dores heterotópicas referidas: geralmente é sentida dentro da mesma raiz nervosa, sendo que pode passar de um ramo para o outro; quando sentida fora do nervo responsável é sempre sentida no sentido craneal da origem; nunca cruza a linha média, excepto se se originar na linha média; estimulando a origem agrava a sintomatologia à distância não se verificando, no entanto, o inverso. Apoiando-nos nestas regras para exame clínico, o diagnóstico diferencial torna-se mais acessível.

Nos fenómenos de dor referida estão por base dois conceitos, sendo um, um dado anatómico, e outro um dado fisiológico. O primeiro refere-se ao fenómeno de convergência verificado no tracto espinhal, onde se verifica a existência de vários neurónios de primeira ordem para poucos neurónios de segunda ordem. O segundo refere-se à acumulação de neurotransmissor proveniente de uma estimulação constante e prolongada provocada por uma dor profunda. É de referir a importância da substância P neste fenómeno uma vez que, além de existir em grande quantidade nesta situação, tam-

bém é de lenta destruição. Estes dois conceitos desencadeiam efeitos excitatórios centrais onde, pela estimulação de neurónios adjacentes aos de origem, toda a informação sobe aos centros superiores e a dor é percebida pelo córtex em diferentes regiões. Estes efeitos são prolongados no tempo através da redução do limiar de excitabilidade dos próprios neurónios, pelo recrutamento de novos neurotransmissores e por situações de neuroplasticidade (estimulação contínua de fibras C faz expressar os proto-oncogenes c-fos e c-jun, modificando a acção do próprio neurónio). Se esta dor for prolongada por mais de seis meses, estamos na presença de uma dor crónica.<sup>15</sup>

Assim o diagnóstico precoce é fundamental, já que o tratamento da dor crónica é de difícil manejo para o clínico, devido ao crescente factor psicossocial que se acumula com o passar do tempo.

### Sinais e sintomas clínicos da DMPG

A DMPG apresenta como principais queixas, dor músculo-esquelética profunda, diminuição da mobilidade, enrigecimento muscular, fraqueza e dor referida, sendo este último sintoma patognomónico da doença. É de salientar ainda distúrbios do sono por pressão nos PG na posição de decúbito. No exame clínico, o estiramento passivo ou activo de um PG aumenta a dor, assim como a contracção contra resistência também tem este efeito.<sup>5</sup> A força máxima de contracção do músculo está reduzida, há disestesia na região da dor referida e ainda distúrbio nas funções autonómicas locais. É possível, através da técnica de bloqueio anestésico, fazer o diagnóstico diferencial entre a origem da dor e a localização da mesma. Com esta técnica o clínico poderá direccionar o tratamento para a causa e não para o sintoma.

Na região orofacial, as manifestações clínicas mais frequentes são a dor à mastigação, ruídos articulares (tipo estalido), cefaleias e dor à palpação lateral da articulação temporo-mandibular não se tendo encontrado diferenças estatísticas significativas no que concerne à sintomatologia destes doentes em relação à Disfunção Temporo-mandibular.<sup>16</sup> Hedenberg-Magnusson mencionou nos seus estudos, menor tolerância à palpação dos músculos da mastigação, menor abertura bucal e som articular diferente.<sup>17</sup> A coincidência de sintomas entre a Disfunção Temporo-mandibular e a DMPG evidencia a dificuldade de diagnóstico desta situação.

As características clínicas desta patologia são de espectro variado, já que estão sujeitas ao neurónio

que está afectado. Assim, se for o neurónio aferente, pode verificar-se dor referida e hiperalgesia secundária. Se for o neurónio eferente, poder-se-á verificar co-contracção protectora e aparecimento de novos PG. Por último, se for afectado um neurónio autonómico, pode verificar-se lacrimejo ou falta de lubrificação ocular, descoloração ou eritema dos tecidos, coriza, sudação aumentada e aumento da actividade pilomotora. Como já referido anteriormente só quando a origem da dor se encontra perto da linha média é que estes sintomas podem não ser unilaterais.

### Factores perpetuantes da DMPG

Os factores perpetuantes desta patologia podem dividir-se em factores mecânicos e médicos. Como factores mecânicos Gerwin<sup>11</sup> aponta o *stress* mecânico induzido por incompatibilidades estruturais (assimetrias), *stress* postural, contracção muscular e problemas de ergonomia.

Como factores médicos este autor apresenta as doenças infecciosas, inflamatórias, imunológicas, nutricionais e hormonais. Nos problemas nutricionais referem-se as carências de vitaminas hidrosolúveis (vitaminas: C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Ácido Fólico e D) e de alguns minerais como Cálcio, Ferro e Potássio. Os estudos de Baik<sup>18</sup> e Andres<sup>19</sup> identificaram a carência de vitamina B<sub>12</sub> como o factor perpetuante mais comum, afectando 15-20% da população com mais de 65 anos (justificado pelos autores pela carência de Factor Intrínseco), sendo que a compensação com Ácido Fólico suprime a anemia mas não altera as faltas a nível neuromuscular. Ainda Gerwin<sup>11</sup> salienta que a carência de Ferro no músculo (por falta de Ferritina), despoleta crises energéticas que conduzem à manutenção de PG e ao Síndrome das Pernas Cansadas. Esta situação verifica-se em 9-16% da população do sexo feminino dos 12-49 anos de idade. A carência de vitamina D é apresentada por Glerup<sup>20</sup> e Mascarenhas<sup>21</sup> como um dos principais factores de dor músculo-esquelética uma vez que conduzem à atrofia muscular devido à perda de fibras musculares tipo II. Ainda em estudos realizados medindo os níveis de 25-OD-vit D, Plotnikof e Quigley<sup>11</sup> constataram que 89% dos pacientes com dor músculo-esquelética apresentava deficiências em vitamina D.

Como deficiências hormonais é de salientar o hipotiroidismo e as alterações do eixo hipotalamo-hipofisário (induzido pelo *stress*, ou alterações do tecido tiróideu ou ainda na transformação de

T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>) que se manifestam com queixas de dor e fadiga, consentâneas com as queixas de dor muscular.<sup>22</sup> Esta relação permanece controversa até porque pacientes que fazem grandes doses de T<sub>3</sub> para tratamento do hipotireoidismo acabam por desenvolver cronicamente dor muscular tipo fibromialgia e DMPG.<sup>23,24</sup>

O *stress* psicológico é também de referir, onde a depressão, ansiedade e tensão muscular são fonte de dor profunda e constante. O tratamento destas condições primárias é fundamental para o alcance de resultados positivos na terapia da DMPG.<sup>5</sup>

As infecções crónicas por vírus (*Enterovirus*, *Herpes Simplex*), fungos (*Cândida albicans* recorrente) e parasitoses (infecções a *Micoplasma*) são referidas por vários autores<sup>11,5</sup> onde a correlação está descrita, sendo que permanece desconhecida a patofisiologia da mesma. Travell refere, por último, a Rinite Alérgica e o comprometimento do sono como factores perpetuantes da DMPG, baseando-se nos estudos de Koenig e Smythe, onde se relata uma correlação positiva destes dois sintomas com a DMPG.<sup>5</sup>

### Tratamento da DMPG

A abordagem médica desta patologia deve ter sempre em vista a cura da doença. Assim, a estratégia deverá ser multidisciplinar, devido à complexidade da mesma, abrangendo áreas médicas como a Reumatologia, Ortopedia, Fisioterapia e Medicina Dentária. Como tal, a terapia vai centrar-se na inactivação dos PG com restauro da força muscular e eliminação ou correcção dos factores perpetuantes.

Numa terapia de suporte podemos incluir a terapia farmacológica (relaxantes musculares, analgésicos, antidepressivos, anti-inflamatórios, reguladores do sono), correcção da postura, protecção contra as alterações de temperatura, exercícios de alongamento muscular e calor húmido aplicado na zona tensa.

Como tratamento definitivo classicamente Travell e Simons apontavam como técnica de eleição para a eliminação dos PG, a compressão isquémica,<sup>5</sup> no entanto desde 1999, com a teoria da hipoxia local e tensão fibrilar estes autores propuseram a técnica do *Spray* e Alongamento. Esta técnica baseia-se na aplicação de um *spray* analgésico local e posterior massagem suave (que deverá ser ao longo do grande eixo das fibras) com o intuito de relaxar o sarcómero e assim este adquirir o seu comprimento original. Estes autores referem também o gel de Hidroclorato de Dimetisoquina como

potencial abaixador do potencial eléctrico espontâneo local. A Capsaicina pode ser aplicada nas zonas de cicatrizes caracterizadas como refractárias ao tratamento.<sup>25</sup>

Outra abordagem amplamente descrita na literatura é o uso de agulhas na zona dos PG. Travell começou com injeções de Procaína (para anestesia local), tendo depois substituído por soluções salinas e por último não injectando nenhuma solução. Não há evidência científica que suporte a aplicação de qualquer substância, especificamente os esteróides.<sup>11</sup> Em 1994, Cheshire WP<sup>26</sup> apontou a Toxina Botulínica como possível tratamento, apoiando-se na hipótese da libertação de acetilcolina na sinapse uma vez que esta substância bloqueia irreversivelmente a libertação deste neurotransmissor. Após pesquisa bibliográfica, mais estudos são necessários para suportar este método. Ainda na abordagem com agulhas é de referir a acupunctura com resultados positivos neste campo<sup>27</sup> havendo ainda um longo caminho a percorrer no sentido do esclarecimento deste método.

Por fim, podem também ser utilizados os ultrasons e técnicas de *biofeed-back* para o alívio da sintomatologia dolorosa.<sup>5</sup>

No caminho do tratamento é fundamental para o clínico saber o mapeamento provável dos PG. Os músculos mais afectados pelos PG são: Sub-occipital, Trapézio, Esternocleidomastoideu, Temporal e Oblíquos Superiores.<sup>28</sup> Com estes dados e recorrendo aos mapas propostos por Travell<sup>5</sup> para a irradiação da dor é possível com mais precisão atingir a origem da dor e tratar a causa da doença.

No sentido de despistar esta patologia há que ter em consideração o seu diagnóstico diferencial com a Fibromialgia (sendo fundamental conhecer os critérios do *American College of Rheumatology* – ACR), com a Síndrome de Fadiga Crónica, a Doença de Lyme e o Hipotireoidismo. Os estudos de Wright e col. em 104 pacientes com Disfunção temporomandibular diagnosticada,<sup>29</sup> observaram a presença de DMPG (n=21), fibromialgia (n=13) e osteoartrose (n=9), demonstrando assim a coexistência clínica destas patologias. Demonstrativo também desta coexistência é o estudo apresentado por Hedenberg-Magnusson B<sup>17</sup> em que 50% dos 46 pacientes com Disfunção Temporomandibular diagnosticada sofria de DMPG e 50% sofria de Fibromialgia. Todos os elementos deste estudo referiam menor tolerância à dor, à palpação dos músculos mastigatórios, menor abertura bucal e som articular diferente, quando comparados com o gru-

po controlo. Concluiu-se que doentes com Fibromialgia e DMPG têm frequentemente sintomatologia coincidente com Disfunção Temporomandibular cujas características clínicas se assemelham, não sendo possível determinar qual o factor primário. Em 1998 Cinino *et al*<sup>16</sup> sugerem que a abordagem dos doentes com DMPG e Fibromialgia deverá ser multidisciplinar já que não encontraram diferenças estatísticas significativas no que concerne à sintomatologia destes doentes em relação à disfunção Temporomandibular.

## Conclusão

Os autores sugerem uma abordagem multidisciplinar, no sentido de se estabelecer um diagnóstico o mais cedo possível desta patologia. Este objectivo centra-se na ideia de comunicação inter-pares para evitar a cronicidade da doença e assim favorecer a cura, promovendo todas as áreas de influência.

### Correspondência para

Maria Carlos Real Dias  
Rua Professor Luís Reis Santos Lote 4-1/C  
1600 Lisboa  
E-mail: mcrealdias@hotmail.com

### Referências

1. World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: WHO 2003
2. Wheeler AH. Myofascial Pain Disorders: Theory to therapy. *Drugs* 2004;64:45-62
3. Yap EC. Myofascial Pain - an Overview. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:43-48
4. Mense S, Simons DG, Russell IJ. Muscle Pain: understanding its nature, diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5. Travell JG, Simons DG. "Myofascial Pain and Dysfunction, The Trigger Point Manual, the upper extremities", Vol 1, USA, 1983
6. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007;76:247-254
7. Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gervitz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 1997;69:65-73
8. McPartland JM, Travell JG. Trigger Points- Molecular and Osteopathic Perspectives. *JAOA* 2004;104:244-249
9. Lester AH, Karshin A. Gain on functions mutants: ion channels and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:89-125
10. Butler DS. The Sensitive Nervous System. Adelaide, Australia: Noigroup Publications; 2000
11. Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia- factors that promote their persistence. *Acupuncture in Medicine* 2005;23:121-134
12. Sola AE, Rodenberger ML, Gettys BB. Incidence of Hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. *Am J Phys Med* 1955;34:558-590
13. McPartland JM, Goodridge JP. Counterstrain diagnostics and traditional osteopathic examination of the cervical spine compared. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 1997;1:173-178
14. Okeson JP. Bell's orofacial pains; 5ª ed, Chicago 1995, Quintessence; pag 63-73
15. McBeth J, Macfarlane GJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1397-404
16. Cimino R, Michelotti A, Stradi R, Farinero C. Comparison of clinical and psychologic features of fibromyalgia and masticatory myofascial pain. *J Orofac Pain* 1998 Winter;12:35-41
17. Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M, Kopp S. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in patients with fibromyalgia and local myalgia of the temporomandibular system. A comparative study. *Acta Odontol Scand* 1997;55:344-349
18. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999;19:357-377
19. Andres E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-259
20. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Anderson H. Hypovitaminosis D, myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-424
21. Mascarenhas R, Mobarhen S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutr Rev* 2004;62:354-359
22. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-871
23. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses* 2003;61:182-189
24. Lowe JC. Thyroid status of 38 fibromyalgia patients: implication for the etiology of fibromyalgia. *Clin Bull Myo Ther* 1997;2:36-41
25. McPartland JM. Use of capsaicin cream for abdominal wall scar pain. *Am Fam Physician* 2002;65:2211-2212
26. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59:65-69
27. Itoh K, Katsumi Y. Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients - a blinded RCT. *Acupunct Med* 2004;22:170-177
28. Fernandez -de-las-Penas C, Simons D. The role of myofascial trigger points in musculoskeletal pain syndromes of the head and the neck. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:365-372
29. Wright EF, Des Rosier KE, Clark MK, Bifano SL. Identifying undiagnosed rheumatic disorders among patients with TMD. *J Am Dent Assoc* 1997;128:738-44

## CONDUTA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE NO BRASIL – RESPOSTAS DOS MÉDICOS A UM QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Ferraz MB,\* de Soarez PC,\*\* Riera R,\*\* Ciconelli RM\*\*\*

### Resumo

**Objetivos:** Avaliar as estimativas atribuídas para a população brasileira em relação ao diagnóstico e ao tratamento de pacientes com Artrite Reumatóide (AR) e comparar condutas nos setores público e privado.

**Material e Métodos:** Um questionário eletrônico foi enviado para 650 reumatologistas, membros da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), que atendessem pacientes adultos com AR no setor público e/ou privado, que dispunham do contato por *e-mail* e que concordaram em participar da pesquisa.

**Resultados:** Os reumatologistas estimaram que 51,7% dos pacientes estariam com a doença diagnosticada, e que destes, 56,1% estariam em tratamento e somente 53,9% estariam sendo acompanhados por reumatologistas. O intervalo médio estimado pelos reumatologistas entre o aparecimento dos primeiros sintomas de AR e o diagnóstico feito por um médico foi maior no grupo de pacientes que procurou atendimento no serviço público, sendo de 1,8 anos. Não houve diferença nas medidas de avaliação clínica e radiográfica entre os dois serviços, com exceção do HAQ, que foi mais utilizado no serviço público. A principal associação relatada nos dois serviços foi metotrexate e cloroquina. A associação de biológicos e metotrexate variou de 6 a 8%. As principais dificuldades: acesso ao

sistema de saúde, para o serviço público e custo da medicação, para o serviço privado.

**Conclusões:** Aproximadamente 50% dos pacientes com AR estão sendo diagnosticados e metade destes está em tratamento. Não houve grande diferença no atendimento nos sistema público e privado destes pacientes, embora a principal dificuldade para o sistema público seja o acesso ao atendimento e para o privado o custo da medicação.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide; Manejo; Questionário.

### Abstract

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate in relation to diagnosis and treatment for Rheumatoid Arthritis (RA) patients Brazilian population, and compare the management offered to patients who are followed up in the public and private sectors.

**Material and Methods:** An electronic questionnaire was sent to 650 rheumatologists, members of the Brazilian Rheumatology Society (SBR) and who were attending adult RA patients in the public and/or private sector, who had a contact e-mail address available in the SBR register and agreed to take part in the survey.

**Results:** The rheumatologists estimated that 51.7% of the patients had had their disease diagnosed and of these, 56.1% were undergoing treatment. It was also estimated that 53.9% of the RA patients that was under treatment were being followed up by rheumatologists. The mean time interval estimated by the rheumatologists, between the appearance of the first symptoms of RA and the diagnosis made by a doctor, was greater among the patients who sought attendance in public services (1.8 years). There was no difference in clinical and radiographic assessment measures between the two types of ser-

\*Professor associado da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP e diretor do Centro Paulista de Economia da Saúde – CPES – UNIFESP

\*\*Docente e pesquisadora do Centro Paulista de Economia da Saúde – CPES – UNIFESP

\*\*\*Doutoranda em Medicina Interna e Terapêutica – UNIFESP

\*\*\*\*Professora Afiliada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP - Docente e pesquisadora do Centro Paulista de Economia da Saúde – CPES – UNIFESP

**Conflito de interesses:** Este estudo recebeu suporte financeiro da Bristol-Myers Squibb Company

vice, with the exception of the application of HAQ, which was used more in public services. The principal drug association reported in both types of services was methotrexate and chloroquine. The rate of usage of associations between biological agents and methotrexate ranged from 6 to 8%. The main treatment-related difficulties were: access to the health system (public services) and cost of medication (private services).

**Conclusion:** Approximately 50% of RA patients are being diagnosed and half of these are under treatment. There was no great difference in attendance within the public and private systems for these patients, whereas the main difficulty for the public system was access to attendance, for the private system it was the cost of the medication.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Care Management; Patients; Questionnaire.

## Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por apresentar sinovite, envolvendo principalmente as articulações periféricas de mãos e punhos, de forma simétrica e persistente, e que pode levar ao aparecimento de deformidades e incapacidade funcional importante.<sup>1,2</sup>

Com distribuição geográfica mundial, é uma doença relativamente freqüente, que acomete cerca de 1% da população adulta, afetando duas a três vezes mais mulheres do que homens.<sup>3</sup> Estima-se que a incidência anual da AR seja aproximadamente de 0,1 a 0,2/1000 homens e 0,2 a 0,4/1.000 mulheres. Embora possa começar em qualquer idade, seu início ocorre sobretudo na quarta e quinta décadas de vida.<sup>3</sup> No Brasil, num estudo em 1993, a prevalência da AR variou entre 0,2 e 1,0%, conforme a macrorregião estudada: Belém, 1,0%; Natal, 0,57%; Brasília, 0,5%; Campinas, 0,6% e Curitiba, 0,2%.<sup>4</sup> Recentemente um estudo na cidade de Montes Claros (MG), encontrou 0,46% de prevalência para a AR na população estudada.<sup>5</sup>

O tratamento efetivo da AR requer um diagnóstico precoce e intervenção adequada na tentativa de impedir o dano articular irreversível.<sup>6</sup> A progressão da doença costuma levar à incapacidade funcional e conseqüente morbidade e mortalidade precoces. Os objetivos do tratamento são: aliviar a dor, manter ou melhorar a capacidade funcional, prevenir as incapacidades, adaptar o paciente ao

meio e melhorar sua qualidade de vida.<sup>6,7</sup>

A escolha do melhor esquema terapêutico deve levar em consideração alguns aspectos relacionados à duração e gravidade da doença, benefícios da medicação e possíveis efeitos colaterais, custo do tratamento, preferência do paciente e resposta a tratamentos anteriores. Pacientes com diagnóstico estabelecido da doença devem ser tratados com drogas modificadoras da doença (DMARDs) e os pacientes com doenças mais graves ou que apresentem fatores associados a pior prognóstico devem ser tratados com terapia mais agressiva.<sup>7</sup> De acordo com o *guideline* proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), o tratamento inicial é feito com um DMARD isoladamente, e se não houver resposta adequada após três meses de uso da dose máxima, é recomendada a associação de outro DMARD (terapia combinada).<sup>8</sup> Por sua vez, após a reavaliação da terapia combinada, nas mesmas circunstâncias, na ausência de resposta adequada, são indicadas drogas biológicas, isoladamente ou em associação com um DMARD.<sup>8</sup>

A utilização de agentes biológicos nos últimos anos tem sido um grande avanço no tratamento destes paciente e várias drogas estão disponíveis, entre elas: Adalimumabe,<sup>9</sup> Etanercepte,<sup>10</sup> Infliximabe,<sup>11</sup> Anakinra,<sup>12</sup> Abatacepte<sup>13</sup> e Rituximabe.<sup>14</sup>

Devido a sua fisiopatologia multifatorial, a utilização de terapia combinada é muito freqüente na AR, portanto a combinação de drogas tem por objetivo atingir as diferentes vias do processo inflamatório, levando à redução da inflamação e permitindo o uso de doses menores, resultando em menos efeitos colaterais.<sup>8</sup> A associação de drogas modificadoras da doença deve ser considerada em pacientes com doença refratária ou com resposta parcial a monoterapia e a terapia combinada agressiva tem sido preconizada nos pacientes que apresentam fator reumatóide em altos títulos, comprometimento das articulações dos pés, artrite não responsiva às doses moderadas de corticosteroide e aparecimento precoce de lesões radiográficas.<sup>6,15,16</sup>

Atualmente, o conhecimento da doença tanto do ponto de vista clínico como epidemiológico ajuda a nortear a tomada de decisão no sistema de saúde, considerando sua prevalência, distribuição, acesso ao sistema de saúde e custo da medicação. Por isso, toda informação relevante sobre o comportamento dos pacientes e dos profissionais da saúde na condução da doença é fundamental. Estudos baseados na técnica de avaliação por taxas de atribuição, considerando o cenário mais próxi-

mo à prática clínica, auxiliam esse mapeamento, embora não suplantem de forma alguma a realização de estudos epidemiológicos.

## Objectivos

Avaliar as estimativas atribuídas pelos médicos para alguns parâmetros relacionados ao diagnóstico e tratamento dos pacientes com AR, no Sistema de Saúde brasileiro e comparar a orientação e conduta, referida por reumatologistas, recebida por estes pacientes nos setores público e privado de assistência à saúde.

## Material e Métodos

### Amostra

Participaram da pesquisa reumatologistas membros da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) que acompanhavam pacientes adultos com AR nos setores público e/ou privado, que apresentavam um *e-mail* para contato no cadastro junto à SBR e que concordaram em participar no estudo. A avaliação foi feita de acordo com a opinião dos especialistas baseada na prática clínica. Ficou a critério de cada respondedor a iniciativa de responder as perguntas de acordo com sua experiência e/ou consulta ao banco de dados ou cadastro de pacientes em sua Instituição (setor público) ou consultório (setor privado).

### Protocolo

O protocolo para a coleta dos dados foi formatado do seguinte modo: a) introdução: apresentação da proposta do trabalho e orientações para o preenchimento; b) parte I: dados pessoais; c) parte II: estimativas de dados para a população brasileira em relação ao diagnóstico e tratamento dos pacientes com AR, considerando as seguintes premissas: população brasileira  $\geq 18$  anos: 117.950.382 habitantes; prevalência de AR (critérios ACR 1987) baseada em estudos nacionais: 0,5% a 1%; população brasileira estimada de pacientes com AR  $\geq 18$  anos: 589.752 a 1.179.503 habitantes; d) parte III: setor público; e) parte IV: setor privado; f) parte V: espaço aberto para mais alguma informação considerada importante pelo respondedor.

Nas partes III e IV foram avaliadas as características clínicas da doença, as medidas de avaliação mais utilizadas, os exames mais solicitados no pe-

ríodo de 1 ano, o perfil de tratamento dos pacientes em relação à medicação, considerando seu uso isolado ou em associação, a resposta à terapia, a utilização da terapia biológica, tratamento alternativos e as principais dificuldades encontradas no tratamento destes pacientes.

O protocolo foi desenvolvido de acordo com a opinião de especialistas e dados da literatura. Foi formatado para ser enviado em formato virtual para maior segurança das informações.

### Aplicação do protocolo

- fase I: os participantes receberam um convite, via *e-mail*, para participar do estudo, descrevendo suas principais características, objetivos, confidencialidade e orientações. Concordando em participar, o reumatologista recebia um código e uma senha para entrada no banco virtual.
- fase II: liberação do banco virtual para o preenchimento dos dados.
- fase III: acompanhamento pelo banco virtual do preenchimento do protocolo. Envio de carta semanal para estimular o preenchimento do protocolo. Disponibilidade para esclarecimento de dúvidas no preenchimento ou na formatação do banco.
- fase IV: fechamento do banco virtual.
- fase V: formatação do banco de dados.
- fase VI: avaliação da consistência das respostas e análise dos resultados obtidos. A avaliação da consistência das respostas foi feita em relação à parâmetros de resposta, como datas (por exemplo, tempo de formado inferior ao tempo de prática clínica), dados faltantes (ex: gênero), entre outros. A finalidade desta etapa é melhorar o banco de dados para que não haja fatores de confusão associados à qualidade do banco de dados.

### Análise Estatística

Foi feita uma análise descritiva para os dados de caracterização da amostra e consistência do banco de dados. Foi utilizado o teste *qui-quadrado* para variáveis categóricas e teste T de *student* para variáveis contínuas para comparação dos resultados das condutas referidas pelos médicos no setor público e privado. Os programas estatísticos utilizados foram *Intercooled Stata* 8.0 e SPSS versão 11.0.

## Resultados

As tentativas para melhorar a adesão incluíram 6

cartas-convite, sendo que dos 650 questionários enviados, 187 (27,8%) foram respondidos. A Tabela I apresenta dados sócio-demográficos da amostra.

Dos 181 respondedores, 59,6% eram do sexo masculino. A maior parte dos reumatologistas (68,5%) havia concluído a graduação entre 10 e 30 anos atrás, 62,4% tinham entre 11 e 20 anos de formação como reumatologista e todos haviam feito residência e/ou especialização na área de Reumatologia. Muitos participantes atendiam tanto nos setores público e privado, assim, na amostra de 181 reumatologistas estudados, 142 atendiam no setor público e 168 no setor privado. Após receberem informações sobre prevalência da AR no

Brasil, os participantes estimaram os dados sobre diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes que estão apresentados na Tabela II.

De acordo com a Tabela II, os reumatologistas consideraram que aproximadamente 52% dos pacientes com AR no Brasil já teriam o diagnóstico da doença e destes, 56% estariam em tratamento e acompanhamento. Entre os pacientes acompanhados no serviço público, os reumatologistas estimaram que, em média, 64,2% estariam sendo acompanhados em instituições de nível secundário/terciário, como Hospitais Escola e Centros Universitários. Entre os pacientes acompanhados no setor privado, em média, 61,8% possuiriam planos de saúde.

Comparando o serviço público e privado, houve diferença estatisticamente significativa no intervalo médio entre a apresentação dos primeiros sintomas de AR e o diagnóstico feito por um médico ( $p < 0,001$ ), sendo maior para os pacientes que procuram atendimento no serviço público (1,8 vs 0,73 anos). O número de pacientes atendidos por mês foi, em média, três vezes maior no serviço público (125 vs 43 atendimentos).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois serviços considerando as medidas de avaliação clínica e radiográfica utilizadas nas consultas, com exceção da aplicação do HAQ, que foi mais utilizado no serviço público do que no privado ( $p < 0,001$ ). As medidas de avaliação mais realizadas foram: contagem do número de juntas edemaciadas e dolorosas, avaliação da rigidez matinal, radiografia das mãos e provas de atividade inflamatória. Outras ferramentas citadas foram: fator reumatóide, índice de Ritche, *EPM ROM*,

**Tabela I. Características sócio-demográficas da amostra de reumatologistas que responderam ao questionário**

	média	DP	mín	max
Idade (anos)	44,3	9,5	30	67
Tempo médio de graduação em medicina (anos)	19,9	9,1	6	41
Tempo médio que atende como reumatologista (anos)	15,7	9,2	1	35
Em uma semana normal de trabalho:				
% do tempo que atende em serviço público	39,6	26,7	0	100
% do tempo que atende em serviço privado	60,3	26,7	0	100

DP = desvio padrão; min = valor mínimo; max = valor máximo.

**Tabela II. Estimativas relacionadas ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com AR na população brasileira de acordo com a percepção dos reumatologistas**

	média	DP	mín	max
% de pacientes que estaria com a doença diagnosticada	51,7	18,7	10	95
% de pacientes com AR com diagnóstico estabelecido que estariam em tratamento	56,1	24,3	1	100
% de pacientes em tratamento acompanhados				
– reumatologista	53,0	18,4	15	95
– clínico geral	18,4	11,1	0	70
– ortopedista	16,1	10,1	0	65
– geriatra	6,3	4,6	0	20
– fisiatra	4,5	3,9	0	15
– outras especialidades	1,4	3,0	0	20
% de pacientes acompanhados em				
serviço público	62,2	15,7	10	90
serviço privado	37,7	15,7	10	90

DP = desvio padrão; min = valor mínimo; Max = valor máximo

ultra-sonografia e análise do líquido sinovial.

Na avaliação dos exames realizados durante um ano de acompanhamento dos pacientes com AR, houve maior solicitação de hemograma, avaliação da função renal, provas de atividade inflamatória, enzimas hepáticas e glicemia para pacientes do serviço privado, quando comparado com o serviço público. Não houve diferença quanto aos exames radiográficos.

Os critérios de remissão do ACR são utilizados em 42,25% dos atendimentos no serviço público e 40,47% no serviço privado. Considerando somente as instituições que utilizam esses critérios, os pacientes acompanhados em remissão ou em atividade estão distribuídos de forma semelhante nos dois serviços, com exceção dos pacientes com atividade grave, que são mais prevalentes no serviço público ( $p=0,012$ ). Há também uma tendência para maior prevalência de pacientes com doença em atividade moderada neste serviço ( $p=0,059$ ). O mesmo padrão foi observado nas instituições que não utilizam os critérios de remissão, com um número maior de pacientes em atividade no serviço

público ( $p=0,007$ ) e um número maior de pacientes controlados no serviço privado ( $p=0,013$ ).

Em relação à terapia, somente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e/ou corticoterapia utilizados de forma isolada apresentaram diferença na taxa de uso entre os dois serviços ( $p=0,002$ ), sendo maior no serviço público. Nos dois tipos de serviços, a terapia combinada (dois ou mais DMARDs) mais comumente utilizada foi a associação *metotrexate + cloroquina*, seguida de *metotrexate + cloroquina + sulfasalazina*, no serviço público e de *metotrexate + leflunomide* no serviço privado.

Não houve diferença entre os dois serviços quanto à taxa de resposta ao uso de metotrexate isolado ou em associação, bem como quanto à taxa de resposta à terapia biológica, como mostra a Tabela III.

A Tabela IV apresenta as causas de abandono do tratamento com terapia biológica e mostra que não houve diferença entre os dois serviços.

Para os pacientes atendidos no serviço privado, os métodos de aquisição da medicação biológica foram: por meio do plano de saúde de forma total ou parcial (29,13%) ou por meio de instituição pú-

**Tabela III. Avaliação da adequação da resposta ao uso de metotrexate e terapia biológica de acordo com a percepção dos reumatologistas**

	Público		Privado		Valor de p
	média	DP	média	DP	
Resposta inadequada ao MTX isolado	35,8	19,7	32,0	22,0	0,116
Resposta inadequada ao MTX e associação com outros DMARDs não-biológicos	19,7	13,7	17,3	14,7	0,150
Resposta inadequada ao MTX + anti-TNF	6,5	9,9	4,7	8,9	0,097
Resposta inadequada a um biológico, porém adequada a um segundo biológico	3,7	9,5	4,1	13,6	0,759

MTX=metotrexate; DMARDs=drogas modificadoras da doença; TNF=fator de necrose tumoral; DP= desvio padrão

**Tabela IV. Avaliação dos motivos de suspensão da medicação biológica de acordo com a percepção dos reumatologistas**

	Público		Privado		Valor de p
	média	DP	média	DP	
Já utilizaram mais de um medicamento biológico	2,9	6,8	3,9	11,1	0,350
Falha no tratamento com terapia biológica (suspensão do medicamento por ineficácia e/ou eventos adversos)	9,2	12,6	8,9	17,7	0,885
Pararam a medicação por problemas financeiros	7,7	20,1	10,1	22,3	0,320
Pararam a medicação pela suspensão temporária ou definitiva do fornecimento do biológico	10,2	18,6	9,1	19,9	0,630

DP = desvio padrão

**Tabela V. Forma de aquisição do medicamento biológico por pacientes do serviço privado de acordo com a percepção dos reumatologistas**

	Média	DP
Compra direta pelo paciente	8,3	22,5
Aquisição gratuita ou parcial pelo plano de saúde	29,1	35,4
Aquisição em Instituição Pública	30,7	37,2
Ordem judicial	22,4	32,0
Programas de distribuição do fabricante	3,4	13,8
Outras (nenhum paciente usando biológico)	5,9	23,7

DP = desvio padrão

blica (30,71%). Aproximadamente 22% destes pacientes adquiriram o medicamento por ordem judicial (Tabela V).

O infliximabe foi a medicação biológica mais utilizada e com maior utilização no serviço público do que no privado. Os outros agentes biológicos utilizados estão apresentados na Tabela VI.

A acupuntura foi a terapia alternativa utilizada com maior frequência para pacientes com AR, porém não houve diferença entre os dois serviços

**Tabela VI. Porcentagem de pacientes em uso de cada tipo de medicação biológica de acordo com a percepção dos reumatologistas**

Terapia biológica	Público		Privado		Valor de p
	média	DP	média	DP	
Infliximabe	53,5	44,9	25,4	39,4	0,000
Etanercepte	3,8	10	3,3	12,3	0,695
Adalimumabe	7,4	20,2	7,3	20,1	0,966

**Tabela VII. Tratamentos alternativos utilizados no tratamento de pacientes com AR de acordo com a percepção dos reumatologistas**

Terapia biológica	Público		Privado		Valor de p
	média	DP	média	DP	
Homeopatia	5,0	7,9	5,8	9,5	0,478
Acupuntura	9,7	12,5	12,7	14,9	0,061
Outras terapias alternativas (chás, ervas, etc.)	11,4	18,0	8,8	15,4	0,189

DP = desvio padrão

quanto ao uso de qualquer um dos tratamentos alternativos, conforme apresentado na Tabela VII.

Durante um ano, foi observado que o paciente com AR teve três a quatro consultas com o médico para acompanhamento da AR e teve de 1 a 2 consultas em outras especialidades médicas (exceto psiquiatria). Este número foi maior no serviço público quando comparado com o privado, com uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ). Para as demais áreas como fisioterapia, nutrição e psicologia, não houve diferença entre os dois serviços.

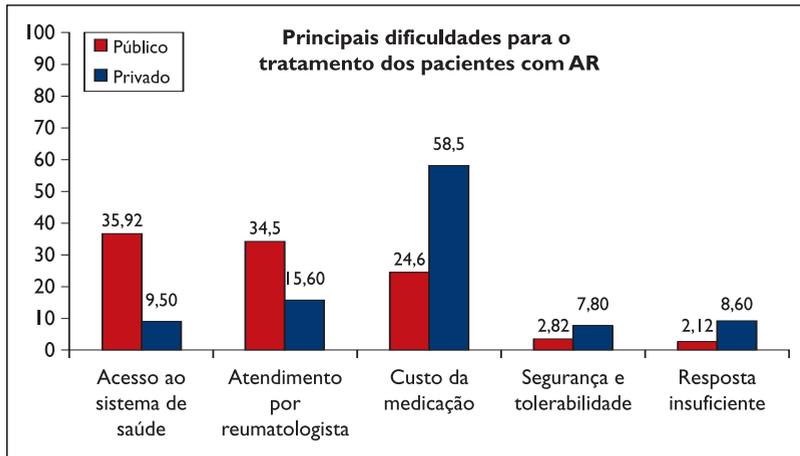
Entre os pacientes com AR, a principal dificuldade relacionada ao tratamento foi o acesso ao sistema de saúde, para os pacientes do serviço público e o custo da medicação, para os pacientes do serviço privado (Figura 1).

Desconsiderando o custo da medicação, e supondo que todos os medicamentos utilizados no tratamento da AR estivessem disponíveis em ambos os setores, foram consideradas como principais dificuldades no tratamento entre os pacientes do setor público, o acesso ao sistema de saúde e o atendimento por especialista. No setor privado foram considerados como maiores dificuldades, a segurança e a tolerabilidade à medicação, a resposta insuficiente ao medicamento e o atendimento por um reumatologista (Figura 2).

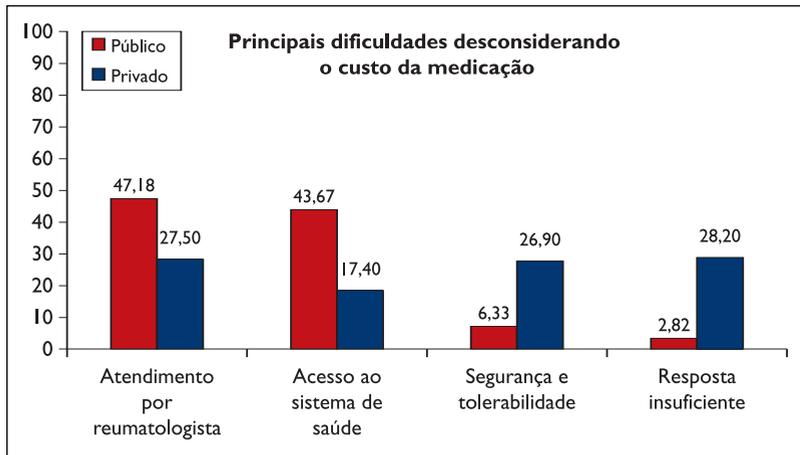
## Discussão

Apesar das várias tentativas de aumentar a taxa de resposta ao questionário, apenas 27,8% dos reumatologistas se prontificaram a participar do estudo, o que reduziu consideravelmente o tamanho da amostra inicial. Em outro trabalho realizado com reumatologistas brasileiros avaliando as condutas clínicas nas doenças reumáticas a taxa de resposta foi de 21,7%.<sup>17</sup> Como os reumatologistas foram convidados a participar no estudo, não tivemos acesso aos dados cadastrais dos que não responderam e por isso não foi possível fazer uma comparação com a totalidade dos reumatologistas brasileiros para avaliar o perfil dos que responderam com os que não responderam.

Apesar da alta taxa de conclusão



**Figura 1.** Principais dificuldades para o tratamento entre os pacientes dos serviços público e privado de acordo com a percepção dos reumatologistas



**Figura 2.** Principais dificuldades para o tratamento entre os pacientes dos serviços público e privado, desconsiderando o custo da medicação de acordo com a percepção dos reumatologistas

de um curso de residência e/ou especialização em reumatologia entre os participantes, havia poucos médicos (13,2%) com menos de cinco anos de conclusão do curso de reumatologia e/ou com menos de dez anos de conclusão da graduação (15,4%). Esse fato pode ter subestimado a prevalência de alguns dados como, por exemplo, métodos recentes de avaliação da atividade da doença, uso dos critérios de remissão do ACR, prescrição de agentes biológicos e, superestimado outros, como tempo de diagnóstico, tempo de tratamento, complicações.

Extrapolando os números apresentados na Tabela II para os dados populacionais do Brasil, 306.671 a 613.341 pacientes com AR teriam o diagnóstico estabelecido e destes, 171.735 a 343.470 estariam

em acompanhamento. Foi estimado que 64,2% dos pacientes com AR do setor público estariam sendo tratados em instituições de nível secundário/terciário, sobrecarregando o atendimento ambulatorial de Hospitais Escola e Centros Universitários com muitos casos em remissão, casos sem complicações e casos estáveis clínica e laboratorialmente que poderiam ser acompanhados por especialistas em Unidades Básicas de Saúde (UBS).

O fato do número de atendimentos de pacientes com AR por mês ser, em média, três vezes maior no serviço público está de acordo com o esperado devido ao maior número de médicos disponíveis para o atendimento.

É de se notar a baixa adesão aos critérios de remissão do ACR, considerado o padrão-ouro para avaliação dos pacientes com AR, porém utilizado em menos da metade dos atendimentos nos serviços público e privado.

Na interpretação dos dados sobre os exames realizados durante 1 ano para o acompanhamento dos pacientes com AR, é preciso considerar que

talvez no serviço público, a marcação de consultas ocorra em intervalos maiores e isso poderia estar contribuindo para um número menor de exames solicitados ou que no serviço privado a demanda por exames e a facilidade de realização sejam fatores que contribuam para uma maior solicitação dos mesmos.

A informação encontrada pelo estudo de que o infliximabe foi a medicação biológica mais utilizada, provavelmente se deve ao fato do mesmo ser o único agente biológico distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) durante o período de realização da pesquisa. Entretanto devemos considerar que dados relativos à experiência com essas novas medicações ainda são reduzidos

e os relativos à eficácia e eventos adversos devem ser confirmados ou refutados com o maior número de pacientes recebendo a medicação como também pelo acompanhamento dos mesmos. Em relação às dificuldades encontradas por estes pacientes para o seu tratamento, foi considerado o acesso ao sistema de saúde para pacientes atendidos no serviço público e o custo da medicação para pacientes atendidos no serviço privado. Isso pode ter um impacto importante na evolução da doença. Interrupções freqüentes no tratamento devido à regularidade de distribuição de medicamentos e mesmo a possibilidade de acesso a consulta e acompanhamento da doença no serviço público pode contribuir para uma evolução inadequada, acarretando incapacidade mais precoce e mais grave, o que deve causar impacto importante tanto no aspecto clínico como no custo dessa doença tanto do ponto de vista do paciente como da sociedade.

Considerando a estimativa de que apenas metade dos pacientes com AR no Brasil tem diagnóstico estabelecido, a implantação de diretrizes baseados em evidências para diagnóstico da AR deve ser preconizada, visando diminuir o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Considerando ainda que somente 50% dos pacientes diagnosticados estão em tratamento, estratégias devem ser estudadas e aplicadas na tentativa de facilitar o acesso ao sistema público de saúde e de reduzir o custo das medicações, para assim diminuir o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. Também são necessárias medidas, como o aumento da disponibilidade de especialistas em unidades básicas de saúde, para melhor distribuição dos pacientes dentro do nível primário.

Analisando a estimativa de que apenas metade dos pacientes com AR é acompanhada por reumatologista, estudos adicionais são necessários para avaliar a efetividade do acompanhamento dos pacientes por outros especialistas ou generalistas quando comparado com reumatologistas.

#### Correspondência para

Marcos Bosi Ferraz  
UNIFESP/EPM - CPES  
Rua Botucatu, 685 CEP 04023-062 Vila Clementino  
São Paulo – SP  
E-mail: marcos.ferraz@cpes.org.br

#### Referências

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324
2. Harris ED: Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelley WK, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia.W.B. Saunders, 1993, pp 874-911
3. Harris, Jr ED. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Kelley WK, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders, 1993,pp 883-873
4. Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostra da população brasileira. *Rev Bras Reum* 1993;33:169-173
5. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31:594-597
6. American College of Rheumatology ad Hoc Committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-722
7. Laurindo, IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC et al. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2002;42: 355-361.
8. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346
9. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
10. Blumenauer B, Judd M, Cranney A et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
11. Blumenauer B, Judd M, Wells G et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
12. Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 1990;343:336-340
13. Kremer JM, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective co-stimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-2271
14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400
15. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* 2003;42:6-13
16. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology* 2005;44:1414-1421
17. Medeiros MMC, Ferraz MB, Villar MJP et al. Conduitas usuais entre os reumatologistas brasileiros; levantamento nacional. *Rev Bras Reumatol* 2006;46:82-92

## VALVULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ana Paula Beckhauser,\* Liz Vallin,\* Claudine J Burkiewicz,\*  
Sonia Perreto,\*\* Marília Barreto Silva,\* Thelma L Skare\*

**Abstract**

**Background:** Although pericarditis is the most commonly recognized cardiac lesion in Rheumatoid Arthritis (RA), this disease affects all the three cardiac layers.

**Objective:** To study valvular lesions in RA, trying to correlate them with other clinical variables, auto antibodies and functional class.

**Methods:** One hundred twenty two controls and 184 patients with RA without cardiac symptoms were studied using bidimensional echocardiography. We also studied smoking habits, age and disease duration, rheumatoid factor, antinuclear antibody, anticardiolipin antibodies, rheumatoid nodules and functional class in RA patients.

**Results:** We found that 28 RA patients (15.2%) had valvular lesions and that the aortic valve was the most affected. Valvular lesions were more common in patients with disease duration longer than 15 years ( $p=0.013$ ). No association was found between valvular lesions and sex, age, tobacco exposure, rheumatoid factor positivity, presence of antinuclear antibodies, rheumatoid nodules, anticardiolipin antibodies or functional class.

**Conclusion:** A small part of RA patients had asymptomatic valvular lesions which occurred more frequently in patients with long disease duration.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Endocardium; Abnormalities.

**Resumo**

**Introdução:** Embora a pericardite seja a manifes-

\*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – PR – Brasil

\*\*Serviço de Ecocardiografia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – PR – Brasil

tação cardíaca mais facilmente reconhecida da artrite reumatóide (AR), essa doença afeta os três folhetos do coração.

**Objetivo:** Estudar o comprometimento valvular na AR tentando correlacioná-lo com variáveis clínicas, auto-anticorpos e índice funcional.

**Metodologia:** Foram estudados 122 controles e 184 pacientes com AR, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, através de eco-cardiografia bidimensional. Pesquisou-se nesses mesmos pacientes: hábito de fumar, idade, tempo de doença, fator reumatóide, fator antinuclear, anticardiolipinas, presença de nódulos reumatóides e classe funcional.

**Resultados:** Encontraram-se lesões valvulares em 28 (15,2%) dos pacientes, sendo a válvula aórtica a mais afetada. O aparecimento das lesões valvulares foi mais comum nos pacientes com duração de doença maior do que 15 anos ( $p=0,013$ ). Não se encontrou associação entre tais lesões e sexo, idade do paciente, exposição ao fumo, fator reumatóide, anticorpos antinucleares, nódulos reumatóides, classe funcional ou presença de anticardiolipinas.

**Conclusões:** Uma pequena porcentagem de pacientes com AR tem envolvimento valvular assintomático, que é mais comum em pacientes com AR de longa duração.

**Palavras-chave:** Artrite reumatóide; Endocárdio; Anormalidades.

**Introduction**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects joints causing deformities.<sup>1</sup> In this disease the synovial membrane is the main target,<sup>1</sup> although extra-articular manifestations can be found including cardiac ones.

In RA, the heart can be affected in its three

layers.<sup>2</sup> Pericarditis is the cardiac manifestation most readily recognized, but myocardial disease, coronary vasculitis, diastolic dysfunction, accelerated atherosclerotic disease and valvular lesions can also be found.<sup>2</sup> The prevalence of RA valvular heart disease is variable in the literature varying from 3% to 70%.<sup>3,4</sup> This high variability may be due to different genetic backgrounds of the studied population and to different methods used in the detection of valvular disease. In some studies the occurrence of valvular heart disease is associated with male gender and presence of rheumatoid nodules,<sup>5</sup> age, disease duration<sup>2</sup> and degree of inflammatory activity.<sup>6</sup> However, in others such associations could not be found.<sup>7,8</sup>

This study tries to verify the frequency of valvular heart involvement in an RA population as well as its association with rheumatoid nodules, auto-antibodies (rheumatoid factor, antinuclear and anticardiolipin antibodies), disease duration and patients functional class.

## Methods

This study was approved by the local Ethic Committee and the enrolled patients gave a written consent. All RA patients that attended the Rheumatology Unit of Hospital Evangélico de Curitiba during 2007 with at least four RA Classification Criteria of the American College of Rheumatology<sup>9</sup> were invited to participate. Patients with arterial hypertension, ischemic myocardial disease, diabetes mellitus, renal failure and chronic obstructive pulmonary diseases, previous rheumatic fever, congenital cardiac lesions and other causes of valvular lesions were excluded. All included patients were asymptomatic from the respiratory and cardiac point of view.

A total of 184 patients were examined through a bidimensional echocardiograph with color Doppler using an Apogee 800 plus ATL apparatus. All tests were done by the same physician according to a standardized protocol. The valves were examined for thickening and a hyperechoic appearance; transvalvular gradients were measured and any regurgitation was quantified using color flow Doppler.

Data such as age, sex, disease duration, smoking habits, rheumatoid nodules at physical examination, rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA), anticardiolipin antibodies (aCl) and

functional class according to the Criteria of American College of Rheumatology for global functional classification in RA<sup>10</sup> were obtained. Rheumatoid factor was studied by immunoturbidimetry and we considered positive titers those above 15 UI/ml. ANA was studied by immunofluorescence technique using HEp-2 cells and anticardiolipin antibodies were studied by ELISA, and considered as positive values over 10 GPL for aCl IgG and 10 MPL for aCl IgM.

As controls we included 122 declared healthy persons that were going through echocardiography as part of a check up program. None of them had arterial hypertension, ischemic myocardial disease, diabetes mellitus, renal failure, chronic obstructive pulmonary diseases or previous history of valvular lesion.

Data was analyzed through contingency and frequency tables. Associations were calculated using Qui-squared and Fisher and t tests using Graph Pad Prism 4.0® software. Significance adopted was of 5%.

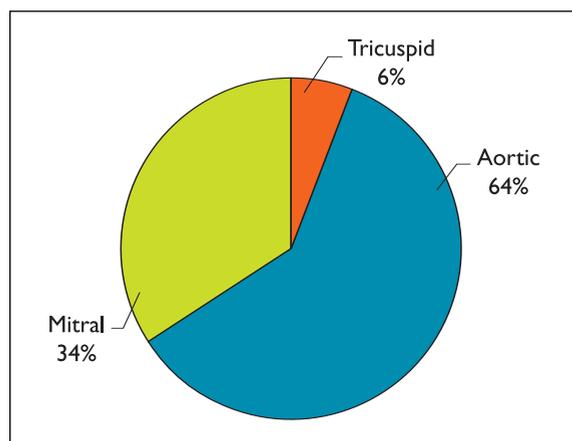
## Results

Of 184 studied RA patients, 17 were male and 167 were females with ages between 20 and 85 years (mean  $48.2 \pm 13.9$  years) and disease duration between one and 39 years (mean  $8.4 \pm 7.4$  years). In the control population 104 were females and 18 were males with ages between 19 and 82 years (mean  $51.48 \pm 14.41$  years). The control population was pared for sex ( $p=0.13$ , chi-squared) and age ( $p=0.99$ ; Mann Whitney).

Thirty-four valvular lesions in 28 patients (15.2% of the studied population) were detected at echocardiography. It was possible to identify 11 cases of aortic regurgitation, six of aortic stenosis, two of aortic valvar thickening, seven cases of mitral regurgitation, six cases of mitral stenosis and two of tricuspid regurgitation (Figure 1). Six patients had mitral and aortic lesions, one had mitral and tricuspid lesion, one had combined aortic and another combined mitral lesions.

In the control population we found seven (5.73%) patients with nine valvular lesions: five aortic insufficiencies, three mitral insufficiencies and one mitral stenosis. Patients with rheumatoid arthritis had more valvular lesions than control population ( $p=0.017$ , chi-square).

Studying the RA population according to valvu-



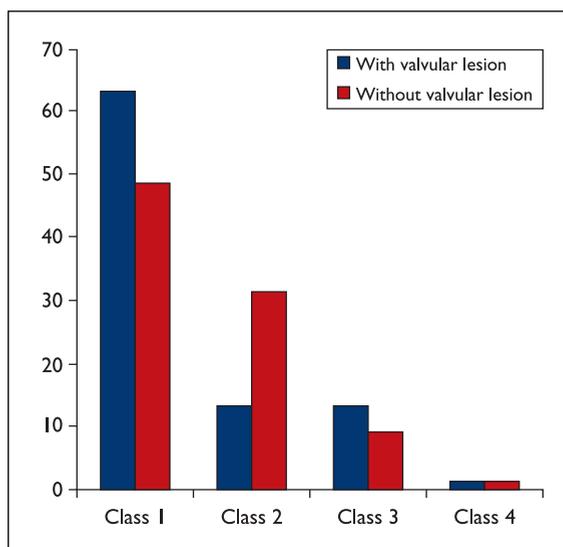
**Figure 1.** Valvular involvement in 184 rheumatoid arthritis patients.

lar lesions and smoking habits we found that 50% (n=14) of patients with valvular lesion were previous or present smokers against 67.9% (n=106) of RA patients without valvular lesions (p=0.37; chi-squared). The study of association between valvular lesions and rheumatoid nodules and rheumatoid factor is summarized in Table I.

ANA were obtained in 26 patients with valvular lesions and were positive in eight (30.7%) and in 151 patients without valvular lesions and were positive in 29 (19.2%) of them (p=0.18; chi-square).

Anticardiolipin antibodies (IgG and IgM) were obtained in 164 patients being weakly positive in 10 (6.09%). In the group with valvular lesions, only one patient was positive for IgM aCl (3.57%). In the group without valvular lesions, nine patients (6.6%) were positive for aCl (three aCl IgM, four aCl IgG and two for both) with p=1.0 (Fisher).

The study of relationship between valvular lesions and age of diagnosis showed that patients with valvular lesion had mean age of 51.3± 18.2 years at diagnosis and patients without valvular le-



**Figure 2.** Functional class distribution (in %) in RA patients with and without valvular lesions (p=0.31)

sion had mean age of 47.1± 13.7 years at diagnosis, with p=0.12 (Mann -Whitney).

Functional status was obtained in 168 patients and the results are summarized in Figure 2.

In the study of valvular lesions according to disease duration we found that patients with more than 15 years of disease duration had more valvular lesions than those with less than that (p=0.017, chi-square).

## Discussion

The present analysis showed a low frequency of valvular lesion in RA patients detected by bidimensional transthoracic echocardiography. In most of them the lesions were monovalvar and aortic valve was the most affected.

Valvular lesions in RA result from non specific inflammatory process in the valvular base followed by fibrosis and, sometimes, calcification.<sup>4</sup> Rheumatoid granulomata are more specific findings that can be found within cusps causing insufficiency.<sup>4</sup>

Most patients are asymptomatic from the clinical point of view. According to Guedes et al<sup>6</sup>, less than 10% develop hemodynamic abnormalities.

**Table 1.** Study of association between valvular lesions and RF and rheumatoid nodules in 184 RA patients

	With valvular lesion (n=28)	Without valvular lesion (n=156)	p
Positive RF	N=21 (75%)	N=106 (67.9%)	0.45 – Chi-squared
Rheumatoid nodules	N=3 (10.7%)	N=12 (7.7%)	0.70 – Fisher

RF= rheumatoid factor

However, at least 3 reasons are relevant for searching for them:

1. These patients are prone to bacterial endocarditis;<sup>3</sup>
2. Some of the valvular lesion may cause rapid hemodynamic abnormalities requiring surgical treatment.<sup>6</sup> Several authors observed that RA endocardial lesions can cause more functional distress than those from rheumatic fever;<sup>6, 13,14</sup>
3. Valvular lesions may act as source of thromboembolic material causing ischemic vascular lesions.<sup>11,12</sup>

In our research all studied patients were clinically asymptomatic but one must remember that a polyarticular disease such as RA induces low physical activity that decreases cardiac load, which might explain the lack of symptoms.

We could not find any association between valve lesions and tobacco exposure, patients' age, nodules, functional index, presence of rheumatoid factor and antinuclear antibodies. Roldan et al<sup>15</sup> studying valvular heart disease through transesophageal echocardiography also could not find any association with extra articular manifestations. The association with disease duration was positive, as already noted by Coşkun et al.<sup>2</sup>

The aCIs prevalence in RA was found to be of 16% by Merkel et al;<sup>16</sup> 7% for Vittecoquet et al<sup>17</sup> and 18% for Brunet et al.<sup>18</sup> None of these authors found any association between aCIs and clinical findings or pregnancy loss. Gabrielli et al<sup>19</sup> studied the association of aCI and cardiac valvular lesions and, like us, did not find any relationship.

The use of transthoracic echocardiography can be considered a limitation for this study because it is less accurate than the transesophageal route. The transesophageal route is invasive and would be unacceptable to use in patients without cardiac complaints and in healthy controls

## Conclusions

The prevalence of valvular lesion in RA patients, asymptomatic from the cardiac point of view, was 15.2% and the aortic valve the most commonly affected.

We could not find any relationship between cardiac valvular lesions and patients' age, smoking habits, RF ANA, aCI antibodies, rheumatoid nodules or functional class.

Patients with longer disease duration had higher frequency of valvular lesions.

## Correspondence to

Thelma L Skare  
Rua João Alencar Guimarães, 796  
80310-420 Curitiba PR  
E-mail: tskare@onda.com.br

## References

1. Tehlirian CV, Bathon JM. Rheumatoid Arthritis. Clinical and laboratory features. In Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, White PH (eds). *Primer on Rheumatic Diseases*, 13th Ed. Arthritis Foundation Atlanta, 2008; 114-121
2. Coşkun S, Özoran K, Mermerci B, Aydogdu S, Kelles T. Cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *APLARJ Rheumatol* 2005;8:23-31
3. Killinger LC, Gutierrez PS. Heart failure and insufficiency of the aortic and mitral valves in a 68-year-old woman with rheumatoid arthritis. *Arq Bras Cardiol* 2001;77: 373-376
4. Kitas G, Banks M, Bacon P. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2001;1:18-21
5. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:20-24
6. Guedes G, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemey B, Rat A-C, Boissier M-C. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001;45:129-135
7. Corrao S, Salli L, Arnone S et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-256
8. Toumanidis ST, Papamichael CM, Antoniadis LG et al. Cardiac involvement in collagen diseases. *Eur Heart J* 1995;16:257-262
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324
10. Klippel JH, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In Klippel JH, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology* 1998, 2nd Ed, Mosby, London, vol.2, S-A:1-12
11. Kang H, Baron M. Embolic complications of a mitral valve rheumatoid nodule. *J Rheumatol* 2004;31:1001-1003
12. Juanatey-Gonzalez C, Garcia-Porrua C, Testa A, Gonzalez-Gay MA. Potential role of mitral valve strands on stroke occurrence in rheumatoid arthritis (letter). *Arthritis Rheum* 2003;49:866-867
13. Didry C, Combe B, Flaisler F, Sany J. Rheumatoid aortic insufficiencies: severity of the prognosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:571-576
14. Chatte G, Sab JM, Sirodot M, Robert D. Acute mitral valve insufficiency in a case of rheumatoid arthritis. *Presse Med* 1993;22:919
15. Roldaan CA, De Long C, Qualls CR, Crawford MH.

- Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol* 2007;100:486-502
16. Merkel PA, Chang C, Pierangeli SS, Convery K, Harris N, Polisson RP. The prevalence and clinical association of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996;101:576-583
17. Vittecoq A, Jouen-Beades F, Krzanowska et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;29:481-489
18. Bonnet C, Jauberteau M-O. Antiphospholipid antibodies and RA: presence of beta2 GPI independent aCL. *Ann Rheum Dis* 2001;60:303-304
19. Gabrielli F, Alcini E, Lucifero A, Masala C. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. *Acta Cardiol* 1996;51: 425-439
- 

## **25ème Journée de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin**

**Paris, França  
25 de Março de 2009**

---

## **4º Curso Livre – Estudo Líquido Sinovial**

**Lisboa, Portugal  
28 de Março de 2009**

---

## **Simpósio «Dor no aparelho locomotor» – Encontro Monotemático sobre a Dor**

**Porto, Portugal  
3-4 de Abril de 2009**

---

## SINGLE MEASUREMENTS OF C-REACTIVE PROTEIN AND DISEASE ACTIVITY SCORES ARE NOT PREDICTORS OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Ivânio Alves Pereira,\* Ieda M.M. Laurindo,\*\* Adriana F. Zimmermann,\*  
Gláucio R. Werner Castro,\* Filipe Mello,\* Eduardo Ferreira Borba\*\*

### Abstract

**Background:** Although inflammation has a defined role in the pathogenesis of atherosclerosis, the link between rheumatoid arthritis (RA) parameters of disease activity and atherosclerotic findings are not defined.

**Objective:** To investigate the association between subclinical carotid atherosclerosis and clinical/laboratorial parameters of RA systemic inflammatory activity.

**Methods:** Seventy-one RA patients were consecutively selected and compared to 53 healthy controls. Smoking, diabetes and hypertension were excluded, as well as the use of statins or fibrates. B-mode carotid ultrasound was performed in all subjects. CRP, ESR and fibrinogen were determined in both groups. Clinical assessment of RA activity included DAS 28 and SDAI. Correlation between plaques and intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries and inflammatory parameters was evaluated.

**Results:** Carotid plaques were more prevalent in RA patients than in controls (14.1% vs. 1.9%,  $p=0.02$ ) and marginally increased IMT was observed ( $0.72 \pm 0.17$  vs.  $0.67 \pm 0.15$ mm,  $p=0.07$ ). RA patients with plaques had older age ( $p=0.001$ ) and increased IMT ( $p<0.001$ ), but low SDAI ( $p=0.025$ ) compared to those without plaques. RA patients with plaques had also longer disease duration, although this difference did not reach statistical significance ( $p=0.06$ ). No significant correlations were found between IMT and ESR ( $p=0.80$ ), CRP ( $p=0.75$ ), fibrinogen ( $p=0.94$ ), HAQ ( $p=0.89$ ) and DAS 28 ( $p=0.13$ ).

**Conclusions:** Carotid atherosclerosis is more frequently detected in RA but its prevalence was not correlated with isolated inflammatory markers measurement or noncumulative activity scores. These findings reinforce the need to evaluate subclinical atherosclerosis in RA patients, and to find predictors of atherosclerotic lesions.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Atherosclerosis; Inflammation; C-reactive Protein.

**Abbreviations:** RA: rheumatoid arthritis; CRP: C-reactive protein; DAS 28: disease activity score with 28 joints; SDAI: simplified disease activity index; HAQ: health assessment questionnaire; US: ultrasound; DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs

### Resumo

**Introdução:** Embora a inflamação tenha um papel definido na patogênese da aterosclerose, a ligação entre parâmetros de atividade de artrite reumatóide (AR) e achados de aterosclerose não está estabelecida.

**Objetivos:** Investigar a associação entre aterosclerose subclínica de artérias carótidas e parâmetros clínicos e laboratoriais que refletem atividade inflamatória sistêmica na AR.

**Métodos:** 71 pacientes consecutivos com AR foram selecionados e comparados a 53 controles saudáveis. Fumantes, diabéticos e hipertensos foram excluídos, assim como aqueles que estivessem em uso de estatinas ou fibratos. Ultra-som (US) de carótidas foi executado em todos os participantes. PCR, VS e fibrinogênio foram determinados em ambos os grupos. A avaliação da atividade da AR incluiu DAS 28 e índice de atividade da doença sim-

\*Rheumatology Division, University of Santa Catarina, Santa Catarina – Brazil

\*\*Rheumatology Division, University of São Paulo – Brazil

plificado (SDAI). Testes de correlações foram feitos entre a presença de placas e a espessura da camada íntimo-medial (IMT) com parâmetros de inflamação.

**Resultados:** Placas nas carótidas foram mais prevalentes na AR (14,1% versus 1,9%,  $p=0,02$ ), e a IMT foi discretamente aumentada ( $0,72 \pm 0,17$  contra  $0,67 \pm 0,15$ mm,  $p=0,07$ ). Pacientes com AR e placas apresentavam idade maior ( $p=0,001$ ), IMT aumentada ( $p < 0,001$ ), SDAI menor ( $p=0,025$ ) e duração maior da doença ( $p=0,06$ ). Nenhuma correlação foi encontrada entre IMT e VHS ( $p=0,80$ ), PCR ( $p=0,75$ ), fibrinogênio ( $p=0,94$ ), HAQ ( $p=0,89$ ) e DAS 28 ( $p=0,13$ ).

**Conclusões:** Aterosclerose de carótidas é detectada com maior frequência na AR, mas não se correlaciona com parâmetros inflamatórios isolados. Estes achados reforçam a necessidade de avaliar a presença de aterosclerose subclínica nos pacientes com AR, e encontrar fatores preditivos de lesão aterosclerótica.

**Palavras-chave:** Artrite reumatóide; Aterosclerose; Inflamação; Proteína C reativa.

## Introduction

Although nowadays we have new diagnostic methods and new efficient drugs in Rheumatoid Arthritis (RA), life expectancy is still reduced in 3 to 10 years compared to the normal population.<sup>1-3</sup> Indeed, death rate in severe RA is similar to that found in patients with lymphoma and coronary artery disease.<sup>4</sup> This higher mortality is mainly due to cardiovascular disease, as a consequence of accelerated atherosclerosis found in this disease.<sup>5-13</sup>

Identification of atherosclerosis on its preclinical phases has become a great challenge in normal population, and includes not only the search for new risk factors but also the use of non-invasive diagnostic methods such as carotids ultrasound (US). In RA patients this issue is also a major concern considering that recent studies have showed a higher prevalence of severe coronary artery disease and higher incidence of silent acute myocardial infarction (AMI) and sudden death in this population, which suggests that atherosclerotic disease is later diagnosed in RA.<sup>14,15</sup>

Previous studies in patients without RA pointed out the importance of inflammation in the atherosclerotic process.<sup>16-20</sup> Indeed, some laboratory tests considered markers of systemic inflammation such

as C-reactive protein (CRP) and fibrinogen have showed correlations with the extension of atherosclerotic lesions and cardiovascular and cerebrovascular clinical events.<sup>21-23</sup>

Considering that isolated measurement of CRP or fibrinogen levels in population without RA were predictors of atherosclerotic findings, we decided to analyze if isolated levels of inflammatory parameters and noncumulative activity scores in RA patients are associated with atherosclerosis in US of carotid arteries.

## Patients and Methods

### Study Population

Seventy-one RA patients (according to the ACR criteria)<sup>24</sup> from the RA outpatient clinic of the Rheumatology Division of Federal University Hospital in Santa Catarina were consecutively included. Fifty three healthy age- and sex-matched subjects from the local community were selected as control group. Exclusion criteria for both groups were smoking (in the last 5 years), diabetes mellitus (DM), hypertension, pregnancy, renal failure, chronic hepatopathy, nephrotic syndrome, and hypothyroidism. All subjects using any lipid-lowering drugs such as statins or fibrates (in the last 3 months) were also excluded. Fifty-eight RA patients (81.6%) were taking prednisone (mean dose  $7.6 \pm 3.4$  mg/day), 81.6% methotrexate, 12.7% chloroquine diphosphate, and 14.1% leflunomide. Health Assessment Questionnaire (HAQ)<sup>25</sup>, Disease Activity Score with 28 joints (DAS 28)<sup>26</sup>, and Simplified Disease Activity Index (SDAI)<sup>27</sup> were assessed in RA patients. The study was approved by the local Ethics Committee and informed consent was obtained from all participants.

### Study protocol

**Carotid ultrasound (US):** Common carotid artery US with intima-medial thickness (IMT) measurement and analysis for the presence of plaques was blindly performed by the same examiner in all subjects using a Philips BothelWA, USA, ATLHDI 3000 Ultrasound device, high resolution B-mode with multifrequency 5-12mHz linear transducer. All subjects were examined in a supine position, neck extended, and the chin facing the counter lateral side. Carotids were examined bilaterally in the longitudinal and transversal planes. Average IMT calculation in millimeters was obtained from 3 mea-

surements performed 1 cm below the common carotid bifurcation in a region free of atherosclerotic plaques. IMT was considered normal if below 0.9 mm and plaque was defined if greater than 1.5 mm.<sup>28,29</sup>

**Laboratorial evaluation:** All RA patients and controls were fasting for at least 12 hours at the beginning of the study before blood tests. IgG anti-CCP were detected by ELISA (INOVA Diagnostics, Inc.) and were considered positive if greater than 20 IU.<sup>30</sup> Rheumatoid factor was quantified using nephelometry (Behring 100), with cut-off > 20UI/ml for positive values. CRP levels were determined by standard nephelometry method, plasma fibrinogen was measured by method of Clauss and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was evaluated using Westergren method.

**Statistical Analysis:** Statistical analysis was performed with the statistical program SPSS for Windows, version 12.0 (Chicago, Illinois-USA). Results are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or percentage. Comparisons were performed between RA and control groups using Student T test for quantitative variables and chi-square or the exact Fisher test for qualitative variables. Correlations between variables were made by calculating the correlation coefficient through Pearson correlation tests. Statistical significance was set as below 0.05.

## Results

The distribution of age, gender, body mass index (BMI), and family history was similar among RA and control groups, as demonstrated in Table I. As expected, higher levels of ESR ( $p < 0.001$ ), CRP ( $p < 0.001$ ), and fibrinogen ( $p < 0.001$ ) were detected in RA compared to healthy controls (Table I).

RA patients had a mean disease duration of  $9.02 \pm 0.73$  years, and positive RF and anti-CCP antibodies were detected in 59 patients (83%) and 56 (78.9%), respectively. RA group had a mean DAS 28 of  $4.58 \pm 1.04$ , SDAI of  $46.66 \pm 28.74$ , and HAQ of  $1.29 \pm 0.70$ . None of them was in remission according to the ACR criteria. At the time of the study,

**Table I. Demographical and laboratorial characteristics, carotid intima-media thickness (IMT) measurement and prevalence of plaques in RA patients and controls**

	RA (n = 71)	Control (n = 53)	P
Age (years)	48.9 $\pm$ 12.3	45.4 $\pm$ 9.4	0.20
Female [n(%)]	64 (90.1%)	46 (86.1%)	0.56
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25.7 $\pm$ 4.6	25.6 $\pm$ 4.6	0.69
Family History [n(%)]	36 (51%)	27 (49%)	0.98
ESR (mm 1st/ hour)	32.66 $\pm$ 22.69	16.12 $\pm$ 10.77	<0.001
CRP (mg/l)	18.18 $\pm$ 23.74	4.03 $\pm$ 4.29	<0.001
Fibrinogen (mg/dl)	366.20 $\pm$ 120.28	289.32 $\pm$ 69.95	<0.001
IMT (mm)	0.72 $\pm$ 0.17	0.67 $\pm$ 0.15	0.07
Plaques [n(%)]	10 (14.1 %)	1 (1.9 %)	0.02

Values expressed in mean  $\pm$  standard deviation (SD) or percentage. BMI = body mass index; Family History = acute myocardial infarction, angina or cerebrovascular disease history; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP = C-Reactive Protein; IMT = intima-media thickness.

**Table II. Correlations between carotid intima-media thickness (IMT) measurement and clinical/laboratorial parameters in Rheumatoid Arthritis patients**

	r coefficient (p)
Age	0.59 (<0.001)
Disease duration	0.13 (0.27)
BMI	0.19 (0.10)
ESR	-0.03 (0.80)
CRP	0.04 (0.75)
Fibrinogen	0.01 (0.94)
Rheumatoid factor	-0.04 (0.72)
Anti-CCP	-0.07 (0.57)
Tender joints count	-0.21 (0.08)
Swollen joints count	0.18 (0.14)
Patient Assessment	0.00 (1.0)
Physician Assessment	-0.01 (0.94)
Pain (VAS)	0.02 (0.85)
DAS 28	-0.18 (0.13)
SDAI	-0.03 (0.77)
HAQ	0.02 (0.89)
Prednisone	-0.04 (0.73)
Methotrexate	-0.21 (0.12)

BMI = body mass index; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP = C-Reactive Protein; DAS 28 = disease activity score (28 joints analyzed); SDAI = simplified disease activity index; HAQ = Health Assessment Questionnaire; VAS = visual analog scales.

**Table III. Demographical and laboratorial characteristics, carotid intima-media thickness (IMT) measurement and prevalence of plaques in RA patients and controls**

	RA Plaques + (n=10)	RA Plaques - (n=61)	P
Age (years)	60.20 ± 8.78	47.08 ± 11.86	0.001
Disease duration (years)	12.40 ± 6.22	8.47 ± 6.05	0.06
ESR (mm 1st/ hour)	24.10 ± 14.60	34.07 ± 23.54	0.20
CRP (mg/l)	8.64 ± 8.27	19.75 ± 25.08	0.17
Rheumatoid factor	195.10 ± 281.71	308.13 ± 584.46	0.55
Fibrinogen (mg/dl)	326.04 ± 113.56	371.94 ± 121.08	0.32
Tender joints	6.70 ± 3.43	7.75 ± 5.21	0.54
Swollen joints	7.60 ± 3.68	8.57 ± 4.96	0.55
Pain (VAS)*	5.60 ± 1.64	6.00 ± 2.18	0.58
Patient Assessment*	5.70 ± 1.76	5.91 ± 2.25	0.78
Physician Assessment*	6.90 ± 1.45	6.66 ± 1.81	0.69
DAS28	4.24 ± 1.02	4.64 ± 1.05	0.27
SDAI	35.54 ± 12.34	48.50 ± 30.28	0.025
HAQ	1.58 ± 0.52	1.24 ± 0.72	0.17
Prednisone (mg/day)	7.25 ± 2.75	7.72 ± 3.59	0.70
Methotrexate (mg/week)	20.00 ± 5.00	19.09 ± 5.74	0.66
IMT (mm)	0.91 ± 0.18	0.69 ± 0.15	<0.001

BMI = body mass index; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP = C-Reactive Protein; DAS 28 = disease activity score (28 joints analyzed); SDAI = simplified disease activity index; HAQ = Health Assessment Questionnaire; IMT = intima-media thickness  
\*visual analog scales (VAS) - 0 to 10 for pain, patient global assessment and physician global assessment.

58 patients (81.6%) were taking corticosteroids with a mean prednisone dose of  $7.64 \pm 3.45$  mg/d, and 58 patients were using methotrexate (81.6%).

The mean IMT was marginally increased in RA patients versus controls ( $0.72 \pm 0.17$  vs.  $0.67 \pm 0.15$  mm,  $p=0.07$ ) and plaques were also more frequently observed in RA (14.1% vs. 1.9%,  $p=0.02$ ) (Table I). IMT had a significant positive correlation with age in RA patients (Table II). In contrast, IMT did not correlate with BMI, ESR, CRP, fibrinogen levels, titers of Rheumatoid Factor or anti-CCP antibodies. Moreover, it did not correlate with any of the studied scores (DAS 28, SDAI, HAQ) or current therapy (Table II). Rheumatoid nodules were detected in 9 RA patients (12.68%) but IMT measurement did not differ between those with or without them ( $0.65 \pm 0.15$  vs.  $0.73 \pm 0.17$  mm,  $p=0.13$ ).

The comparison between RA patients with ( $n=10$ , 14.1%) and without plaques ( $n=61$ , 85.9%) revealed that the former had significantly older age ( $p=0.001$ ) and a higher mean IMT ( $p<0.001$ ) (Table III). SDAI scores were lower in RA patients with

plaques than in those without ( $p=0.025$ ). There was a trend toward a higher disease duration in RA patients with plaques although it did not reach statistical significance ( $p=0.06$ ). Patients with plaques had similar levels of ESR ( $p=0.20$ ), CRP ( $p=0.17$ ), RF ( $p=0.55$ ), fibrinogen ( $p=0.32$ ), DAS 28 ( $p=0.27$ ) and HAQ ( $p=0.17$ ) compared to those without plaques (Table III).

## Discussion

This study confirmed that atherosclerosis is more prevalent in RA, since we found higher prevalence of carotid plaques and a trend to increased IMT. However, these carotid US findings in RA patients were not predicted by isolated laboratorial parameters such as CRP or single time point disease activity assessment, in contrast to the normal population in which isolated acute phase tests are related to atherosclerotic findings.<sup>21</sup>

To reach these findings the main classic CAD risk factors such as hypertension, diabetes mellitus and smoking were excluded from our studied population, since they independently increase the development of atherosclerosis.<sup>31-33</sup> These strict exclusion criteria allowed us to identify atherosclerosis due to RA itself and its association with the persistent inflammatory process. Indeed, studies on prevalence of atherosclerosis in RA should be carefully analyzed since well-known classic risk factors are usually present. In our study the use of statins and fibrates was not allowed, not only because they interfere with atherosclerotic findings, but due to their possible beneficial effects on rheumatoid inflammatory parameters.<sup>34-36</sup>

Carotid US was chosen in our study since this method can identify early findings of subclinical atherosclerosis which are predictive of future cardiovascular events.<sup>28,37</sup> Interestingly, in the present study IMT measurements were associated with age and there was a trend of thicker IMT in RA compared to healthy subjects. Moreover, a higher prevalence of atherosclerotic plaques was demonstrated

in RA patients than in controls. Although increased IMT has been observed in other RA studies<sup>29,38-42</sup> two recent studies did not find any difference in IMT measurement between RA and controls.<sup>43,44</sup>

Clinical parameters of rheumatoid inflammatory activity such as tender or swollen joints count, pain and global disease assessment were not related with IMT measurement or presence of plaques. RA assessment scores including DAS 28 and HAQ were also not associated with plaques and IMT. In addition, classic laboratorial parameters of inflammation such as CRP, ESR, fibrinogen, and RF levels did not discriminate thicker IMT or a higher prevalence of plaques in RA.

In our RA population, plaques were observed in older patients, with a trend to be detected in those with a longer disease duration suggesting a possible role of chronic RA inflammation and supporting the notion that time of exposition of the endothelium to systemic inflammation can be important to the development of atherosclerosis. On the other hand, no association was observed between IMT or plaques with HAQ scores, which evaluates functional capacity.

Our results reinforce the need for identification of other cardiovascular risk factors in RA that can predict atherosclerotic lesions and reveal the complex relationship between atherosclerosis, rheumatoid arthritis and inflammation.

Also to be considered is the influence of the therapy of RA on atherosclerotic findings and future clinical events. In this regard, we did not find any association of corticosteroid dose with the presence of plaques or IMT which is in accordance with other studies.<sup>40,45</sup> A study in RA demonstrated a decreased cardiovascular mortality with methotrexate,<sup>46</sup> but no association with carotid findings was detected herein regarding its use or dose. Recent studies have found less cardiovascular clinical events or improvement of endothelial dysfunction in RA patients using anti-TNF drugs.<sup>47-51</sup> On the other hand, one recent study showed increased prevalence of carotid plaques in patients treated with TNF blockers, but probably the group with TNF-blocker had more severe disease.<sup>44</sup>

Our study confirms that RA is associated with subclinical atherosclerosis even in the absence of traditional CAD risk factors. This study also shows that the prevalence of atherosclerosis was not related to isolated inflammatory markers measurement.

However, age and disease duration determined a higher risk of having carotid plaques and increa-

sed IMT. These findings reinforce the need to perform tests searching for hidden atherosclerosis, such as non-invasive carotid ultrasound in RA patients.

#### Correspondência para

Ivânio Alves Pereira  
Departamento de Reumatologia  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Florianópolis, Brasil  
E-mail: ivaniop@matrix.com.br

#### References

- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-2533.
- Mitchell AM, Spitz PW, Young DY et al. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-714.
- Alamanos Y, Drosos AD. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-136.
- Pincus T, Callahan LE. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-845.
- Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CE. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984;23:92-99.
- Jacobson LTH, Knowler WC, Pillemer S et al. Rheumatoid arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-1053.
- Mylykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Iso-maki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-153.
- Wallberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapää DS. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-451.
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
- Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-1202
- Tureson C, Jarenros A, Jacobson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-955.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:722-732.

14. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-411.
15. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-353.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
17. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2004;22:361-403.
18. Badr K, Wainwright. Inflammation in the cardiovascular system: here, there and everywhere. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:107-109.
19. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: Basic mechanisms. *Rheum Dis N Am* 2005;31:355-362.
20. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for the therapy. *Circulation* 2004;109:20-26.
21. Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JC. Atherosclerosis. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study. *Atherosclerosis* 2007 Dec;195:195-202.
22. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl J Med* 2000;342:836-843.
23. Kofeod SC, Witttrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2003;24:567-576
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch, DA et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
25. Bruce B, Fries JE. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20
26. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
27. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257.
28. Barth, JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002;89:328-398.
29. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-413.
30. Fernández-Suarez A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Núñez A. Efficacy of three ELISA measurement of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:11:1234-1239.
31. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999;34:51-56.
32. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28:999-1005.
33. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med* 1995;24:48-55.
34. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021
35. Van Doornum S, McColl G, Wics IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571-1575.
36. Hermann F, Forster A, Chenevard R et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:461-464.
37. Del Sol AI, Moons KG, Hollander M et al. Is Carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-1538.
38. Wallberg-Jonsson S, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundström E, Sundqvist KG, Rantapää D. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2001;28:2597-2602.
39. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-1719.
40. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-1497.
41. Rodrigues G, Sulli A, Cutolo M, Vitali P, Nobili F. Carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A preliminary case-control study. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:478-482.
42. Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2005;23:482-486.
43. Del Rincón I, William K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects.

- Arthritis Rheum 2003;48:1833-1840.
44. Roman MJ, Moeller E, Davis A et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-256.
  45. Davis JM, Maradit-Kremers H, Crowson CS et al. Cumulative glucocorticoid exposure and the risk of cardiovascular events in a population-based cohort of rheumatoid arthritis subjects. *Arthritis Rheum* 2005;52:704
  46. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
  47. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A et al. Treatment with Tumor necrosis factor blocker is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-1218.
  48. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106:2184-2187.
  49. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-450.
  50. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Circulation* 2006;114:1185-1192.
  51. Cardillo C, Schinzari F, Moraes N, Metimmano M et al. Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:275-281.

---

## State of the Art Clinical Symposium

Chicago, Illinois, Estados Unidos  
12-19 de Abril de 2009

---

## BSR (British Society of Rheumatology) BHPR Annual Conference

Reino Unido, Glasgow  
29 de Abril a 1 de Maio de 2009

## SERÁ A FEBRE REUMÁTICA UMA DOENÇA MAIS GRAVE EM PRÉ-ESCOLARES?

Luciana T. S. P. Paulo,\* Maria Teresa R. A. Terreri,\* Cássia Maria P. Barbosa,\*

Claudio Arnaldo Len,\* Maria Odete E. Hilário\*

### Resumo

**Objetivo:** Estudar a frequência e características das manifestações clínicas da febre reumática em crianças e adolescentes de acordo com a faixa etária no início da doença.

**Material e métodos:** Neste estudo de coorte retrospectivo foram avaliados os dados clínicos e demográficos de pacientes com febre reumática acompanhados por um período não inferior a 6 meses e que compareceram em pelo menos 2 consultas.

**Resultados:** Foram avaliados os dados obtidos dos prontuários de 202 crianças e adolescentes com febre reumática e divididos em 3 grupos de acordo com a faixa etária no primeiro surto da doença: grupo 1 – pacientes com idade inferior a 5 anos (8 [4%]), grupo 2 – pacientes entre 5 e 9 anos (84 [42%]) e grupo 3 – pacientes com 10 ou mais anos (110 [54%]). O tempo de seguimento foi de 4,1 anos em média. Cardite ocorreu em 24%, 42% e 50%; artrite em 75%, 71% e 69% e coreia em 25%, 37% e 34% nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à frequência destas manifestações bem como de cardite grave. Entretanto, observamos menor número absoluto de cardite e coreia de Sydenham nas crianças com idade inferior a 5 anos.

**Conclusão:** A febre reumática, embora menos frequente, pode ser encontrada em crianças com menos de 5 anos sem diferença significativa em relação à frequência e gravidade das manifestações clínicas.

**Palavras-Chave:** Febre Reumática; Crianças; Artrite; Cardite; Coreia de Sydenham.

\*Setor de Reumatologia Pediátrica, Disciplina de Alergia, Imunologia clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

### Abstract

**Objective:** To assess the frequency and characteristics of clinical manifestations of rheumatic fever in children and adolescents according to the age of onset of the disease.

**Methods:** We evaluated in a retrospective cohort study the clinical and demographic data of rheumatic fever patients followed at our service for at least 6 months and who attended 2 or more visits.

**Results:** The charts of 202 children and adolescents with rheumatic fever were evaluated and divided into 3 groups according to the age of the first episode of rheumatic fever: group 1- patients under 5 years old (8 [4%]), group 2- patients between 5 and 9 years (84 [42%]) and group 3 patients with 10 years old or older (110 [54%]). The mean follow-up was 4.1 years. Carditis occurred in 24%, 42% and 50%; arthritis in 75%, 71% and 69% and chorea in 25%, 37% and 34% in groups 1, 2 and 3 respectively. There was no statistical difference between the groups in relation to the frequency of such events and of severe carditis, however we observed lower numeric frequency of carditis and Sydenham chorea in children younger than 5 years.

**Conclusions:** Rheumatic fever, although less frequent, can be found in children under 5 years with no significant difference in relation to the frequency or severity of clinical manifestations.

**Keywords:** Rheumatic Fever; Children; Arthritis; Carditis; Sydenham's Chorea.

### Introdução

A febre reumática (FR) é uma complicação inflamatória e não supurativa tardia da infecção das vias aéreas superiores pelo estreptococo beta hemolítico do grupo A de Lancefield (EBHA). É uma doença universal, mas com diferenças de incidência e

prevalência entre os países.<sup>1</sup>

Não há dados controlados sobre a incidência real da FR em países em desenvolvimento, mas estima-se que ocorram de 10 a 20 milhões de novos casos /ano especialmente entre as populações desfavorecidas.<sup>2</sup>

Taxas elevadas de morbidade e mortalidade associadas à FR são decorrentes do acometimento cardíaco; a cardite reumática pode ser fatal na fase aguda ou evoluir para doença valvar crônica.<sup>3-5</sup>

A FR é mais frequentemente observada em crianças e adolescentes entre 5 e 15 anos de idade e sua incidência em crianças menores de 5 anos varia de menos de 1% a 7%.<sup>6-12</sup>

A frequência e características das manifestações clínicas da FR em crianças abaixo de 5 anos variam nos diferentes estudos.<sup>6-12</sup> Enquanto que em alguns estudos a cardite foi a alteração mais frequente, noutros predominou a artrite.

Outro aspecto discutido na literatura é a gravidade do comprometimento cardíaco. No estudo de Abdin & Eissa publicado na década de 1960 foi observada frequência discretamente maior de cardite grave, igual frequência de cardite e artrite e menor frequência de coréia nos pacientes menores de 5 anos.<sup>6</sup> De 10 pacientes com FR e menores de 3 anos de idade, 9 apresentaram cardite com regurgitação mitral importante.<sup>7</sup>

Em virtude dessa diversidade de achados nos propusemos a avaliar a frequência e características das manifestações clínicas da FR em crianças e adolescentes do nosso serviço, dando especial atenção à população com idade inferior a 5 anos.

## Material e Métodos

Foram avaliados retrospectivamente, através de análise de prontuários, 202 pacientes com FR aguda de acordo com os critérios de Jones revisados.<sup>13</sup> Foram incluídos apenas os pacientes que compareceram em pelo menos 2 consultas com período mínimo de 6 meses de acompanhamento em nosso serviço. O estudo incluiu a análise de dados demográficos, as características clínicas, assim como a evolução.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a idade de início das manifestações clínicas da FR aguda: grupo 1 (entre 2 e 4 anos), grupo 2 (entre 5 e 9 anos) e grupo 3 (entre 10 e 16 anos). Cardite clínica foi caracterizada pela presença de sopro cardíaco patológico (sopro considerado pelo

cardiologista como sendo de insuficiência ou estenose mitral ou aórtica). Já a cardite subclínica foi definida como alteração ao ecocardiograma (lesão mitral ou aórtica) na ausência de sopro. Cardite grave foi definida pela presença de insuficiência cardíaca congestiva, dupla lesão valvar ou internação em unidade de terapia intensiva. Foram avaliados o eletrocardiograma e a radiografia de tórax realizados no surto agudo da doença. A análise estatística constou do teste qui-quadrado ou exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas, do teste Kruskal Wallis para a comparação do tempo de evolução da doença e da análise de variância (ANOVA) para as variáveis numéricas, nos 3 grupos.

## Resultados

Dentre os 202 pacientes com FR aguda, 113 (56%) eram do sexo feminino e 106 (52%) não caucásicos. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao sexo, raça e número de surtos. Oito (4%) pacientes apresentaram o surto de FR com idade até 5 anos (**grupo 1**), 84 (42%) entre 5 e 9 anos (**grupo 2**) e 110 (54%) com 10 ou mais anos (**grupo 3**). A Tabela I mostra as características demográficas dos pacientes.

A artrite ocorreu em 142 (70%) pacientes sem diferença estatística de frequência entre os grupos (Tabela II). Em relação ao número de articulações afectadas, foi oligoarticular (até 5 articulações) em 3/6 (50%), 36/59 (61%) e 46/71 (65%) pacientes nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente, sem diferença entre os grupos. Em 6 pacientes não foi possível determinar o número de articulações acometidas. O padrão migratório da artrite ocorreu na maioria dos casos (72%); entretanto em 8 pacientes o comprometimento foi monoarticular e em 10 não foi possível determinar o padrão da artrite. Houve predomínio de acometimento de joelhos e articulações tíbio-társicas nos 3 grupos. A duração da artrite foi predominantemente de menos de 6 semanas tendo ocorrido evolução crônica (maior de 6 semanas) em 13 pacientes (5 do grupo 2 e 8 do grupo 3) sem diferença estatística entre os 3 grupos. Ausência de resposta satisfatória ao ácido acetil salicílico (AAS) em dose anti-inflamatória de 80 a 100 mg/kg/dia ocorreu em 24/109 (22%) pacientes.

Cardite clínica ocorreu em 68 (34%) pacientes e cardite subclínica em 26 (13%) sem diferença estatística entre os grupos (Tabela II). Entretanto,

**Tabela I. Características demográficas de 202 pacientes com febre reumática aguda, de acordo com o grupo.**

	<b>Grupo 1 (2-4 anos, n=8)</b>	<b>Grupo 2 (5-9 anos, n = 84)</b>	<b>Grupo 3 (10-16 anos, n = 110)</b>	<b>Total (2-16 anos, n = 202)</b>	<b>p</b>
Sexo					
Feminino: n (%)	4 (50)	50 (60)	59 (54)	113 (56)	0,717
Masculino: n (%)	4 (50)	34 (40)	51 (46)	89 (44)	
Idade (anos): média	4,0	8,0	12,1	10,5	-
Tempo de evolução (anos): média	9,5	5,5	4,0	4,1	-
No surtos: n (%)					
1 surto	6 (75)	67 (80)	91 (83)	164 (81)	0,785
2 ou mais surtos	2 (25)	17 (20)	19 (17)	38 (19)	

observámos que numericamente o grupo 1 apresentou menor frequência desta manifestação. A pericardite se manifestou em 10 pacientes (14% das cardites). O comprometimento mais grave, representado pela insuficiência cardíaca, ocorreu em 43% dos casos de cardite sendo em 1/1 (100%), 11/28 (39%) e 17/39 (44%) pacientes nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Alterações no eletrocardiograma (sobrecarga de ventrículo esquerdo e aumento do espaço PR) e na radiografia de tórax (aumento de área cardíaca) foram vistas em 58% e 42% dos pacientes, respectivamente. Trinta e três crianças foram hospitalizadas pela cardite, das quais 3 em unidade de terapia intensiva. Foi realizada cirurgia cardíaca (valvuloplastia) em 1 paciente de cada grupo. Não houve óbitos. Não observámos diferença estatística em nenhum parâmetro relacionado à cardite nos 3 grupos estudados.

Em relação ao tipo de comprometimento cardíaco o acometimento isolado da valva mitral foi o mais frequente seguido pela alteração valvar mitral e aórtica e por último da aórtica isolada. Não houve diferença entre os 3 grupos em relação à valva acometida ou à gravidade do acometimento.

Coréia ocorreu em 70 (35%) pacientes sem diferença estatística de frequência entre os grupos (Tabela II). Entretanto, numericamente a frequência de coréia foi menor no grupo 1. A maioria dos casos ocorreu no sexo feminino sendo mais evidente nos grupos 2 e 3 (26 meninas em cada). A coréia isolada ocorreu em metade dos casos e a coréia generalizada em 76%. A duração da coréia foi de 18 a 720 dias (com média de 97 dias). As características mais comuns da coréia foram a presença de instabilidade emocional, a fraqueza mus-

cular e os distúrbios de escrita e fala. Não houve diferença estatística em nenhum parâmetro relacionado à coréia entre os 3 grupos.

Eritema marginado ocorreu em 6 (3%) pacientes sendo 2 do grupo 2 e 4 do grupo 3 ( $p=0,765$ ). Três destes 6 pacientes tiveram cardite. Os nódulos subcutâneos ocorreram em 4 (2%) pacientes sendo 3 do grupo 2 (dos quais 2 tiveram cardite) e 1 do grupo 3 ( $p=0,420$ ). A frequência destas manifestações não foi diferente nos 3 grupos. É interessante observar que nenhum paciente do grupo 1 apresentou manifestações cutâneas.

Em relação aos exames laboratoriais não observámos diferença significativa entre o grupo 1 e os outros 2 grupos. Apesar da média da hemoglobina ter sido menor nas crianças do grupo 1, o estudo estatístico mostrou diferença significativa apenas entre os outros 2 grupos (10,7x 11,0 x 11,6 mg/dL, respectivamente,  $p=0,038$ ). A velocidade de hemossedimentação não apresentou diferença entre os grupos (60,8 x 60,2 x 55,9 mm na 1ª hora, respectivamente,  $p=0,727$ ).

## Discussão

A maioria das crianças e adolescentes com diagnóstico de FR está na faixa etária entre 5 e 15 anos de idade, porém crianças com menos de 5 anos também podem ser acometidas como mostra o presente estudo, no qual 8 (4%) pacientes nesta faixa etária apresentaram a doença.

Em relação aos dados demográficos, observámos predomínio ligeiro do sexo feminino, como é descrito na literatura, porém sem significado estatístico.<sup>14-17</sup> Não foram encontradas diferenças sig-

Tabela II. Características clínicas de 202 pacientes com febre reumática aguda, de acordo com o grupo.

	<b>Grupo 1 (2-4 anos, n=8)</b>	<b>Grupo 2 (5-9 anos, n = 84)</b>	<b>Grupo 3 (10-16 anos, n = 110)</b>	<b>Total (2-16 anos, n = 202)</b>	<b>p</b>
<b>Artrite: n (%)</b>	6 (75)	60 (71)	76 (69)	142 (70)	0,899
Número de articulações*					
Até 5: n (%)	3 (50)	36 (61)	46 (65)	85 (62)	
5 ou mais: n (%)	3 (50)	23 (39)	25 (35)	51 (38)	0,752
Padrão articular **					
Monoarticular	0	4	4	8 (6%)	
Migratório: n (%)	4 (67)	35 (69)	50 (75)	89 (72)	
Aditivo: n (%)	2 (33)	16 (31)	17 (25)	35 (28)	0,658
Duração da Artrite***					
< 6 semanas	6	55	68	129	
≥ 6 semanas	0	5	8	13	0,661
Resposta ao ácido acetil salicílico: n (%)	5 (83)	36 (77)	44 (79)	85 (78)	0,929
<b>Cardite: n (%)</b>	2 (2)	36 (38)	56 (60)	94 (100)	0,24
Clínica	1 (12)	28 (33)	39 (35)	68 (34)	0,413
Subclínica	1 (12)	8 (9)	17 (15)	26 (13)	0,474
Insuficiência cardíaca: n (%)	1 (100)	11 (39)	17 (44)	29 (43)	0,604
<b>Coréia: n (%)</b>	2 (25)	31 (37)	37 (34)	70 (35)	0,753
Isolada: n (%)	1 (50)	16 (52)	20 (54)	37 (53)	1,000
Associada: n (%)	1 (50)	15 (48)	17 (46)	33 (47)	-
<b>Eritema Marginado</b>		2	4	6	0,765
<b>Nódulos Subcutâneos</b>		3	1	4	0,420

\*Em 6 pacientes não foi possível determinar o número de articulações acometidas.

\*\*Em 8 pacientes o comprometimento foi monoarticular e em 10 não foi possível determinar o padrão articular.

nificantes quanto ao sexo, à raça ou ao número de surtos da FR nos 3 grupos.

Dentre as manifestações clínicas do surto agudo, a artrite foi o critério maior mais frequentemente encontrado, como já era esperado.<sup>7,10-12</sup>

Em relação ao número de articulações acometidas nossos dados chamam a atenção, pois a literatura mostra maior frequência do envolvimento poliarticular (≥ 5 articulações),<sup>7,8</sup> enquanto no presente estudo houve predomínio do oligoarticular. Acreditamos que este resultado possa estar relacionado a características da nossa população ou à questão da nomenclatura adotada na época da criação dos critérios de Jones. Os tipos de comprometimento migratório e oligoarticular foram os mais frequentes. Não observamos monoartrite no grupo 1 como relatado por Chockalingam et al em 20% dos seus casos.<sup>11</sup> Em relação à duração da artrite, observamos quadros que se estenderam por mais de 6 semanas em 9% das crianças, sem dife-

rença estatística entre os grupos. Este achado chama a atenção pois nestes pacientes a artrite seria classificada como crônica e não aguda, o que, no entanto, não afasta o diagnóstico. Apesar de não ter havido diferença significativa, observamos uma tendência dos casos de maior duração da artrite ocorrerem em crianças com idades ≥ a 10 anos.

Ao contrário do que relataram alguns autores sobre a maior frequência de cardite nas crianças mais novas, nós não encontramos diferença estatística entre os grupos.<sup>6,7</sup> Entretanto, gostaríamos de ressaltar que a frequência absoluta foi menor nos mais jovens. A cardite ocorreu em 2 pacientes do grupo de 2 a 4 anos, sendo num caso subclínica e noutro um quadro mais grave, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva e necessitando de diurético e digitálico. Na literatura alguns trabalhos mostram maior incidência ou gravidade da cardite em crianças mais novas em relação às mais velhas, enquanto outros não referem estas dife-

renças.<sup>7,8,10,12</sup> É possível que estas divergências estejam relacionadas à população estudada ou a características metodológicas dos estudos e não a características da FR. Embora em nossa amostra 50% dos pacientes do grupo 1 (< 5 anos) tenham apresentado maior gravidade do comprometimento cardíaco, não podemos valorizar isoladamente este dado em virtude do pequeno número de casos com este envolvimento.

Quanto à coréia de Sydenham, embora sua frequência não tenha sido estatisticamente diferente nos 3 grupos, observamos que em números absolutos foi menor nos pacientes do grupo 1, o que pode estar de acordo com alguns autores que observaram menor frequência desta manifestação em crianças mais jovens.<sup>7,10,12</sup>

Não houve casos de eritema marginado nem de nódulos subcutâneos nos pacientes com menos de 5 anos de idade, fato também descrito na literatura.<sup>7,8</sup> Apenas Tani *et al* descreveram o eritema marginado como manifestação comum nesta faixa etária justificando este achado pelo fato destes pacientes serem mais minuciosamente examinados.<sup>10</sup>

Em relação aos exames laboratoriais, além da hemoglobina, não encontramos nenhum parâmetro que se diferenciasse entre os grupos.

Em resumo, embora menos freqüente, a FR pode ocorrer em crianças menores de 5 anos de idade. De modo geral estas crianças apresentam características clínicas semelhantes às dos pacientes com mais de 5 anos, com tendência para a menor duração do quadro articular e das freqüências da cardite e da coréia de Sydenham. O número reduzido de pacientes com menos de 5 anos de idade, deste e dos outros estudos da literatura, dificulta a interpretação dos resultados, porém a maioria sinaliza para pequenas e não significativas diferenças entre eles.

#### Endereço para correspondência

Maria Teresa Ramos Ascensão Terreri  
Rua Loefgreen, 2.381 – Apto. 141  
São Paulo (SP) – Brasil – CEP 04040-004  
Tel/Fax: (+55 11) 5579-1590  
E-mail: teterreri@terra.com.br

#### Referências

- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366:155-168.
- Gibofsky A, Kerwar S, Zabriskie JB. Rheumatic fever. The relationship between host, microbe and genetics. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:237-259.
- Caldas AM, Terreri MTR, Moisés VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilário MO. The case for utilizing strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007;17:42-47.
- Amigo MC, Martinez-Lavin M, Reyes PA. Acute rheumatic fever. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:333-350.
- Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;91:1019-1022.
- Abdin ZH, Eissa A. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children below the age of 5 years in the tropics. *Ann Rheum Dis* 1965;24:389-391.
- Rosenthal A, Czoniczer G, Massell BF. Rheumatic fever under 3 years of age. *Pediatrics* 1968;41:612-619.
- Vásquez-Antona C, Calderón-Colmenero J, Attie F et al. Cardiopatia reumática em niños menores de 6 años. *Arch Inst Cardiol Méx* 1991;61:143-147.
- Zaman MM, Rouf MA, Haque et al. Does rheumatic fever occur usually between the ages of 5 and 15 years? *Int J Cardiol* 1998;66:17-21.
- Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-1068.
- Chockalingam A, Prabhakar D, Dorairajan S et al. Rheumatic heart disease occurrence, patterns and clinical correlates in children aged less than five years. *J Heart Valve Dis* 2004;13:11-14.
- Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu FS. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004;114: 329.
- Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease of the concil on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 Update. *JAMA* 1992;268: 2069-2073.
- Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, Khuffash F, Yusuf AR. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: a prospective 12 year follow-up report. *J Clin Epidemiol* 1992;45:871-875.
- Hilário MO, Terreri MT. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:481-494.
- Borges F, Barbosa ML, Borges RB et al. Clinical and demographic characteristics of 99 episodes of rheumatic fever in Acre, the Brazilian Amazon. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:111-114.
- Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112: 91-98.

## ISOKINETIC STRENGTH MEASUREMENTS IN EARLY KNEE OSTEOARTHRITIS

Demirhan Dıraçođlu,\* Akın Bařkent,\* İker Yađcı,\*\*  
Levent Özçakar,\*\*\* Resa Aydın\*

### Abstract

**Objectives:** One of the most important reasons for locomotor dysfunction and disability in patients with knee osteoarthritis (OA) is muscle weakness in the lower extremity. The aim of this study was to compare the isokinetic knee muscle strength of patients with early knee OA with those of healthy people.

**Patients and Methods:** Fifty-one patients with bilateral knee osteoarthritis who were radiologically graded as stage I or II and forty-three healthy subjects were enrolled. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index and 100 mm VAS were used to assess patients with knee OA. Manual muscle strength testing for quadriceps muscle and circumference measurements 10 cm above the midpatellar line were performed. Bilateral isokinetic (concentric/concentric) knee flexion and extension with the protocol of 60 degrees/sec (four repetitions), 180 degrees/sec (four repetitions) and 240 degrees/sec (20 repetitions) were performed.

**Results:** Regarding manual muscle testing of knee OA group, quadriceps muscle strength in six knees were 4/5 and in 96 knees were 5/5; whereas in the control group only two knees had 4/5 and the rest 84 knees had 5/5 muscle strengths ( $p=0.22$ ). Thigh circumference measurements were statistically similar in this regard (all  $p$  values  $> 0.05$ ). In all velocities knee flexor and extensor isokinetic muscle strength values were found to be significantly lower

in patients with knee OA compared to healthy subjects ( $p<0.05$ ). Patients with stage I OA had greater muscle strength than those of stage II ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Whether being a cause or a consequence of knee OA, muscle strength loss which cannot be detected during clinical examination appears to be present during isokinetic measurements.

**Keywords:** Osteoarthritis; Knee; Muscle strength; Isokinetic testing.

### Introduction

Osteoarthritis (OA) is the most commonly seen joint disease throughout the world.<sup>1</sup> The knee joint is often involved and locomotor dysfunction and disability in these patients ensue due to muscle weakness of the lower extremity.<sup>2</sup>

Stability of the knee joint is achieved through two ways, first of which is the active neuromuscular control provided by muscle strength and proprioceptive sense. The second is the passive resistance formed by surrounding ligaments and joint capsule. Any problem arising from these factors may disturb the stability of the joint, thereby rendering it susceptible to degenerative processes.<sup>3</sup> Previously, isokinetic muscle strength of the knee muscles has been shown to decrease significantly in elderly patients with chronic knee OA.<sup>4-9</sup> However, it is still controversial whether muscular weakness is also present in early stages of OA.

### Objectives

The aim of this study was to compare the manual and isokinetic knee muscle strength of patients with early knee OA with those of subjects without clinical or radiological evidence of knee OA.

\*Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

\*\*Marmara University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

\*\*\*Gülhane Military Medical Academy Haydarpařa Training Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

\*\*\*\*Hacettepe University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

## Patients and Methods

Fifty-one female subjects who were diagnosed with bilateral knee osteoarthritis according to *American College of Rheumatology* (ACR) criteria<sup>10</sup> and whose X-rays were graded as stage I or II according to Kellgren & Lawrence Scale<sup>11</sup> were enrolled. Forty-three female subjects without clinical or radiological evidence of knee OA who volunteered to participate were also recruited (from hospital staff and their relatives) as a control group. Patients were excluded if they had any of the following: active synovitis, arthroscopic/surgical intervention or intraarticular injection within the last six months, any pathology (e.g. lumbar nerve root compression, polyneuropathy, myopathy) that would cause muscle weakness and inability to perform isokinetic testing.

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (5-point Likert 3.0) questionnaire which had been validated in our language<sup>12</sup> was performed and pain levels were measured with 100 mm VAS in patients with knee OA. Manual muscle strength testing for quadriceps muscle (Lovett scale; 0-5)<sup>13</sup> and circumference measurements 10 cm above the midpatellar line were performed by the same physician at baseline. Informed consent was taken before subjects agreed to participate.

### Isokinetic testing

In both groups, isokinetic quadriceps/hamstring strengths were measured by using the Biodex System 3-Pro (*Biodex Medical Systems, Inc, New York, USA*) dynamometer with the knee attachment. Orientation of the dynamometer was kept at 0°, tilt at 0°, seat orientation at 0°. The patients were seated and secured to the apparatus with chest and thigh straps. The attachments of the dynamometer were adjusted so that the centre of motion of the lever arm was aligned as accurately as possible with the slightly changing flexion-extension axis of the joint. The resistance pad was placed on the distal tibia. The range of motion of the knee joint was kept at 0-90°. Bilateral isokinetic (concentric/concentric) knee flexion and extension with the protocol of 60 degrees/sec (four repetitions), 180 degrees/sec (four repetitions) and 240 degrees/sec (20 repetitions) were performed. Enough resting was provided between the sessions and vocal encouragement was standardized.

### Statistical Analysis

SPSS 13.0 software was utilized for statistical as-

essment. Student's t test was used for comparison of the mean values regarding isokinetic test results and Mann Whitney U test was used to compare isokinetic test results between different radiological stages. Chi-square test was used for comparison of manual muscle test results. Pearson coefficients were used for correlation analysis. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

Demographic and clinical features of the subjects are summarized in Table I. The two groups were found to be statistically indifferent with regard to age and BMI values ( $p=0.11$  and  $p=0.32$ , respectively).

Thigh circumference measurements were  $47.41 \pm 4.57$  (right) and  $47.44 \pm 4.47$  (left) in the OA group, and  $49.20 \pm 4.84$  (right) and  $48.86 \pm 4.85$  (left) in the control group. The groups were found to be statistically similar in this regard (all  $p$  values  $> 0.05$ ). Regarding manual muscle testing of knee OA group, quadriceps muscle strength in six knees were 4/5 and in 96 knees were 5/5; whereas in the control group only two knees had 4/5 and the rest 84 knees had 5/5 muscle strengths ( $p=0.22$ ).

Table II lists isokinetic muscle strength values of

**Table I. Demographic and clinical features of the subjects**

	Osteoarthritis (n=51)	Control (n=43)
Age	55.6±9.7	52.4±9.6
Sex	Female	Female
Body Mass Index	23.7±5.3	28.6±4.8
WOMAC		
Pain	5.9±0.92	–
Stiffness	5.1±1.3	–
Physical function	6.2±0.7	–
Total	17.2±2.4	–
VAS activity (100 mm)	58.8±9.9	–
K-L radiologic stage		
Stage I	18	–
Stage II	33	–
Dominant leg		
Right	49	40
Left	2	3

VAS: Visual Analogue Scale, K-L: Kellgren-Lawrence

**Table II.** Isokinetic strength measurements of the subjects

	<b>Osteoarthritis (n=102) mean±SD peak torque/body weight (N-m)/kg</b>	<b>Control (n=86) mean ±SD peak torque/body weight (N-m)/kg</b>	<b>P</b>
60°/s Ext	114.13±39.76	142.85±29.98	<0.001
60°/s Flex	49.48±18.01	69.91±19.66	<0.001
180°/s Ext	80.91±23.13	100.67±20.57	<0.001
180°/s Flex	50.29±13.01	59.50±17.25	<0.001
240°/s Ext	77.05±20.73	87.41±19.50	0.01
240°/s Flex	50.69±16.86	61.68±17.82	<0.001

Ext: Extension, Flex: Flexion

both groups. In all velocities knee flexor and extensor isokinetic muscle strength values were found to be significantly lower in patients with knee OA compared to healthy subjects. When the right and left knee strengths were compared separately, the two groups were again found to be statistically different (Figures 1 and 2).

Isokinetic strength measurements regarding stage I and II (knees) are given in Table III. Patients with stage I had greater knee muscle strength when compared with stage II. There were negative correlations between isokinetic strength values and WOMAC-pain and VAS scores but the correlations were only significant for measurements at 60°/s velocity, both during extension (p values being 0.04 and 0.03 respectively) and flexion (p values being

0.02 and 0.01 respectively).

## Discussion

In this study, manual and isokinetic knee muscle strength testing of female subjects with early OA were compared with other females without any evidence of knee OA. Although manual muscle testing were similar between the groups, patients with OA were found to have significantly lower flexor and extensor isokinetic knee strength. Further, stage I patients had greater muscle strength when compared with stage II

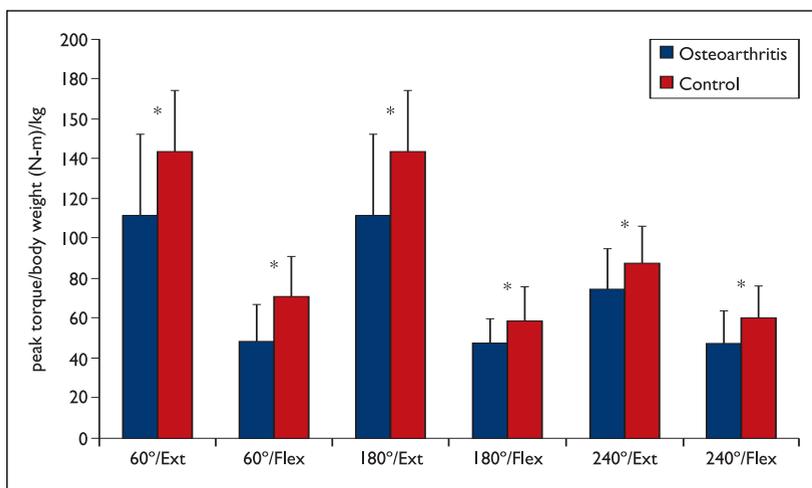
patients.

Regarding OA, a close association was established between dynamic isokinetic muscle strength measurements and the progression level of disease and clinical signs.<sup>14</sup> It is known that isokinetic muscle strength measurements in patients with knee OA is a validated and reliable method in a repeatable manner.<sup>15,16</sup> Many deficits rarely detectable through manual muscle measurement can be revealed using isokinetic measurement.

There might be many reasons for muscle weakness in knee OA. Young et al<sup>17</sup> reported that “arthrogenic muscle inhibition” of quadriceps muscles in patients with knee OA might lead to weakness. This term refers to inhibition of motor neurons due to afferent signals from affected joint or periarticular

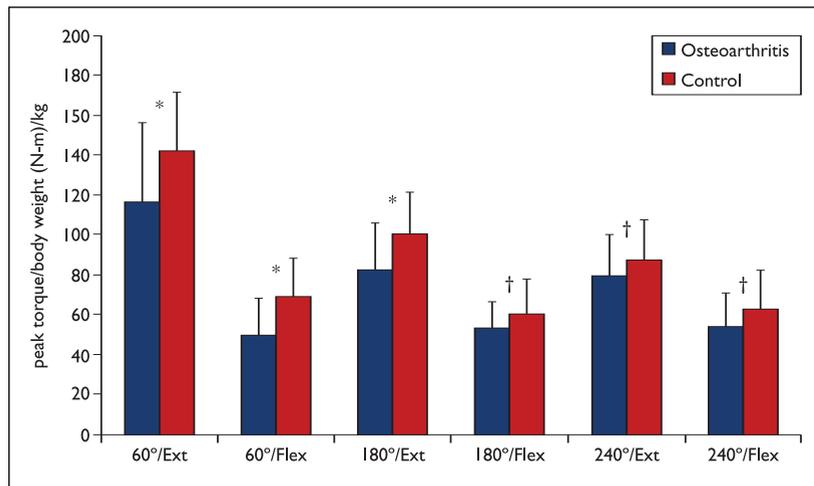
tissues, i.e. inhibition of muscular contraction. This reflex inhibition may also be detected following joint surgery<sup>18</sup> or with joint effusions.<sup>19</sup> It has been recently shown that in early OA muscle weakness was related with changes in motor unit physiology.<sup>20</sup>

Impaired neuromuscular control, decreased muscle strength and muscle atrophy are related to less muscle use due to pain and dysfunction consequent to the degenerative process. On the other hand, Slemenda et al<sup>5</sup> found significantly lower isokinetic muscle strength in 462 pati-



**Figure 1.** Comparative isokinetic muscle strength measurements of the right extremity (OA vs healthy).

Ext: Extension; Flex: Flexion; (\*: p<0,001)



**Figure 2.** Comparative isokinetic muscle strength measurements of the left extremity (OA vs healthy).

Ext: Extension; Flex: Flexion; (\*:  $p < 0,001$ ; †:  $p < 0,05$ )

**Table III.** Isokinetic strength measurements of the subjects

	Stage I (n=36) mean±SD peak torque (N-m)	Stage II (n=66) mean ±SD peak torque (N-m)	P
60°/s Ext	103.0±25.7	70.3±18.4	<0.001
60°/s Flex	44.8±12.8	30.6±8.6	<0.001
180°/s Ext	70.1±15.0	51.7±9.0	<0.001
180°/s Flex	39.4±10.0	35.0±8.9	0.02
240°/s Ext	64.3±12.5	50.5±9.1	<0.001
240°/s Flex	42.9±11.0	33.0±9.0	<0.001

Ext: Extension, Flex: Flexion

ents without knee pain or muscular atrophy though having radiological signs of knee OA. Accordingly, they suggested that quadriceps weakness was the primary risk factor for the progression of joint damage, disability and pain. Similarly, our study also showed that while people with early stage knee OA had isokinetic muscle strength loss, they had no significant change in their muscle mass.

Most important factors impairing the function of periarticular muscles in degenerative processes are advanced age, increased fatigue, delayed muscle reaction time, previous minor trauma, abnormal articular sensory input, impaired neuromuscular protective reflexes, and abnormal loads on

the joint due to deterioration of shock absorption during walking.<sup>9</sup> There is a complex relationship between disability and cartilage degeneration, and sensorimotor dysfunction originating from muscles around the joint.

The increase of load on the joint accelerates the progression of knee OA, especially in medial compartment.<sup>21</sup> van der Esch et al have shown that isokinetic muscular weakness had more influences on the limitation of functional ability in knee OA patients with poorer proprioception.<sup>6</sup> Their isokinetic testing protocol

comprised only 60°/sec measurements; in our study, we have measured at three velocities and found that both in low and high speeds the muscle strength loss was significant. Brandt et al detected that people with knee pain but without radiological signs of OA, had more weakness in quadriceps and hamstring muscles when compared to subjects with pain and radiological signs.<sup>8</sup> In clinical practice, severity of the disease is frequently assessed according to the radiological signs. Nonetheless, mainly in knee OA, the correlation between radiological scores, clinical findings and pain is poor.<sup>22</sup> In our study, although being in the early stage, we

have observed muscle weakness in the OA group. However, since the muscle strengths of Stage 1 patients were greater than Stage 2 patients; we may not definitely propose that muscle weakness is a primary factor that has an adverse effect in the disease process.

On the other hand, concerning the negative correlations between pain scores and muscle strength, it would rather be wise to relate these results to some technical features of isokinetic testing. Yet, the correlations were statistically significant only at the velocity of 60°/s and values regarding flexion measurements were more significant than those of extension. During isokinetic testing, a patient may exert less force when it is painful. Considering the

fact that knee flexion is generally more painful than extension and these patients need to apply greater forces during isokinetic measurements at low velocities, our findings seem to be reasonable.

One possible drawback of our study would be related with the difficulties of isokinetic testing. While providing accurate and objective data concerning muscle weakness, isokinetic devices may not be available at every clinic. The required time and manpower further challenge the routine use of this method. Regarding some confounding factors for isokinetic measurements, the absence of pain and stiffness measurements (WOMAC and pain VAS) in control subjects could be another limitation of our study.

To summarize, in the light of our results, we may conclude that muscle strength loss which cannot be detected during clinical examination appears to be present in female subjects with early stage knee OA; moreover, isokinetic measurements seem to uncover such muscle weakness. It should be therefore emphasized that knee strengthening exercises should be given to patients as soon as they are diagnosed to have knee OA. Further studies concerning the effect of exercise therapy on strength measurements are warranted.

#### Correspondence to

Demirhan Dıraçoğlu  
I.U. Istanbul Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı  
34093, Istanbul/Turkey  
Fax: +90 212 4142000  
E-mail: demirhan1@yahoo.com

#### References

- Cooper C. Osteoarthritis and Related disorders, epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology Second Ed*, Philadelphia: Mosby;1998:8-2.1.
- Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:283-298.
- Schipplein OD, Andriacchi TP. Interaction between active and passive knee stabilizers during level walking. *J Orthop Res* 1991;9:113-119.
- Messier SP, Glasser JL, Ettinger WH Jr et al. Declines in strength and balance in older adults with chronic knee pain: a 30-month longitudinal, observational study. *Arthritis Rheum* 2002;47:141-148.
- Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997;127:97-104.
- van der Esch M, Steultjens M, Harlaar J et al. Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007;57:787-793.
- Gür H, Cakin N. Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1534-1541.
- Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C et al. A comparison of lower extremity muscle strength, obesity, and depression scores in elderly subjects with knee pain with and without radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1937-1946.
- Hurley MV. Muscle dysfunction and effective rehabilitation of knee osteoarthritis: what we know and what we need to find out. *Arthritis Rheum* 2003;49:444-452.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee, Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Tüzün EH, Eker L, Aytar A et al. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:28-33.
- Lovett RW, Martin EG. Certain aspects of infantile paralysis with a description of a method of muscle testing. *JAMA* 1916;66:729-733.
- Hurwitz D, Ryals A, Case J et al. The knee adduction moment during gait in subjects with knee osteoarthritis is more closely correlated with static alignment than radiographic disease severity, toe out angle and pain. *J Orthop Res* 2002;20:101-108.
- Carpenter MR, Carpenter RL, Peel J et al. The reliability of isokinetic and isometric leg strength measures among individuals with symptoms of mild osteoarthritis. *J Sports Med Phys Fitness* 2006;46:585-589.
- McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. The reliability of isometric strength and fatigue measures in patients with knee osteoarthritis. *Man Ther* 2008;13:159-164.
- Young A. Current issues in arthrogenous inhibition. *Ann Rheum Dis* 1993;52:829-834.
- Stokes M, Young A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clin Sci* 1984;67:7-14.

19. Spencer JD, Hayes KC, Alexander IJ. Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man. Arch Phys Med Rehabil 1984;65:171-177.
20. Ling SM, Conwit RA, Talbot L et al. Electromyographic patterns suggest changes in motor unit physiology associated with early osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:1134-1140.
21. Miyazaki T, Wada M, Kawahara H et al. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:617-622.
22. Claessens AA, Schouten JS, van den Ouweland FA et al. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? Ann Rheum Dis 1990;49:771-774.
- 

## **4th International Conference on NeuroEndocrine Immunology in Rheumatic Diseases Translation from Basics to Clinics**

**Génova, Itália  
8-10 de Maio de 2009**

---

## **II Forum de Espondilartropatias**

**Aveiro, Portugal  
9 de Maio de 2009**

---

## **Artrite Reumatóide: Um Paradigma para Novas Estratégias**

**Lisboa, Portugal  
15 de Maio de 2009**

---

## RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS PARA UTILIZAÇÃO DE METOTREXATO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMÁTICAS

Helena Canhão,<sup>\*\*</sup> Maria José Santos,<sup>\*\*\*</sup> Lúcia Costa,<sup>\*\*\*</sup> Mónica Bogas,<sup>\*\*\*</sup>  
Ana Filipa Mourão,<sup>\*\*\*\*</sup> Pedro Machado,<sup>\*\*\*\*</sup> João Eurico Fonseca,<sup>\*\*</sup> José António Pereira Silva,<sup>\*\*\*\*</sup>  
Ana Cordeiro, Ana Maria Rodrigues, Ana Sofia Ribeiro, António Vilar Almeida, Augusto Faustino,  
Catarina Resende, Cátia Duarte, Cristina Catita, Dina Medeiros, Fátima Godinho, Fernando Alverenga Santos,  
Fernando Pimentel Santos, Filipe Brandão, Graça Sequeira Munoz, Herberto Jesus, Jaime Branco, João Ramos,  
Jorge Garcia, Jorge Silva, José Alberto P. Silva, José António Costa, José António Melo Gomes, José Vaz Patto,  
Luís Inês, Margarida Coutinho, Margarida Cruz, Maria da Conceição Silva, Maria José Correia, Mário Bexiga,  
Maura Couto, Miguel Bernardes, Miguel Sousa, Patricia Nero, Patricia Pinto, Paula Araújo, Rui André Santos,  
Rui Leitão Silva, Sandra Falcão, Sandra Garcês, Teresa Bravo, Viviana Tavares, Walter Castelão

### Resumo

**Objectivos:** Elaborar recomendações nacionais, baseadas na evidência, para a utilização na prática clínica do metotrexato (MTX) na terapêutica das doenças reumáticas.

**Métodos:** O projecto nacional estava integrado na iniciativa multinacional 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) 2007-2008 que envolveu 751 reumatologistas de 17 países. Neste contexto foram seleccionadas, através de discussão e votação pelo método *Delphi*, 10 questões consideradas relevantes para o uso do MTX na prática clínica e o grupo português formulou 3 questões adicionais. Foi efectuada uma pesquisa sistematizada da literatura na *Medline, Embase, Cochrane Library* e nos resumos dos congressos EULAR e ACR 2005-2007. Os artigos seleccionados para cada questão foram revistos de forma detalhada e a evidência atribuída de acordo com a classificação *Oxford Levels of Evidence*. Cada

país participante promoveu reuniões com peritos locais para elaboração de recomendações nacionais. Em Portugal, a reunião teve lugar em Óbidos a 15 e 16 de Fevereiro de 2008. Participaram 50 reumatologistas portugueses e, após sessões para apresentação da revisão sistematizada da literatura, discussão em grupos de trabalho e votação pelo método *Delphi*, foram elaboradas as recomendações nacionais. Foi também avaliado o nível de concordância e o potencial impacto das recomendações na prática clínica.

**Resultados:** As 13 recomendações nacionais para o uso do MTX nas doenças reumáticas (incidindo maioritariamente na artrite reumatóide (AR)) abordam: avaliação pré-terapêutica, dose óptima e via de administração, uso do ácido fólico, monitorização de efeitos secundários, atitude perante hepatotoxicidade, segurança a longo prazo, mono *versus* terapêutica combinada, atitude no período peri-operatório, durante infecções intercorrentes, antes/durante a gravidez e após obtenção da remissão clínica da AR, rastreio e tratamento da tuberculose e papel do MTX como poupador de corticosteróides nas doenças reumáticas.

**Conclusão:** Apresentamos as recomendações nacionais para a utilização do MTX na terapêutica das doenças reumáticas com aplicação na prática clínica, baseadas na evidência e integrando a experiência dos reumatologistas portugueses. As recomendações portuguesas apresentam algumas diferenças e especificidades quando comparadas com

\*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa;

\*\*Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa;

\*\*\*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada;

\*\*\*\*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Alto Minho, Ponte de Lima

\*\*\*\*\*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, Lisboa

\*\*\*\*\*Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra

as internacionais recentemente publicadas e elaboradas no âmbito da mesma iniciativa.

**Palavras-Chave:** Metotrexato; Artrite Reumatóide; Doenças Reumáticas; Recomendações; Portugal.

## Abstract

**Objectives:** To develop Portuguese evidence-based recommendations for the use of methotrexate (MTX) in daily clinical practice in rheumatic disorders.

**Methods:** The Portuguese project was integrated in the multinational 3E Initiative (Evidence, Expertise, Exchange) 2007-2008 where a total of 751 rheumatologists from 17 countries have participated. Ten clinical questions concerning the use of MTX in rheumatic diseases were formulated and the Portuguese group added three more questions. A systematic literature search in Medline, Embase, Cochrane Library and 2005-2007 ACR/EULAR meeting abstracts was conducted. Selected articles were systematically reviewed and the evidence was appraised according to the Oxford Levels of Evidence. In Portugal, a national meeting was held in Obidos on February 15<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup>, 2008, involving 50 rheumatologists who discussed and voted by Dephi method the recommendations. Finally, the agreement among the rheumatologists and the potential impact on their clinical practice was assessed.

**Results:** Thirteen national key recommendations on the use of MTX were formulated: work-up before starting MTX, optimal dosage and route of administration, use of folic acid, monitoring, management of hepatotoxicity, long-term safety, mono versus combination therapy, management in the peri-operative period, during infections, before/during pregnancy and after clinical remission, screening and treatment of tuberculosis and the role of MTX as a steroid-sparing agent in rheumatic diseases.

**Discussion:** The Portuguese recommendations for the use of MTX in daily clinical practice were developed, which are evidence-based and supported by a panel of 50 rheumatologists, enhancing their validity and practical use. This project was integrated in a multinational initiative that led to the recent publication of ten multinational recommendations which differ from ours in some specific aspects.

**Keywords:** Methotrexate; Rheumatoid Arthritis; Rheumatic Diseases; Guidelines; Portugal.

## Introdução

O metotrexato (MTX) é o fármaco modificador de doença (DMARD – *disease modifying anti-rheumatic drug*) de primeira escolha e o mais frequentemente utilizado na terapêutica da artrite reumatóide (AR). É também muito prescrito no tratamento de outras doenças reumáticas sistémicas.<sup>1,2</sup> Apesar do seu uso generalizado e de mais de duas décadas de experiência na prática clínica da Reumatologia, observa-se uma grande variabilidade na prescrição do MTX entre reumatologistas, incluindo por exemplo dose, suplementação com ácido fólico e monitorização da terapêutica.<sup>3,4</sup> Outros aspectos ainda, como a utilização mais adequada do MTX nalgumas situações clínicas específicas, tais como no período peri-operatório e na gravidez, estão mal documentados e não são abordados nas recomendações existentes.<sup>5</sup>

A iniciativa 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) em Reumatologia consiste num projecto multinacional que tem como objectivo promover a medicina baseada na evidência formulando recomendações detalhadas dirigidas para problemas clínicos.<sup>6</sup> Ao contrário das Recomendações que são desenvolvidas por um pequeno painel de especialistas, o projecto 3E envolve um vasto grupo internacional de reumatologistas clínicos. Esta iniciativa pretende ainda promover a epidemiologia aplicada, divulgando e aplicando uma metodologia de investigação através da revisão sistematizada da literatura.<sup>7</sup>

O objectivo da iniciativa 3E de 2007-2008 foi elaborar recomendações práticas para a utilização do MTX no tratamento das doenças reumáticas, integrando a evidência gerada pela revisão sistematizada da literatura com a opinião de um largo painel de peritos internacionais. As 10 recomendações que resultaram do trabalho multinacional foram publicadas recentemente.<sup>8</sup> Mas o mesmo trabalho foi efectuado localmente e além das 10 questões que serviram de base a essas recomendações, o grupo português considerou pertinente, no contexto nacional, colocar 3 questões adicionais.<sup>9</sup> Neste trabalho apresentamos as 13 recomendações que resultaram das reuniões de consenso entre os reumatologistas portugueses. As 10 primeiras são semelhantes às internacionais, ainda que contenham aspectos específicos considerados relevantes no âmbito português, as 3 últimas são estritamente nacionais.

## Material e Métodos

A iniciativa multinacional 3E 2007-2008 foi coordenada por Maxime Dougados com o apoio de 3 orientadores (Désirée van der Heijde, Claire Bombardier e Loreto Carmona) e 6 internos de Reumatologia que efectuaram a pesquisa bibliográfica das 10 questões internacionais.<sup>8</sup> No total, participaram activamente no projecto 751 reumatologistas de 17 países.

Na primeira reunião multinacional em Março de 2007, onde se reuniram 87 reumatologistas dos 17 países, cada país propôs 10 questões, que depois foram analisadas e votadas pelo método *Delphi*, tendo sido por fim seleccionadas as 10 questões clínicas consideradas mais relevantes. Na AR, os aspectos incluídos foram: avaliação pré-terapêutica, dose óptima e via de administração, uso de ácido fólico, monitorização, hepatotoxicidade (também para a artrite psoriática (AP)), segurança a longo prazo (superior a 2 anos), monoterapia *versus* terapêutica combinada, utilização no período peri-operatório, atitude antes/durante a gravidez e uso do MTX como agente poupador de corticosteróides noutras doenças reumáticas sistémicas. As 3 questões portuguesas adicionais abordaram o manejo do MTX após remissão clínica da AR, a terapêutica com MTX em situações infecciosas intercorrentes e o rastreio e tratamento da tuberculose em doentes medicados com MTX. Portugal foi representado por 5 reumatologistas (HC, MJS, LC, JEF, JAPS). A revisão sistemática da literatura das questões nacionais foi efectuada por 3 internos (MB, AFM e PM).

Os internos internacionais e nacionais efectuaram a revisão sistematizada da literatura, seguindo as recomendações actualizadas da *Cochrane Collaboration*.<sup>7</sup> Cada uma das questões clínicas sofreu *rephrasing* de acordo com o método PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). A população foi definida como adultos com AR, AP ou outra doença reumática; as intervenções, comparações e resultados foram definidos de acordo com cada questão.<sup>10</sup> As estratégias de pesquisa e busca foram desenvolvidas, quer internacionalmente, quer localmente, em colaboração com bibliotecários experientes e incluíram termos para MTX, AR e palavras-chave específicas, sem restrição de língua. Posteriormente foram pesquisados sistematicamente *abstracts* de artigos na *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library* publicados até Setembro de 2007 e resumos dos congressos EULAR e ACR de

2005 a 2007. Algumas referências adicionais foram obtidas por pesquisa manual.

A selecção dos artigos foi efectuada aplicando os critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos para cada uma das questões e a sua qualidade metodológica foi classificada de acordo com os Níveis de Evidência do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>11</sup>

Para cada questão, foram extraídos os dados relevantes e foram aplicados os testes estatísticos adequados, incluindo *effect size* (ES), *hazard ratios* (HR) e taxas de mortalidade standardizadas (SMR) com intervalos de confiança (CI) de 95%. Quando possível efectuaram-se meta-análises aplicando o *RevMan* 4.2.10 e calculando *odds ratios* (OR) com efeitos fixos e o risco relativo (RR) com um modelo de efeitos aleatorizado.

Após recolha da informação da literatura, foram organizadas, em cada país, reuniões para apresentação dos dados, sessões de discussão com pequenos grupos, elaboração das recomendações e, finalmente, votação pelo método *Delphi* da versão final das recomendações nacionais. A reunião portuguesa decorreu a 15 e 16 de Fevereiro de 2008 em Óbidos e participaram 50 reumatologistas nacionais.

Internacionalmente, decorreu em Março de 2008 a última reunião dos comités nacionais com a participação de 94 reumatologistas dos 17 países participantes. O objectivo foi avaliar, trabalhar e fundir as recomendações nacionais, votar através do método *Delphi* e obter a versão final das 10 recomendações internacionais, a qual foi recentemente publicada.<sup>8</sup>

Nesta reunião e na reunião de Óbidos de elaboração, respectivamente, da versão final das 10 recomendações internacionais e das 13 recomendações nacionais, foram determinados o grau da recomendação de acordo com a escala *Oxford Levels of Evidence* e ainda o «Nível de concordância» de acordo com uma escala visual analógica (1=discordo em absoluto até 10=concordo totalmente).<sup>12</sup> O potencial impacto das recomendações na prática clínica dos participantes foi também avaliado numa escala de 1 a 10 e expressa em percentagem.

As recomendações portuguesas foram apresentadas por LC numa mesa redonda do Congresso Português de Reumatologia, em Abril de 2008 e divulgadas através de um *booklet* distribuído conjuntamente com o terceiro número de 2008 da Acta Reumatológica Portuguesa.

Neste artigo publicam-se as 13 recomendações

nacionais para a utilização do MTX no tratamento de doenças reumáticas.

## Resultados

Foram identificadas um total de 18.841 referências bibliográficas. Após selecção, pelo título ou pelo resumo, foram revistos de forma sistematizada 317 artigos (Tabela I).

As 13 recomendações nacionais estão listadas na Tabela II, com o nível de evidência e o grau de recomendação respectivo. O nível médio de concordância entre os reumatologistas portugueses foi de 7,7 (5,9 a 8,6). A avaliação do impacto potencial das recomendações na modificação da prática clínica é apresentada na Figura 1.

### Questão 1: Antes de iniciar a terapêutica com MTX, qual o protocolo a aplicar (comorbilidades, avaliação social, dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos) de modo a obter uma caracterização basal e a excluir eventuais contra-indicações para a utilização do MTX?

*Recomendação 1: Antes do início do MTX deve ser pedido hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, albumina, clearance da creatinina, diagnóstico imunológico*

**Tabela I. Resultados da pesquisa sistematizada da literatura para cada recomendação**

Recomendação (Número e tema)	Referências detectadas na pesquisa sistematizada da literatura (n)	Artigos incluídos na revisão sistematizada da literatura (n)
1. Avaliação pré-MTX	1.214	52
2. Dose e via admin.	1.748	50
3. Ácido fólico	334	9
4. Monitorização	857	23
5. Hepatotoxicidade	426	46
6. Segurança longo prazo	2.449	88
7. Mono vs associação	6.958	20
8. Poupador corticóides	527	6
9. Peri-operatório	303	4
10. Gravidez	2.163	6
11. Remissão	791	1
12. Infecções	825	11
13. Tuberculose	246	1
Total	18.841	317

*da gravidez (DIG), serologia para vírus da hepatite B, serologia para vírus da hepatite C, serologia para vírus da imunodeficiência humana e Radiografia do tórax.*

*Deverá ser investigada a presença de insuficiência renal crónica clinicamente significativa, doença hepática crónica, fibrose pulmonar, doença hematológica clinicamente significativa, infecção activa, neoplasia sob terapêutica, consumo de álcool superior a uma unidade por dia e incapacidade do doente para compreender os efeitos secundários da terapêutica.*

A evidência que apoiou a elaboração desta recomendação foi extrapolada de dados sobre factores de risco associados a toxicidade grave com MTX. Estes dados sugerem que *clearance* de creatinina inferior a 79 ml/min aumenta a toxicidade (pulmonar) grave com o MTX e que a hipoalbuminemia está associada a trombocitopenia induzida pelo MTX e a toxicidade hepática e pulmonar.<sup>15-17</sup> Por outro lado, alterações radiológicas pulmonares, mas não nos testes de função respiratória, são preditivas do desenvolvimento de pneumonite induzida pelo MTX.<sup>18-20</sup> Outros subgrupos, que estão em risco de exacerbação de doença hepática com o MTX são doentes obesos, diabéticos e doentes com

hepatite alcoólica ou viral.<sup>21-25</sup> As evidências dos estudos observacionais foram combinadas com a opinião dos peritos e com as contra-indicações para o uso do MTX nos ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCTs) efectuados nos últimos 15 anos: doença renal significativa, doenças hepáticas, leucopenia inferior a  $3,0 \times 10^9/L$ , trombocitopenia inferior a  $100 \times 10^9/L$ , idade superior a 70 anos, neoplasias, gravidez ou contracepção inadequada, história de álcool ou toxicodependência, infecção aguda ou crónica e doença pulmonar. Nível de evidência da recomendação – 5. Grau da recomendação – D. Grau de concordância – 64%.

**Questão 2: Qual a melhor estratégia em relação à dose e via de administração do MTX em doentes com AR para otimizar uma rápida e precoce resposta clínica e radiológica, minimizando a toxicidade?**

*Recomendação 2: Recomenda-se ini-*

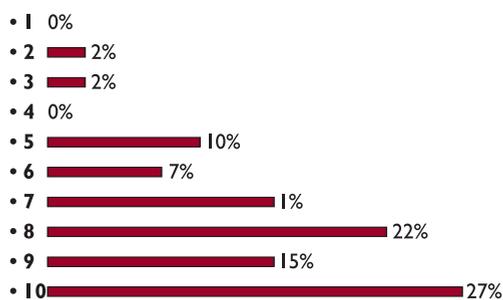
**Tabela II. Recomendações nacionais para a utilização de metotrexato na terapêutica de doenças reumáticas**

<b>Recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Grau da Recomendação</b>	<b>Concordância (0-10)</b>
1. Antes do início do metotrexato (MTX) deve ser pedido hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, albumina, <i>clearance</i> da creatinina, diagnóstico imunológico da gravidez (DIG), serologia para vírus da hepatite B, serologia para vírus da hepatite C, serologia para vírus da imunodeficiência humana e Radiografia do tórax. Deverá ser investigada a presença de insuficiência renal crónica clinicamente significativa, doença hepática crónica, fibrose pulmonar, doença hematológica clinicamente significativa, infecção activa, neoplasia sob terapêutica, consumo de álcool superior a uma unidade por dia e incapacidade do doente para compreender os efeitos secundários da terapêutica.	5	D	6,4
2. Recomenda-se iniciar o tratamento com dose oral de MTX igual ou superior a 10mg/semana e aumentar 5mg/mês, até 25mg, tendo em conta o peso corporal. Se ocorrer intolerância gastrointestinal (GI) mudar para via parentérica.	5	D	8,3
3. Recomenda-se a utilização do ácido fólico em dose semanal superior a 5mg (dose máxima de 35 mg/semana) em doentes com artrite reumatóide (AR) medicados com MTX, para redução da toxicidade GI e hepática. Não existem dados que permitam formular recomendação relativa ao intervalo entre as tomas de ácido fólico e MTX. O ácido fólico em baixas doses pode ser útil para redução da toxicidade GI e hepática, mas o seu uso em altas doses não é recomendado.	1b	A	5,9
4. Recomenda-se dosear mensalmente, nos primeiros 3 meses, transaminases, hemograma completo e creatinina sérica. A partir daí, cada 3-4 meses, se estável. A anamnese e o exame físico devem ser efectuados em cada visita.	5	D	7,6
5. O MTX deve ser suspenso transitariamente ou reduzida a dose quando em 3 determinações consecutivas mensais as transaminases permanecerem elevadas (superior a 2 vezes o limite superior do normal (LSN)). Devem ser excluídas outras causas de elevação de transaminases. O MTX pode ser reintroduzido após a normalização das transaminases. O MTX deve ser definitivamente interrompido se ocorrer um quadro de hepatite clínica após exclusão de outras causas ou quando as transaminases se mantêm persistentemente elevadas apesar da suspensão do MTX. Deve ser considerada a realização de biopsia hepática para diagnóstico etiológico da persistência da elevação das transaminases.	2a	B	7,7
6. A terapêutica a longo prazo com MTX parece ser segura do ponto de vista cardiovascular e infeccioso, apesar de necessidade de monitorização periódica e regular (sobretudo efeitos GI e hepáticos). Não há dados que permitam emitir recomendações ou alertas sobre a sua segurança relativamente a linfomas e neoplasias sólidas.	2b	B	8,6
7. Algumas associações de DMARDs são mais eficazes do que o MTX em monoterapia no tratamento da AR. A possibilidade de efeitos secundários poderá ser superior com as associações de DMARDs.	1b	A	7,5

*continua na página seguinte*

**Tabela II. Recomendações nacionais para a utilização de metotrexato na terapêutica de doenças reumáticas (continuação)**

Recomendação	Nível de Evidência	Grau da Recomendação	Concordância (0-10)
8. O MTX é eficaz como poupador de corticóides na arterite temporal de células gigantes, polimialgia reumática, lúpus eritematoso sistémico e dermatomiosite juvenil.	1b	A	8,3
9. Nos doentes com AR controlada e submetidos a cirurgia ortopédica, a dose de MTX pode ser mantida no período peri-operatório. A suspensão do MTX pode conduzir a uma exacerbação da AR. Face à inexistência de dados, não se faz recomendação para outro tipo de cirurgias.	2b	B	7,6
10. Recomenda-se a suspensão de MTX pelo menos 3 meses antes da concepção (homens e mulheres), durante a gravidez e o aleitamento. Caso ocorra gravidez em mulher exposta a MTX, há um possível aumento do risco de malformações.	5	D	7,3
11. Em doentes em remissão há pelo menos 1-2 anos, poder-se-á tentar a redução gradual para a dose mínima eficaz, mantendo vigilância clínica e radiológica. Não existem dados que suportem a suspensão do MTX em doentes em remissão clínica.	5	D	8
12. Em caso de infecção grave ou infecção oportunista deve-se suspender o MTX. Em caso de infecção da comunidade sem critérios de gravidade não há evidência que a suspensão do MTX seja vantajosa.	4	C	8,6
13. O rastreio da tuberculose (TB) em doentes medicados com MTX deve ser baseado na história clínica, Rx tórax e prova tuberculínica. O tratamento da TB deve ser efectuado de acordo com as recomendações para a população geral.	5	D	8,2

**Qual o impacto destas recomendações na modificação da sua prática clínica?****Figura 1.** Classificação do impacto das recomendações na modificação da prática clínica dos reumatologistas participantes (expressa em percentagem numa escala de 1 (sem importância) até 10 (extremamente importante)).

*ciar o tratamento com dose oral de MTX igual ou superior a 10mg/semana e aumentar 5mg/mês, até*

*25mg, tendo em conta o peso corporal. Se ocorrer intolerância gastrointestinal (GI) mudar para via parentérica.*

Três RCTs compararam directamente doses diferentes de MTX oral e demonstraram um efeito dose-dependente na eficácia e na toxicidade.<sup>26-28</sup>

Uma dose inicial de 25mg/semana *versus* 15mg/semana foi mais eficaz, mas com tendência para maior toxicidade GI.<sup>27</sup> Iniciar com doses de 12,5 a 20mg/semana, por oposição a iniciar a terapêutica com doses de 5 a 10mg/semana, resultou em maior eficácia sem registo de maior toxicidade.<sup>26</sup>

Um aumento rápido na dose de 5mg/mês até 25-30mg/semana foi mais eficaz mas também causou mais efeitos adversos do que uma subida lenta da dose de 5mg em cada 3 meses.<sup>28</sup>

Em relação à via de administração, estudos retrospectivos sugeriram maior eficácia e menor toxicidade GI com a administração parentérica por

comparação à oral,<sup>29-30</sup> facto que pode ser explicado pela maior biodisponibilidade da forma parentérica.<sup>31-32</sup> O único RCT que comparou a administração de 15mg/semana de MTX subcutâneo com oral, mostrou maior eficácia clínica mas também maior frequência de interrupção por toxicidade com o MTX subcutâneo, em doentes com AR inicial MTX-naïve.<sup>33</sup> Por outro lado, em doentes com AR refractários à terapêutica com MTX na dose de 15 a 20mg/semana associado a outro DMARD, nem a alteração para 15mg/semana intramuscular, nem o aumento posterior da dose, resultaram em aumento da eficácia.<sup>34</sup>

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 83%.

**Questão 3: A suplementação com ácido fólico ou folínico é útil na diminuição da toxicidade do MTX, sem alterar a sua eficácia terapêutica? Se sim, qual o regime mais eficaz?**

*Recomendação 3: Recomenda-se a utilização do ácido fólico em dose semanal superior a 5mg (dose máxima de 35 mg/semana) em doentes com AR medicados com MTX, para redução da toxicidade GI e hepática.*

*Não existem dados que permitam formular recomendação relativa ao intervalo entre as tomas de ácido fólico e MTX.*

*O ácido folínico em baixas doses pode ser útil para redução da toxicidade GI e hepática, mas o seu uso em altas doses não é recomendado.*

Uma meta-análise de nove estudos que incluiu 788 doentes com AR sugeriu que a suplementação com ácido fólico reduzia a toxicidade GI e hepática do MTX, sem diminuir a sua eficácia.<sup>35</sup>

Quatro estudos utilizaram o ácido fólico na dose superior a 5mg/semana (doses de ácido fólico entre 7 e 35mg/semana) e mostraram uma redução significativa do risco de efeitos adversos GI (OR 0,42 [0,21-0,85]),<sup>39</sup> ao contrário do único estudo em que foi usado o ácido fólico na dose de 5mg/semana e que não mostrou diferenças significativas.<sup>38</sup> No entanto, após análise mais detalhada, registou-se uma protecção significativa apenas nos dois estudos em que o MTX era usado em doses inferiores a 10mg/semana (OR=0,21 [0,07-0,69]),<sup>37,38</sup> mas a protecção não atingiu níveis estatisticamente significativos nos dois estudos com maior número de doentes e com o MTX prescrito em doses de 14 a 18mg/semana (OR=0,61 [0,25-1,48]).<sup>36,39</sup>

Nos dois estudos em que a hepatotoxicidade foi avaliada, o ácido fólico na dose de 1mg/dia apresentou um efeito protector significativo (OR=0,17 [0,09-0,32]), independentemente da dose de MTX.<sup>36,37</sup>

O ácido folínico diminuiu significativamente os efeitos adversos GI e hepáticos (respectivamente OR=0,39 [0,2-0,76] e OR=0,16 [0,09-0,29]) mas apenas quando foram utilizadas doses iguais ou inferiores a 5mg/semana.<sup>36,40-42</sup> Adicionalmente, o ácido folínico em dose superior a 5mg/semana associou-se a um aumento significativo do número de articulações dolorosas e tumefactas (OR=6,27 [1,64-10,90] OR=5,3 [0,03-10,58] respectivamente), enquanto o ácido folínico em baixas doses (iguais ou inferiores a 5mg/semana) não influenciou a actividade da doença.<sup>40,43,44</sup>

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 59%.

**Questão 4: Qual a melhor monitorização de segurança (clínica, laboratorial, radiológica) em doentes sob MTX? Com que intervalo de tempo?**

*Recomendação 4: Recomenda-se dosear mensalmente, nos primeiros 3 meses, transaminases, hemograma completo e creatinina sérica. A partir daí cada 3-4 meses, se estável.*

*A anamnese e o exame físico devem ser efectuados em cada visita.*

Foi demonstrado nalguns estudos que a média e a percentagem de elevação da transaminase glutâmica oxalacética (TGO ou AST) se correlacionavam com a gravidade das alterações histológicas na doença hepática em doentes com AR.<sup>16,45-48</sup> As recomendações do ACR de 1994 para monitorização da toxicidade hepática referem 80% de sensibilidade e 82% de especificidade para detecção de fibrose/cirrose com análises de AST seriadas alteradas, com menos custos e complicações, quando comparado com a realização de biopsia hepática.<sup>49,50</sup> Um estudo sugeriu que a determinação apenas da transaminase glutâmica pirúvica (TGP ou ALT) poderia detectar 90% das alterações observadas combinando os dois testes (AST e ALT).<sup>51</sup> Pelo contrário, a fosfatase alcalina parece apresentar falsos positivos na monitorização da hepatotoxicidade.<sup>49</sup>

Além das transaminases, a função renal deve ser monitorizada, pois a sua degradação associa-se a aumento da toxicidade (pulmonar) e a contagem dos leucocitos é importante para monitorizar a to-

xicidade hematológica.<sup>13,52</sup>

Dispomos de menos evidências sobre a frequência mais adequada para a monitorização. Dois estudos observacionais mostraram que o intervalo mais apropriado para detectar alterações das enzimas hepáticas era de 30 a 60 dias e observava-se uma diminuição da frequência das alterações das enzimas hepáticas nos primeiros meses de terapêutica com o MTX.<sup>49,53</sup> As recomendações do ACR de 1996 sugerem uma monitorização cada 1 a 3 meses, com uma maior frequência inicial, quando se institui a terapêutica.<sup>54</sup>

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 76%.

**Questão 5: Quais são as indicações para suspender transitivamente (pausa), suspender definitivamente (interrupção) ou reiniciar a terapêutica com MTX em caso de alteração das provas hepáticas e em que circunstâncias está indicada a realização de biopsia hepática?**

*Recomendação 5: O MTX deve ser suspenso transitivamente ou reduzida a dose quando em 3 determinações consecutivas mensais as transaminases permanecerem elevadas (superior a 2 vezes o limite superior do normal (LSN)). Devem ser excluídas outras causas de elevação de transaminases.*

*O MTX pode ser reintroduzido após a normalização das transaminases.*

*O MTX deve ser definitivamente interrompido se ocorrer um quadro de hepatite clínica após exclusão de outras causas ou quando as transaminases se mantêm persistentemente elevadas apesar da suspensão do MTX.*

*Deve ser considerada a realização de biopsia hepática para diagnóstico etiológico de persistência da elevação das transaminases.*

Dados agrupados de 2.062 doentes reumatóides com duração média de tratamento com MTX de 3,3 anos mostraram uma incidência cumulativa de alterações da ALT/AST em 48,9% dos casos acima do limite superior do normal (LSN) e em 16,8% 2 a 3 vezes o LSN.<sup>55</sup> A terapêutica com MTX foi frequentemente mantida sem qualquer ajuste na dose, mas a disponibilidade de dados sobre a frequência de normalização «espontânea» das transaminases é insuficiente. A percentagem cumulativa de fibrose ligeira e grave e de cirrose em 1.113 doentes com AR após um tempo médio de 4,1 anos sob terapêutica com MTX foi de 15,3%, 1,3% e

0,5%, respectivamente. No entanto, a análise de biopsias efectuadas antes do início da terapêutica com MTX mostrou uma prevalência de 9,1% de fibrose ligeira e de 0,3% de cirrose.<sup>55</sup>

Na AP, detectou-se uma maior frequência de elevação das enzimas hepáticas e fibrose/cirrose, mas a evidência é muito limitada.<sup>23,56-59</sup>

Na AR as evidências sugerem que a elevação das enzimas hepáticas é frequente, mas muitas vezes transitória, que há múltiplos achados associados a alterações nas biopsias e que a fibrose/cirrose induzida pelo MTX é rara.

Os peritos destacaram a importância de excluir outros factores causais, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), obesidade e álcool. Sugeriram ainda a referência a consulta de Hepatologia e também a realização de outras técnicas complementares de diagnóstico, para além de ponderar a biopsia hepática, em caso de persistência da elevação das transaminases, apesar da suspensão do MTX.

Nível de evidência da recomendação – 2a.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 77%.

**Questão 6: Qual a segurança da terapêutica com MTX a longo prazo, nomeadamente cardiovascular, hepática, neoplasias e infecções?**

*Recomendação 6: A terapêutica a longo prazo com MTX parece ser segura do ponto de vista cardiovascular e infeccioso, apesar de necessidade de monitorização periódica e regular (sobretudo efeitos GI e hepáticos).*

*Não há dados que permitam emitir recomendações ou alertas sobre a sua segurança relativamente a linfomas e neoplasias sólidas.*

Os doentes com AR apresentam um aumento da taxa de mortalidade quando comparados com a população geral (SMR=1,9 [1,3-28]).<sup>60</sup> No entanto, os doentes reumatóides sob terapêutica com MTX, quando comparados a doentes com AR sem terapêutica com MTX, apresentaram uma taxa de mortalidade inferior (23/1.000 versus 26,7/1.000 doentes-ano) e mortalidade cardiovascular mais baixa (HR=0,3 [0,2-0,7]), conforme demonstrado num grande estudo prospectivo com a duração de 6 anos.<sup>61</sup> Adicionalmente, em dois estudos caso-controlo, o MTX não constituiu factor de risco e até reduziu o risco de doença cardiovascular (OR=0,11 [0,02-0,56]).<sup>62-63</sup>

Numa meta-análise e em vários estudos de

coorte com 5 a 12 anos de *follow-up*, a suspensão do tratamento por efeitos adversos foi menos frequente com o MTX quando comparada com a dos outros DMARDs (excepto hidroxiclороquina).<sup>64,65</sup> Os efeitos adversos detectados com maior frequência foram os gastrointestinais e o aumento das enzimas hepáticas.<sup>65</sup> No entanto, o risco de fibrose grave e cirrose parece ser baixo.

A utilização a longo prazo do MTX não se associou a risco aumentado de infecções graves (HR=0,91 [0,57-1,45]), incluindo *herpes zoster* (HR=1,0 [0,8-1,3]).<sup>66,67</sup>

Embora os doentes com AR apresentem risco aumentado de linfoma quando comparados com a população geral, a evidência para um risco aumentado especificamente devido ao uso de MTX não é conclusivo, porque os estudos não analisaram doentes reumatóides sem MTX como população controlo e porque também não foram ajustados para a gravidade da doença.<sup>68,69</sup>

Cinco casos clínicos sugeriram que o MTX poderia associar-se com doença linfoproliferativa secundária ao vírus Epstein-Barr, com regressão após suspensão do MTX.<sup>70-74</sup>

Nível de evidência da recomendação – 2b.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 86%.

**Questão 7: Qual a diferença em termos de eficácia e toxicidade entre a monoterapia com MTX versus a sua associação com outros DMARDs, na terapêutica da AR? Isto é, terapêutica tripla ou com hidroxiclороquina, leflunomida, sulfassalazina, etc...**

*Recomendação 7: Algumas associações de DMARDs são mais eficazes do que o MTX em monoterapia no tratamento da AR.*

*A possibilidade de efeitos secundários poderá ser superior com as associações de DMARDs.*

Uma meta-análise de 20 RCTs comparou na AR, a monoterapia com MTX com a terapêutica combinada, excluindo a associação de MTX com corticosteróides e com agentes biológicos.<sup>75</sup> As avaliações foram subdivididas para os doentes DMARD-*naïve* e doentes com resposta inadequada prévia ao MTX ou a outros DMARDs. A terapêutica combinada com MTX foi superior ao MTX em monoterapia sobretudo em doentes com resposta inadequada prévia ao MTX, resultando em aumento significativo das respostas ACR20 (RR=2,51 [1,92-3,28]), ACR50 (RR=4,54 [2,51-8,2]) e ACR70

(RR=5,59 [2,08-15,01]).<sup>76-79</sup> Em contraste, doentes que falharam outros DMARDs apresentaram com a terapêutica combinada, respostas significativamente superiores apenas no ACR20 (RR=1,85 [1,21-2,83]) e uma tendência para mais respostas EULAR classificadas como «boas» e para a remissão.<sup>80,81</sup> Nos doentes DMARD-*naïve*, a terapêutica combinada revelou uma tendência para mais respostas EULAR «moderadas» e remissão, mas apenas a resposta ACR70 foi significativamente mais frequente (RR=2,41 [95% CI [1,07-5,44)]).<sup>82-86</sup>

Relativamente à toxicidade, o MTX associado à sulfassalazina (SSZ) e o MTX associado à leflunomida aumentou significativamente o risco de efeitos adversos gastrointestinais e hepatotoxicidade, respectivamente, com tendência para maior número de interrupções da terapêutica por toxicidade.<sup>77,80,82,83,87,88</sup> Em contraste, o MTX associado à SSZ e hidroxiclороquina não aumentou o risco de interrupção por toxicidade.<sup>89</sup>

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 75%.

**Questão 8: O MTX é um fármaco eficaz como terapêutica poupadora de glucocorticóides em doenças reumáticas inflamatórias crónicas, como polimialgia reumática (PMR), lúpus eritematoso sistémico (LES), vasculites, polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM)?**

*Recomendação 8: O MTX é eficaz como poupador de corticóides na arterite de células gigantes (ACG), PMR, LES e DM juvenil.*

Uma meta-análise de dados de doentes individuais avaliou o efeito poupador de corticosteróides com MTX na dose de 7,5 a 17,5mg/semana versus placebo em doentes com ACG sob prednisona em altas doses.<sup>90</sup> Os resultados após 1 ano de terapêutica com MTX, revelaram uma maior taxa de descontinuação da prednisona (HR=2,84 [95% CI 1,52-5,28]), doses cumulativas significativamente inferiores de corticosteróides e menos recorrências da doença.

Dois RCTs na PMR também mostraram mais descontinuações da prednisona com MTX na dose de 10mg/semana versus placebo, significativamente menos recorrências, e tendência para menor duração da terapêutica com prednisona e redução das doses cumulativas.<sup>91,92</sup>

Os doentes com LES, em dois RCTs que avaliaram o MTX na dose de 7,5 a 20mg/semana versus

placebo, apresentaram de forma significativa maior redução da dose de prednisona, menos *flares* cutâneos e articulares, mas mais efeitos adversos com a terapêutica com MTX.<sup>93,94</sup>

Finalmente, num estudo de coorte, os doentes com DM juvenil descontinuaram a prednisona significativamente mais cedo e apresentaram uma dose de prednisona cumulativa significativamente inferior com a terapêutica de associação com MTX, mas sem benefícios adicionais na actividade da doença.<sup>95</sup>

Não foram encontrados estudos que compararam o efeito poupador de corticosteróides exercido pelo MTX com o de outros DMARDs.

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 83%.

### **Questão 9: Como manejar o MTX em doentes com AR, no período peri-operatório, de modo a minimizar a morbidade peri-operatória e simultaneamente manter a AR controlada?**

*Recomendação 9: Nos doentes com AR controlada e submetidos a cirurgia ortopédica, a dose de MTX pode ser mantida no período peri-operatório.*

*A suspensão do MTX pode conduzir a uma exacerbação da AR.*

*Face à inexistência de dados, não se faz recomendação para outro tipo de cirurgias.*

Estavam publicados quatro estudos que avaliaram a manutenção *versus* a suspensão da terapêutica com MTX igual ou superior a uma semana antes de cirurgia ortopédica electiva em doentes com AR.

Num dos RCT, não se observaram diferenças significativas no número de complicações pós-operatórias entre os doentes que suspenderam ou mantiveram a terapêutica com MTX (dose média de 10mg/semana).<sup>96</sup>

Num segundo RCT, os doentes que continuaram o MTX (dose média de 10mg/semana) apresentaram, de forma significativa, menos agudizações da AR do que os doentes que suspenderam o MTX.<sup>97</sup>

Em contraste, num estudo de coorte prospectivo, as infecções pós-operatórias ocorreram em 30% dos doentes que mantiveram terapêutica com MTX *versus* nenhuma nos doentes que o suspenderam, sem registo de *flares* pós-operatórios da AR em ambos dos grupos.<sup>98</sup>

No entanto, uma análise multivariada noutro

estudo de coorte mostrou que a utilização peri-operatória do MTX não se associou a morbilidade da ferida operatória (p=0,84) e que reduziu significativamente as agudizações da AR.<sup>99</sup>

Embora estes estudos sugeriram que o MTX pode ser mantido de forma segura no período pós-operatório de uma cirurgia ortopédica electiva, não dispomos de estudos em cirurgias não electivas e não ortopédicas.

Nível de evidência da recomendação – 2b.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 76%.

### **Questão 10: Como gerir o MTX em caso de planeamento de gravidez (em doentes do sexo masculino e feminino), durante e após a gravidez?**

*Recomendação 10: Recomenda-se a suspensão de MTX pelo menos 3 meses antes da concepção (homens e mulheres), durante a gravidez e o aleitamento.*

*Caso ocorra gravidez em mulher exposta a MTX há um possível aumento do risco de malformações.*

Seis estudos avaliaram as repercussões da manutenção da terapêutica com MTX antes/durante a gravidez em doentes com AR (predominantemente) através de inquéritos e registos em bases de dados.<sup>100-105</sup>

Registaram-se 101 gravidezes expostas ao MTX, durante (n=92) ou antes da concepção (n=9). Foram induzidos 18 abortos, mas sem referência ao motivo da interrupção. No total observaram-se 20 (24%) abortos espontâneos, 5 (6%) malformações congénitas e 62 (75%) nados vivos, com 1 (1%) doente perdida do *follow-up*.

Em mulheres saudáveis observam-se cerca de 12 a 16% de abortos espontâneos e 3 a 5% de malformações congénitas.<sup>106-107</sup>

Por oposição, não se encontraram estudos que avaliassem o efeito da terapêutica com MTX nos homens na ocorrência de abortos e/ou defeitos congénitos, na fertilidade feminina e masculina, nem efeitos no recém-nascido durante a amamentação.

No entanto, a opinião dos peritos foi a de suspender o MTX, quer nos homens, quer nas mulheres, pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada e não usar o MTX durante a gravidez e o aleitamento.

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 73%.

**Questão 11: Como manejar a terapêutica com MTX (dose, frequência, diminuição, suspensão) em doentes com AR em remissão clínica?**

*Recomendação 11: Em doentes em remissão há pelo menos 1-2 anos, poder-se-á tentar a redução gradual para a dose mínima eficaz, mantendo vigilância clínica e radiológica.*

*Não existem dados que suportem a suspensão do MTX em doentes em remissão clínica.*

Foram avaliados 10 estudos, quatro RCT e seis estudos observacionais. Após análise detalhada e aplicação dos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão, apenas um estudo foi incluído na avaliação.<sup>108</sup> Este estudo aleatorizado e com uma duração de 24 semanas incluiu 51 doentes com AR (idade inferior a 65 anos e curta duração da doença. Todos tinham sido tratados precocemente no início da doença e estavam em remissão com baixas doses de MTX (em monoterapia ou em associação com prednisona e/ou cloroquina). Foram aleatorizados para manter a dose semanal de MTX, ou para manter a mesma dose, mas em semanas alternadas. Não se observaram diferenças significativas entre o regime semanal e quinzenal na média da contagem articular, índice articular de Ritchie, questionário de incapacidade funcional *health assessment questionnaire* (HAQ), duração da rigidez matinal, escala visual analógica da dor, avaliação global da actividade da doença pelo doente e pelo médico, velocidade de sedimentação e proteína C reactiva, incidência de *flares* e efeitos adversos (como infecções). Nos doentes sob MTX em regime quinzenal, registou-se uma descida significativa das enzimas hepáticas entre o início e o fim do estudo; no entanto, o nível de enzimas manteve-se dentro dos limites da normalidade, no início e fim do estudo, em ambos os grupos. A lesão estrutural não foi avaliada.

Apesar de os autores afirmarem que diminuir a frequência da administração do MTX semanal para quinzenal em doentes com AR em remissão é adequado, durante pelo menos 6 meses, o número de doentes avaliados foi pequeno, a gravidade da doença ligeira, a duração do *follow-up* limitada e os dados de lesão estrutural a longo prazo inexistentes. Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 80%.

**Questão 12: Como gerir a terapêutica com MTX durante as infecções, em doentes com AR?**

*Recomendação 12: Em caso de infecção grave ou in-*

*fecção oportunista deve-se suspender o MTX.*

*Em caso de infecção da comunidade sem critérios de gravidade não há evidência que a suspensão do MTX seja vantajosa.*

Foram seleccionados 11 artigos<sup>109-119</sup> com doentes sob terapêutica com MTX no decurso de infecções agudas ou crónicas. Não foram encontrados RCT que avaliassem o manejo adequado do MTX durante infecções intercorrentes. Os artigos analisados fornecem, no entanto, alguma informação sobre infecções do tracto respiratório alto e baixo, infecções cutâneas, infecções a *Pneumocystis carinii*, *Herpes zoster*, hepatites virais e infecções pós-operatórias.

Os dados observacionais obtidos através de séries de casos e de pequenos estudos caso-controlo, sugerem que manter a terapêutica com MTX durante infecções comuns do tracto respiratório alto (influenza, «constipação», «gripe»), sinusite, bronquite e infecções cutâneas não agrava o curso da doença.<sup>109,110</sup> A antibioterapia nas infecções comuns foi utilizada mais frequentemente em doentes reumatóides tratados com MTX, mas não foi claro se esse facto se devia a maior gravidade da infecção ou a uma atitude mais cautelosa do médico.

Na pneumonia, o MTX não foi, na maioria dos casos, interrompido e o tratamento não aumentou o número de hospitalizações por pneumonia adquirida na comunidade.<sup>110,111</sup>

No caso particular de infecções a *Herpes zoster*, o tratamento com MTX não foi interrompido na maioria das formas com envolvimento cutâneo limitado.<sup>109-113</sup>

As infecções mencionadas quando ocorreram em indivíduos jovens com AR tratados com MTX, sem outras comorbilidades, apresentaram uma evolução auto-limitada e benigna, semelhante à verificada na população geral.

Embora baseado num número pequeno de casos, a terapêutica com MTX durante 6 meses a 1 ano, em doentes com infecção a vírus da hepatite C não diagnosticada e tratados para AR seropositiva, não resultou no aumento de cirrose hepática durante o período de observação.<sup>114-116</sup>

Num estudo retrospectivo caso-controlo, o número de óbitos resultantes de pneumonia a *Pneumocystis carinii* foi superior em doentes tratados com MTX quando comparados com doentes reumatóides não tratados com MTX.<sup>117</sup>

Resultados de dois estudos caso-controlo não mostraram diferenças significativas no *outcome* de infecções pós-operatórias (incluindo a indicação para antibioterapia, aumento dos dias de interna-

mento ou readmissão e remoção de prótese) em doentes que mantiveram terapêutica com MTX quando comparados com doentes que interromperam.<sup>118,119</sup>

Nível de evidência da recomendação – 4.

Grau da recomendação – C.

Grau de concordância – 86%.

### **Questão 13: Como fazer o rastreio e o tratamento da tuberculose (TB) em doentes medicadas com MTX?**

*Recomendação 13: O rastreio da tuberculose em doentes medicadas com MTX deve ser baseado na história clínica, radiografia (Rx) de tórax e prova tuberculínica.*

*O tratamento da TB deve ser efectuado de acordo com as recomendações para a população geral.*

A pesquisa não permitiu encontrar nenhum RCT que avaliasse os melhores métodos para diagnosticar e tratar TB em doentes sob MTX. Poderá ocorrer um aumento de risco de TB em doentes com AR tratados com MTX, mas os dados são escassos e o número de casos é insuficiente para atribuir uma causa definitiva ao aumento do risco. A exposição a corticosteróides e a outros potenciais imunossuppressores, idade, sexo, duração e gravidade da doença reumática são factores confundidores difíceis de isolar num pequeno número de casos.

Um estudo retrospectivo caso-controlo<sup>120</sup> avaliou a incidência de TB em doentes com doenças reumáticas que incluíram, entre outras, AR, LES, espondilartropatias e síndrome de Sjogren entre 1991 e 2000. Foram incluídos 3.634 doentes, 1.016 (27,9%) com AR. Quinze doentes (0,41%) desenvolveram TB, 14 estavam ou tinham sido tratados com DMARDs (incluindo MTX) e 11 com corticosteróides orais. Não havia dados sobre os medicamentos que efectuavam na altura do diagnóstico da TB, nem da dose de DMARDs. Oito dos doentes que desenvolveram TB tinham AR, mas o estudo não especificava se esses doentes estavam ou tinham estado medicados com MTX. A incidência global de TB foi 153/100.000 doentes-ano e a incidência de TB de acordo com o tratamento (ordem crescente de incidência): sais de ouro (72/100.000), MTX (143/100.000), sulfasalazina (355/100.000), azatioprina (2.703/100.000), anti-TNF-alfa (4.878/100.000) e ciclofosfamida (7.692/100.000). Os autores concluíram que o MTX não se associou a aumento da incidência de TB, sendo um dos DMARDs mais seguro. No entanto, o número de

doentes com AR que desenvolveu TB foi pequeno demais para retirar conclusões válidas.

A Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) recomenda que na população geral o diagnóstico de TB se baseie na história clínica, radiografia de tórax e teste de tuberculina com 2 unidades RT23.<sup>121</sup> As recomendações conjuntas da SPP e da Sociedade Portuguesa de Reumatologia sugerem os mesmos procedimentos para o diagnóstico de TB em doentes com doenças reumáticas inflamatórias propostos para terapêutica com antagonistas do TNF-alfa.<sup>122</sup> A duração e o regime terapêutico do doente individual deverá ser orientado por um especialista em TB.

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 82%.

## **Discussão**

Os autores apresentam 13 recomendações nacionais para utilização do MTX no tratamento das doenças reumáticas. As recomendações são práticas, baseadas na evidência, suportada por uma revisão sistematizada e detalhada da literatura e elaboradas por um largo painel de reumatologistas portugueses.

Este projecto enquadrou-se numa iniciativa multinacional que envolveu 751 reumatologistas de 17 países e que permitiu também a elaboração de 10 recomendações internacionais.<sup>8</sup> Inicialmente foram seleccionados os tópicos mais relevantes que reflectiam as questões mais frequentemente colocadas quando se utiliza o MTX na prática clínica. A discussão internacional permitiu salientar diferenças entre países e entre reumatologistas e sobretudo necessidades de respostas a questões também específicas de cada país. Assim, além das 10 questões que serviram de base para as recomendações internacionais, o grupo português considerou ser necessário colocar mais 3 questões relevantes, das quais resultaram as treze recomendações portuguesas. Estas recomendações foram redigidas após apresentação da revisão sistematizada da literatura, elaboração de propostas por grupos de trabalho e finalmente votação plenária pelo método *Delphi* dos 50 reumatologistas participantes.

Outra característica que queremos destacar nesta iniciativa é a importância da revisão sistematizada da literatura efectuada por internos de Reumatologia (*bibliographic fellows*) de acordo com

uma metodologia rigorosa e padronizada supervisionada por peritos internacionais em epidemiologia. O objectivo era obter toda a evidência disponível acerca de cada um dos tópicos e que resultou num elevado número de artigos revistos com detalhe. De acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, apenas alguns estudos foram incluídos para a análise de resultados. Embora nalgumas áreas, como a monitorização de segurança, o momento da toma do ácido fólico, dados sobre cirurgias não ortopédicas, efeito do MTX na fertilidade e lactação, como manejar o MTX após remissão clínica e dados sobre TB em doentes sob MTX, a evidência seja escassa, a maioria das recomendações foi suportada por evidência obtida em RCTs e estudos de coorte robustos e de boa qualidade.

No entanto, alguns estudos foram efectuados já há alguns anos, incluíram doentes com AR de longa duração e com outros DMARDs prévios, usaram doses baixas de MTX (<15mg/semana), sem ácido fólico, o que difere da prática actual, obriga a interpretações cautelosas e impede a extrapolação directa dos resultados. De qualquer modo, as recomendações estão baseadas na evidência actualmente disponível e podem ser ajustadas de acordo com novos estudos e experiências futuras.

Finalmente, a opinião e a experiência de um largo número de reumatologistas, que intervieram directamente e votaram a versão final das recomendações foi fundamental e determinou as diferenças que encontramos entre as recomendações elaboradas pelos diferentes países.

Em resumo, foram elaboradas recomendações nacionais para utilização do metotrexato na prática clínica na terapêutica das doenças reumáticas e que integraram a revisão sistematizada da literatura com a opinião de peritos, com o objectivo de promover a medicina baseada na evidência e melhorar a prática reumatológica e os cuidados prestados aos doentes reumáticos.

### Agradecimentos

O projecto 3E português teve o suporte científico e foi desenvolvido sob os auspícios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Agradecemos a colaboração dedicada da bibliotecária Dra. Helena Donato. Agradecemos também todo o apoio prestado pelos epidemiologistas Dr. Paulo Nicola e Prof. Dr. Nuno Lunet.

A iniciativa 3E a nível internacional e local foi suportada por um *unrestricted educational grant* dos Laboratórios Abbott.

### Correspondência para

Helena Canhão  
Serviço de Reumatologia  
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Avenida Egas Moniz  
1649-028 Lisboa  
E-mail: helenacanhao@netcabo.pt

### Referências

1. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S179-S185.
2. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:101-105.
3. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologists. *J Rheumatol* 2002; 29: 255-260.
4. Criswell LA, Henke CJ. What explains the variation among rheumatologists in their use of prednisone and second line agents for the treatment of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1995;22:829-835.
5. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
6. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 355-361.
7. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-1299.
8. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]
9. Bogas M, Machado P, Mourao AF, et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: best practice in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clin Rheumatol* (submitted)
10. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London (UK): Churchill Livingstone 1997.

11. <http://www.cebm.net/index.asp?o=125> (acedido em Março de 2008)
12. Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006;12:347-352.
13. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol* 1995;22:218-223.
14. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
15. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1727-1731.
16. Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, Ishak KG, Axiotis CA. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Followup over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1995;38:1194-1203.
17. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-335.
18. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1043-1047.
19. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
20. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Im Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1996;35:446-452.
21. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001;44:339-342.
22. Hagiya H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:375-376.
23. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-774.
24. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229-233.
25. Minocha A, Dean HA, Pittsley RA. Liver cirrhosis in rheumatoid arthritis patients treated with long-term methotrexate. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:45-48.
26. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313-320.
27. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14:33-38.
28. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449.
29. Wegzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232-1234.
30. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756-757.
31. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-1849.
32. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-648.
33. Braun J, Kaestner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
34. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364-371.
35. Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, Tugwell P, Bombardier

- C. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and meta-analysis). *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl): S473.
36. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, CJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.
  37. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
  38. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-841.
  39. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1102-1109.
  40. Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of folinic acid after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1158-1161.
  41. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993;36:795-803.
  42. Weinblatt ME, Maier AL, Coblyn JS. Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1993;20:950-952.
  43. Hanrahan PS, Russell AS. Concurrent use of folinic acid and methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1078-1080.
  44. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991;50:913-914.
  45. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum* 1989;32:121-127.
  46. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-461.
  47. Tolman KG, Clegg DO, Lee RG, Ward JR. Methotrexate and the liver. *J Rheumatol* 1985;12 (suppl 12):29-34.
  48. Willkens RF, Leonard PA, Clegg DO, et al. Liver histology in patients receiving low dose pulse methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:591-593.
  49. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
  50. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-1119.
  51. Mckendry RJ, Freeman C, Dale P. AST and/or ALT for methotrexate monitoring. *Arthritis Rheum* 1995;38 (suppl):680.
  52. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272-276.
  53. Rau R, Karger T, Herborn G, Frenzel H. Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis undergoing longterm treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1989;16:489-493.
  54. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-731.
  55. Visser K, van der Heijde. Incidence of liver enzyme elevations and liver biopsy abnormalities during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl): S557
  56. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992;19:872-877.
  57. Grismer LE, Gill SA, Harris MD. Liver biopsy in psoriatic arthritis to detect methotrexate hepatotoxicity. *J Clin Rheumatol* 2001;7:224-227.
  58. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
  59. Ujfalussy I, Koó E, Seszták M, Gergely P. Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Rheumatol* 2003;62:155-160.
  60. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:708-712.
  61. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F.

- Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
62. Assous N, Touze E, Meune C, Kahan A, Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. *Joint Bone Spine* 2007;74:66-72.
  63. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.
  64. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:975-981.
  65. Saillot C, van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* (submitted)
  66. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-2300.
  67. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1370-1375.
  68. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-1751.
  69. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-3915.
  70. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34:322-331.
  71. Kojima M, Itoh H, Hirabayashi K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. *Pathol Res Pract* 2006;202:679-685.
  72. Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1279-1287.
  73. Kamel OW, van de Rijn M, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25:638-643.
  74. Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Salas-Antón C, Andreu JL. [Rheumatoid arthritis, methotrexate and non-Hodgkins lymphoma. A report of 3 patients]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:637.
  75. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. The efficacy and toxicity of methotrexate monotherapy (MTX) vs MTX combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* (submitted)
  76. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-141.
  77. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
  78. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1360-1370.
  79. Ogrendik M. Levofloxacin treatment in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *South Med J* 2007;100:135-139.
  80. Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-241.
  81. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 2005;15:323-328.
  82. 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;36:1082-1088.
  83. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, 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;58:220-225.
84. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1545-1549.
  85. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-1409.
  86. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54:621-627.
  87. Islam MN, Alam MN, Haq SA, Moyenuzzaman M, Patwary MI, Rahman MH. Efficacy of sulphasalazine plus methotrexate in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Medl Res Counc Bull* 2000;26:1-7.
  88. Tascioglu FO, Oner C, Armagan O. Comparison of low dose methotrexate and combination therapy with methotrexate and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Med Rehabil* 2003;14:142-149.
  89. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-1291.
  90. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-2797.
  91. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996;23:624-628.
  92. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.
  93. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Study of methotrexate in lupus erythematosus (SMILE): Significant decreased disease activity and steroid sparing effect in patients without damage. *Arthritis Rheum* 2001;44 (suppl): S387.
  94. Carneiro JR and Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26: 1275-1279.
  95. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-3578.
  96. Sany J, Anaya JM, Canovas F, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129-1132.
  97. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-217.
  98. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-210.
  99. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-19.
  100. Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 2007;34:1266-1269.
  101. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000;27: 1872-1875.
  102. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-2365.
  103. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88:589-592.
  104. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
  105. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-246.
  106. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839-854.
  107. [http://www.otispregnancy.org/pdf/es\\_estres.pdf](http://www.otispregnancy.org/pdf/es_estres.pdf). (accessed march 2008).
  108. Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, et al.

- Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2160-2165.
109. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 224-228.
  110. Furst DE, Erikson N, Clute L, Koehnke R, Burmeister LE, Kohler JA. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1628-1635.
  111. Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15:195-200.
  112. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-634.
  113. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991; 90: 295-298.
  114. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 363-368.
  115. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trépo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology* 2005;44: 1016-1020.
  116. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;15: 843-845.
  117. Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, Okamoto H, Kamatani N, Nishinarita M. Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16:282-288.
  118. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34:146-152.
  119. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002; 27:449-455.
  120. Vadillo Font, C. Hernández-García, E. Pato, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp* 2003; 203:178-182.
  121. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM. Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas 2006. *Rev Port Pneumol* 2007;13:397-418.
  122. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases for candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors—March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008;33:77-85.

## XXXV Congresso Nacional de la SER

Múrcia, Espanha  
20-22 de Maio de 2009

## THORACIC OUTLET SYNDROME (TOS) MIMICKING TAKAYASU'S ARTERITIS – CASE REPORT

Edgard Torres dos Reis Neto,\* Mário Luis Cardoso Pucinelli,\*\*  
Alexandre Wagner Silva de Souza,\*\* Emília Inoue Sato\*\*\*

### Abstract

Thoracic outlet syndrome (TOS) is defined as a set of symptoms caused by the compression of the brachial plexus and subclavian vessels in the thoracic outlet region. Anomalies in musculoskeletal structures may be responsible for TOS, including prolonged transverse process of the seventh cervical vertebra, cervical rib, and first anomalous rib and clavicle fractures. The authors describe a case of a young woman with pain in the left forearm, accompanied by intermittent claudication, weight loss, myalgias and ischemic lesions in the fingers, with no pulses and no measurable blood pressure in the left arm, who was initially diagnosed as Takayasu arteritis. The chest radiography showed accessory cervical ribs and the dynamic vascular image tests (Doppler ultra-sound and angiography) showed bilateral compression of the subclavian artery, confirming the diagnosis of TOS

**Keywords:** Thoracic Outlet Syndrome; Cervical Rib Syndrome; Takayasu Arteritis.

### Resumo

O Síndrome do desfiladeiro torácico (SDT) é definido como o conjunto de sintomas que pode ser causado por compressão do plexo braquial e dos vasos subclávios na região do desfiladeiro torácico. Alterações da morfologia dos elementos músculo-esqueléticos na região podem ser responsáveis pelo SDT, incluindo apófise transversa longa da sétima vértebra cervical, costela cervical, anomalias

na primeira costela e fractura de clavícula. Os autores descrevem o caso de uma mulher jovem com dor no antebraço esquerdo acompanhada de claudicação, perda de peso, mialgias e lesões isquêmicas nos dedos, com pulso radial não palpável e pressão arterial não mensurável no membro superior esquerdo, que inicialmente havia sido diagnosticada como Arterite de Takayasu. A radiografia de tórax revelou presença de costela cervical bilateral e os métodos de imagens dinâmicos (ultra-sonografia com Doppler e angiografia) mostraram compressão bilateral da artéria subclávia, confirmando o diagnóstico de SDT.

**Palavras-Chave:** Síndrome do Desfiladeiro Torácico; Síndrome da Costela Cervical; Arterite de Takayasu.

### Introduction

Thoracic outlet syndrome (TOS) is defined as a set of symptoms that may occur due to compression of the brachial plexus and subclavian vessels in the thoracic outlet region, between the neck and the axilla. Bone or soft tissues anomalies can be responsible for TOS, including prolonged transverse process of the seventh cervical vertebra, cervical rib, anomalous first rib, first rib or clavicle fracture's and fibromuscle abnormalities.<sup>1,2</sup>

In the literature there are some TOS classifications according to the compressed structures or the etiology of the lesion.

Huang et al. classified TOS in three groups: compression of the brachial plexus (neurogenic TOS), compression of the subclavian vessels (vascular TOS) and another nonspecific form (pain and sensitive symptoms, without either objective signs of neurological compression or alterations in the neurophysiological tests).<sup>3</sup>

Colli et al. classified TOS into five groups. They

\*Pos-graduated student

\*\*Assistant

\*\*\*Professor of Rheumatology

Rheumatology Division, Paulista Medical School – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

subdivided the neurogenic TOS in two groups: one with classic signs and symptoms of neurogenic compression accompanied by specific electroneurography (ENMG) findings and other with clinical and ENMG nonspecific findings. The vascular TOS are also subdivided in: arterial or venous subclavian compression and the fifth group comprises patients with signs and symptoms of post-traumatic neurovascular compression.<sup>4</sup>

Sanders et al. classified TOS in three groups: neurogenic TOS, arterial TOS and venous TOS.<sup>5</sup> Concerning the frequency of different forms of TOS, Huang et al. considered the nonspecific type as the most common and the vascular as the rarer form.<sup>3</sup> Neurological symptoms occur over 90% of all TOS cases<sup>3,5,6</sup> and the vascular form corresponds approximately to 5% (the arterial TOS represents less than 1%).<sup>5,6</sup> The neurogenic and vascular forms may coexist and the distinction between these forms is not easy.<sup>3</sup>

There is no gold standard test for TOS diagnosis.<sup>2,7</sup> Detailed anamnesis and physical examination are the most important tools for the TOS diagnosis. Provocative tests, such as Adson's test, are nonspecific, and can be positive in asymptomatic individuals. The electro-diagnostic and image studies are not always useful for the diagnosis. Since there is no specific confirmatory test, TOS incidence is variable, ranging from 3 to 80 cases/1,000 inhabitants. It is more frequent in women with age ranging from 20 to 50 years<sup>3</sup> possibly because generally women present weakened muscular structures which makes their scapulas lower, predisposing the compression of the structures involved in TOS.<sup>1</sup>

The differential diagnosis is wide and includes cervical disc lesions, osteophytes, Pancoast tumor, nerve sheath tumor, ulnar and median nerve entrapment, brachial plexitis, spinal cord tumor, shoulder's diseases, fibromyalgia, multiple sclerosis, Raynaud phenomenon, acute coronary artery disease, venous thrombosis, micro-embolism, Takayasu arteritis, vasospastic disorders, complex regional pain syndrome, brachial plexus injuries and myofascial syndrome.<sup>1,3,6</sup>

There is no consensus for the best treatment of TOS and it depends on the etiology. The surgical treatment is usually indicated in cases of true neurogenic or vascular TOS and for patients with nonspecific form refractory to the conservative treatment. The best surgical approach in those patients is not defined yet.<sup>3</sup>

Takayasu's arteritis (TA) is a chronic inflammatory disease that affects primarily large vessels like aorta and its branches.<sup>8</sup> The inflammation leads to stenosis and occlusion of the involved arteries, aneurysms formation or both.<sup>9</sup> It may cause the decrease or the absence of arterial pulses, cerebral ischemia, acute myocardial infarction, aortic insufficiency, cardiac congestive failure, limb claudication, hypertension, aneurysm and blindness.<sup>8,10</sup> TA affects mainly women in the second and third decades of life<sup>8</sup> and can cause premature death.<sup>9</sup>

## Case Report

A 23 y.o. mulatto woman was admitted at our university hospital complaining about burning pain and intermittent claudication in the left forearm for 5 months. She had noticed her skin cold and pale on the left forearm and hand associated with a painful lesion on the second digital pulp in the last two months. The pain and intermittent claudication became worse and were associated with new necrotic lesion on the third finger of the left hand. She was being treated with cilostazol, acetylsalicylic acid and pentoxifylline without improvement. The patient also reported headache, dizziness, fever and a weight loss of 5 Kg. She referred a traumatic left clavicle fracture when she was child and had a history of heavy smoking, alcoholic habits and drug abuse with cannabis and cocaine. The patient had been attended in another hospital where it was prescribed 60 mg/day of prednisone due to the suspicion of TA.

When the patient was attended at our service, there was no left brachial and radial arterial pulse or limb edema. Blood pressure was 140 × 90 mmHg in the right arm, not measurable in the left arm and 160 × 90 mmHg in both lower limbs. A bruit over the left subclavian artery, pale skin in the left hand, mild hypotrophy in thenar and hypothenar regions and diminished temperature in the left forearm and hand were observed. She also presented necrotic lesions on pulp of the second and third fingers and on subungueal region in the fingers of the left hand (Figure 1). Hypoesthesia and paresthesias over the thenar region and palmar aspect of the first, second and third fingers of the left hand became worse with hyper-abduction and extension of the left shoulder. The Adson's test, Roos' test and Wright test were positive bilaterally. No episodes of fever were detected during the whole



**Figure 1.** Left hand. **IA.** Ischemic lesions under nails. **IB.** Ischemic lesions on pulp of second and third fingers.

inpatient period.

Laboratory tests: hemoglobin level was 11,6g/dL, white-cell count was 19,700/mm (1% bands, 78% segmented, 17% lymphocytes, 2% eosinophils, 2% monocytes) and erythrocyte sedimentation rate: 10 mm per hour. Serum creatinine, electrolytes, transaminases and the urinalysis were normal. Serologic tests for viral hepatitis B and C, HIV and syphilis and the anticardiolipin antibody test were all negative. Blood and urine cultures were also negatives.

The chest radiography showed bilateral accessory cervical ribs (Figure 2) and the Doppler ultrasound of the left upper limb exhibited reduced flow in subclavian artery due to costoclavicular entrapment at provocative test. The distal artery was fulfilled by collateral circulation and the subclavian and axillary arteries presented partial thrombosis, with a total thrombosis of the brachial artery.



**Figure 2.** Radiography of the thorax showing bilateral cervical ribs.

The exam in the right upper limb also showed reduced subclavian artery flow at hyperabduction without thrombosis. The digital arteriography confirmed the alterations observed at Doppler ultrasound (Figure 3) and the echodoppler cardiogram was normal.

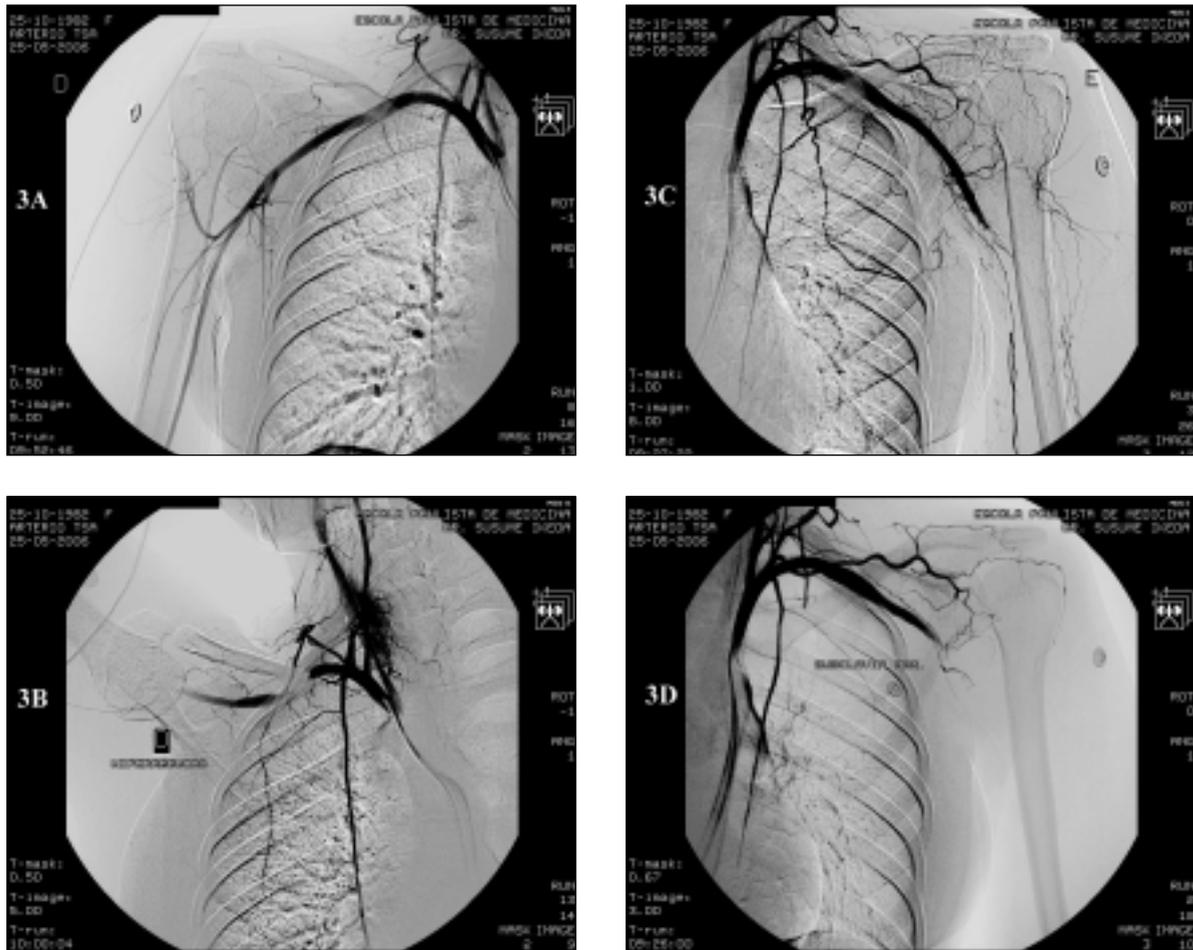
The ENMG showed altered sensory and motor fibers conduction of all nerves in the left upper limb with no abnormality in the right one.

The patient was submitted to bilateral cervical rib excision and anticoagulation with improvement of all symptoms.

## Discussion

We describe the case of a young woman with neurological and vascular symptoms mainly in the left arm who was erroneously diagnosed as TA. The patient fulfilled 5 of 6 American College of Rheumatology TA classification criteria<sup>11</sup> (age at disease onset < 40 years, claudication of extremities, decreased brachial artery pulse, bruit over subclavian artery, difference of blood pressure between arms > 10 mmHg). The complaints of fever and weight loss also had suggested systemic disease, however, no episode of fever was observed during the hospitalization. The leucocytosis was attributed to the prednisone use and the weight loss was attributed to the ischemic pain and her appetite normalized and she recovered weight after the pain treatment. No signs of infection were observed either at physical exams or at laboratory tests.

The left subclavian artery is described as one of the most frequently affected vessels in TA, va-



**Figure 3.** Angiography on neutral position (**3A**) and hyper-abduction of the right arm (**3B**). Angiography of the left arm (**3C** and **3D**) demonstrating cervical rib and thrombosis of subclavian and brachial arteries.

rying from 46 to 67.8% in different parts of the world.<sup>9,12-15</sup> However, digital ischemic lesions usually are not part of the clinical spectrum of TA. This finding was the first clinical sign to indicate other diagnostic possibility in our case. The vascular form of TOS is less frequently found than the neurological form, and in most of cases requires surgical treatment. We should be alert for this diagnosis in a young individual without high risk for atherosclerosis who presents ischemic manifestations in upper limbs.<sup>16</sup>

Arterial form of TOS usually presents as cold extremity, weakness, intermittent claudication, diffuse pain and decreased amplitude of the arterial pulse. Venous involvement usually presents with venous thrombosis, superficial vessels distension, edema and pain.<sup>6</sup>

Massionneure et al. classified arterial manifesta-

tions of TOS in 3 types: partial or complete thrombosis, post-stenotic dilatation and post-stenotic aneurysm of subclavian artery. These lesions may cause distal embolization, claudication, vasomotor phenomena and digital gangrene. Retrograde embolization from subclavian to vertebral or carotid arteries are rarely described.<sup>17</sup> Thrombosis of the subclavian vein occurs most often in men with strenuous job and presents as edema and cyanosis of the upper limb or distended superficial veins of the shoulders or chest.<sup>3</sup>

Our patient presented partial thrombosis of the subclavian and axillary arteries and a total thrombosis of the left brachial artery, without aneurysms. The distal ischemic lesions could be due to embolism of proximal thrombus or insufficient collateral vessel for irrigation of distal regions.

There is no specific diagnostic method for none

of TOS forms. On physical examination, various tests had been described, such as Adson's test and hyper-abduction, but their sensibility and specificity are not still defined.<sup>18</sup> Costo-clavicle or Hasted's test, Roos' test and Wright test are others maneuvers that can be used to evaluate TOS patients. However, false-positive or false-negative results can be found.<sup>7</sup>

Cervical ribs are described in 10% of TOS patients and in 0,01 to 0,5% in the general population in which most of them are asymptomatic.<sup>3</sup> Cervical ribs are more common in women than men and bilateral in more than 50%.<sup>19</sup> The presence of cervical rib is not diagnostic for TOS and its absence does not invalidate the diagnosis.<sup>1</sup> It is unknown why only few patients with cervical rib develop TOS. The format and the consistency of fibrous band that leagues this rib to the first rib seem to be one of the factors involved in the development of symptoms. Nevertheless, it seems to be related to some sports and jobs that demand a prolonged arm hyper-abduction.<sup>6</sup>

In comparison to other image methods, Doppler ultra-sound and angiography in neutral and hyper-abduction of the arm are useful for the diagnosis of the vascular form of TOS.<sup>16</sup> Doppler ultrasound has limitations in obese individuals and in areas in which bone structures overlies vessels. In these cases conventional or magnetic resonance (MR) angiography are useful<sup>20</sup> specially to demonstrate fibrous bands and brachial plexus deflection in patients without cervical rib.<sup>7</sup>

Nervous conduction studies and ENMG can help the diagnosis by revealing decreased sensorial or motor action potential in ulnar and/or median nerves. ENMG can also reveal abnormalities in the intrinsic muscles of the hands.<sup>3</sup>

The treatment of TOS is still controversial<sup>21</sup> and can be conservative or surgical.

Conservative treatment includes behavioral changes by avoiding activities and positions that determine its appearance, beside rehabilitation with strengthening of pectoral musculature and postural positioning. The improvement after conservative treatment varies from 50 to 90% and depends on its etiology.<sup>3</sup>

Surgical treatment involves surgical decompression and, when necessary, vascular reconstruction.<sup>3</sup> Cervical rib excision and/or first rib excision; resection of cervical muscles, brachial plexus neurolysis and complementary vascular procedures are some of surgery procedures applied to TOS pa-

tients.<sup>16,18</sup> The presence of cervical rib *per se* is not an indication for surgery, unless there is failure in conservative treatment or incapacitating symptoms.<sup>19</sup> Vascular reconstruction after decompression presents good results on a short and long term follow-up. Endovascular treatment with stents is also described, however long term studies showed high chance of re-stenosis. The treatment of venous involvement include early use of thrombolytic agents followed by anticoagulation and late surgical decompression, or thrombolytic therapy through catheter followed by early surgical decompression and anticoagulation followed by balloon angioplasty in cases of stenosis. These options had better results when compared to anticoagulation alone.<sup>16</sup>

We described a young woman with neurogenic and vascular TOS characterized by intermittent claudication, bruit over subclavian arteries, absence of arterial pulse and non measurable blood pressure in the left arm. All of these features could be suggestive of TA. However, TA is a chronic arteritis and rarely causes ischemic cutaneous lesions as presented by our patient. This case emphasizes the importance of a detailed clinical examination and the differential diagnosis between these pathologies which have different treatment and prognosis. We should pay attention to suspicious cases of TOS, because some of its manifestations may be irreversible in case of late diagnosis.

#### Correspondence to

Emilia I Sato  
UNIFESP – Disciplina de Reumatologia  
Rua Botucatu, 740, CEP 04023 900 – São Paulo-SP, Brazil  
E-mail: eisato@unifesp.br

#### References

1. Rosa Filho BJ. Síndrome do desfiladeiro torácico. Available from: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/desfiladeiro.htm>. Accessed on Sep. 2006.
2. Charon J-PM, Milne W, Sheppard DG et al. Evaluation of MR angiographic technique in the assessment of thoracic outlet syndrome. *Clin Radiol* 2004;59:588-595.
3. Huang JH, Zager EL. Thoracic outlet syndrome. *Neurosurgery* 2004;55:897-902.
4. Colli BO, Carlotti CG, Assirati JA, Marques Jr. W. Neurogenic thoracic outlet syndromes: a comparison of true and nonspecific syndromes after surgical treatment. *Surgical Neurology* 2006;65:262-272.
5. Sanders RJ, Hammond SL, Rao NM. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2007;46:601-604.
6. Scola RH, Werneck LC, Iwamoto FM et al. Síndrome

- do desfiladeiro torácico tipo neurogênico verdadeiro. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:659-665.
7. Cruz M, Matos AA, Saldanha T et al. Angiografia como método de diagnóstico da síndrome do desfiladeiro torácico neurovascular. A propósito de um caso. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:267-271.
  8. Valente RM: Vasculitic syndromes. In: KELLEY, W. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders, 1997: 1079-1122.
  9. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG: Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* 1989;80:429-437.
  10. Numano F, Kakato T: Takayasu arteritis – five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54:S1-S10.
  11. Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.
  12. Sato EI, Sasaki Jr RH, Leão CS, Hata FS, Nunes DS, Santo BE. Arterite de Takayasu: estudo clínico e angiográfico. *Rev Bras Reumatol* 1998;38:9-14.
  13. Watzko WL, Chaves AMA, Rachid A, Rachid Filho A, Radominski SC. Takayasu's arteritis: by the way of 24 case histories: revision. *Rev Bras Reumatol* 1989;29: 161-165.
  14. Cañas CA, Jiménez CA, Ramirez LA et al. Takayasu arteritis in Colombia. *Int J Cardiol* 1998;66: S73-79.
  15. Kerr GS, Hallaman CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120: 919-929.
  16. Davidovic LB, Kostic DM, Jakovljevic NS et al. Vascular outlet syndrome. *World J Surg* 2003;27:545-550.
  17. Massionneure H, Planchon B, De Faucal P et al. Vascular manifestations in TOS. Prospective study of 104 patients. *J Mal Vasc* 1991;16:220-225.
  18. Paiva ES, Engelhorn AL, Mazer S. Síndrome do desfiladeiro torácico predispondo a trombose arterial e venosa em membro superior associada à síndrome antifosfolipídica. *Rev Bras Reumatol* 2001;41:315-318.
  19. Sanders RJ, Hammond SL. Management of cervical ribs and anomalous first ribs causing neurogenic thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2002;36:51-56.
  20. Hagspiel KD, Spinosa DJ, Angle JF et al. Diagnosis of vascular compression at the thoracic outlet using gadolinium-enhanced high-resolution ultrafast MR angiography in abduction and adduction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:152-154.
  21. Samarasam I, Sadhu D, Agarwal S et al. Surgical management of thoracic outlet syndrome: a 10 year experience. *ANZ J Surg* 2004;74:450-454.

## 36th European Symposium on Calcified Tissues

Viena, Áustria  
23-27 de Maio de 2009

## Reunião SPR / Iniciativa 3E: Recomendações para a Artrite Indiferenciada

Penha Longa, Portugal  
29-30 de Maio de 2009

## ARTRALGIAS, DORES ÓSSEAS, ANTICORPOS ANTI-NUCLEARES POSITIVOS E TROMBOCITOPENIA... DIAGNÓSTICO: DOENÇA DE NIEMANN-PICK

C. Ambrósio,\* S. Serra,\* M. Alexandre,\*\* A. Malcata\*

### Resumo

O diagnóstico diferencial das doenças reumáticas é, por vezes, complexo, dada a inespecificidade de algumas manifestações clínicas. Um exame objectivo cuidadoso e o recurso aos vários exames complementares disponíveis permitem-nos diagnosticar patologias que surpreendem, pela sua raridade, despertando a nossa consciência para a necessidade de considerá-las na nossa lista de diagnósticos diferenciais.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente enviada à consulta de Reumatologia por artralguas e dores ósseas. A avaliação clínica e os exames complementares conduziram-nos ao diagnóstico de doença de Niemann-Pick tipo B. Tecem-se considerações acerca do desafio diagnóstico deste caso, especialmente pela sua raridade na prática clínica quotidiana.

**Palavras-chave:** Niemann-Pick; Anticorpos antinucleares; Trombocitopenia; Artralgia; Dor óssea.

### Abstract

The differential diagnosis of rheumatic diseases is sometimes very complex given the lack of specificity of some clinical manifestations. A careful physical examination with the aid of laboratory and radiographic findings can lead us to some rare conditions, reminding that they should never be forgotten in the differential diagnosis. The authors present a case report of a woman referred to the rheumatology department with joint and bone pain. Physical examination and laboratory findings lead us to the diagnosis of type B Niemann-Pick di-

sease. Some considerations about the diagnostic challenge of this rare clinical condition are made.

**Keywords:** Niemann-Pick; Antinuclear antibody; Thrombocytopenia; Arthralgia; Bone pain.

### Introdução

Se é verdade que algumas manifestações clínicas de doenças reumatológicas são muito específicas de certas entidades clínicas, outras há que, pela sua elevada frequência em patologias não reumáticas, tornam mais difícil estabelecer um diagnóstico final.

O caso que apresentamos é um desses exemplos. A existência de artralguas, dores ósseas e anticorpos antinucleares (ANA) positivos levaram a doente à consulta de Reumatologia, com o diagnóstico de Síndrome de Sjögren mas, todo o processo de diagnóstico diferencial, bem como os exames complementares usados, conduziram ao diagnóstico de uma patologia pouco frequente e bem mais rara, a doença de Niemann-Pick.

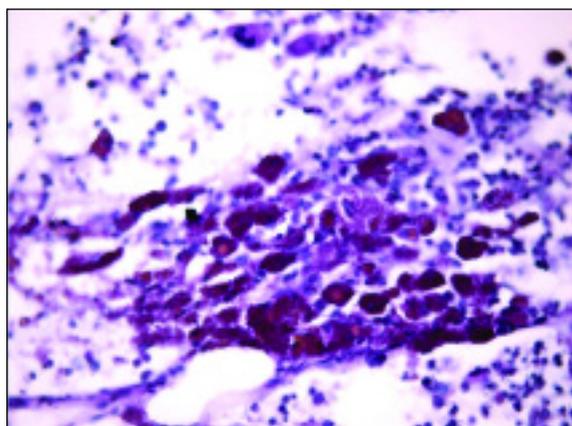
### Caso Clínico

Mulher de 31 anos de idade, caucasiana, com artralguas de ritmo misto envolvendo joelhos e tibio-társicas e dores ósseas nos membros inferiores com 11 anos de evolução, associadas a xerostomia que foi enviada à consulta com o diagnóstico provável de Síndrome de Sjögren primário, sob terapêutica com hidroxiquina e prednisolona 5 mg/dia, que fazia desde há 7 anos. Nos antecedentes familiares havia a salientar um sobrinho de 14 anos com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES).

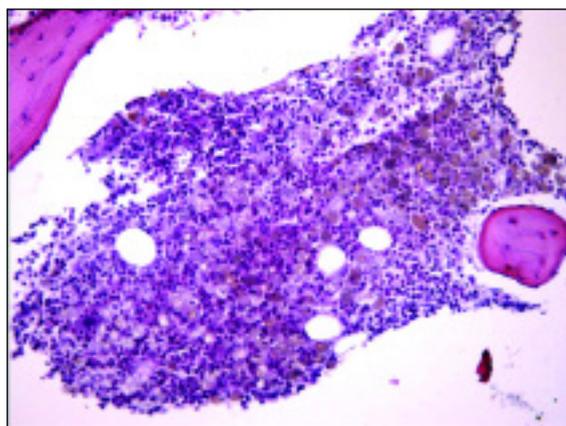
Ao exame objectivo geral não apresentava alterações da pele ou mucosas; sem adenopatias palpáveis; exame cervical normal; presença de saliva no pavimento bucal, sem cáries; auscultação car-

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE



**Figura 1.** Biopsia óssea com coloração PAS 400x.



**Figura 2.** Biopsia óssea com coloração HE 200x.

dio-pulmonar sem alterações; ao exame abdominal constatou-se hepatoesplenomegalia; sem edemas dos membros inferiores.

No exame reumatológico não apresentava articulações tumefactadas ou dolorosas. O teste de Schirmer era de 15 mm bilateralmente.

Hemograma e leucograma normais, trombocitopenia de 111 G/L. Apresentava valores de transaminases e bilirrubinas normais, bem como o colesterol total, colesterol HDL, LDL e triglicérides. ANA positivo++ padrão mosqueado, com anti-SSA positivo forte.

A ecografia abdominal com *ecodoppler* visceral revelou hepatomegalia moderada, fígado de contornos regulares e de textura homogênea; esplenomegalia volumosa (20x19x7,5cm) com ectasia do hilo esplênico e ectasia da veia porta, bem como da veia esplênica; boa permeabilidade da veia porta, sem dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas.

As radiografias do tórax, bacia, joelhos, pés e mãos eram normais.

Realizou biopsia óssea que mostrou infiltração de células histiocitárias (Figuras 1, 2 e 3), sendo o estudo bioquímico lisossomal compatível com doença de Niemann-Pick, tipo B, confirmado posteriormente pela cultura de fibroblastos.

A cintigrafia e a biopsia das glândulas salivares não mostraram alterações.

Realizou ainda TAC torácica de alta resolução (Figura 4) que revelou espessamento micro-nodular do interstício peri-broncovascular, septal e sub-pleural, em toda a altura dos campos pulmonares, com preservação da arquitetura pulmonar, com provas funcionais ventilatórias e DLCO normais.

A densitometria óssea revelou a presença de osteoporose, com *Z-score* total da coluna lombar de -2,7 e do colo do fémur -2,5.

Foi observada em consulta externa de Oftalmologia, onde não foram encontradas alterações sugestivas de doença de Niemann-Pick («manchas vermelho cereja» ou halos na mácula, opacidade da córnea ou descoloração acastanhada da lente) ou de queratoconjuntivite seca.

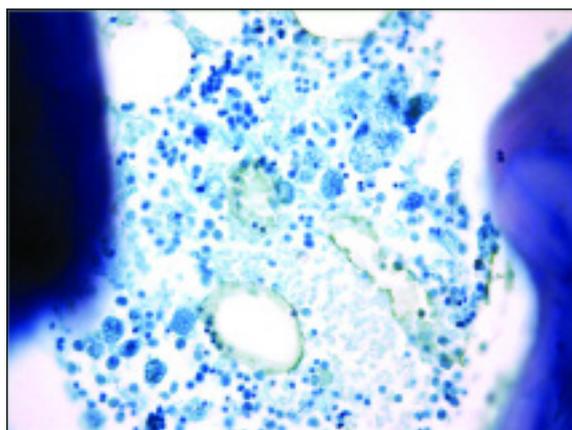
## Discussão

A doença de Niemann-Pick é uma doença lisossômica de deposição, por deficiência enzimática da esfingomielinase. Existem os sub-tipos A, B, C ou D (variante do tipo C), de acordo com a apresentação clínica e órgãos afectados, sendo os tipos A e B de transmissão autossômica recessiva.<sup>1</sup>

O tipo A, hoje designado por IA, é a forma mais frequente, com uma incidência de 1/40.000 entre os judeus Ashkenazi, não existindo, no entanto, dados sobre a sua prevalência noutras populações, nomeadamente europeus. Apresenta-se sob uma forma aguda neuronopática, com uma profunda e rápida perda das funções cognitivas, com a morte entre os 2-3 anos de vida.<sup>2</sup>

No tipo B, mais raro (incidência em judeus Ashkenazi de 1/80.000), não há atingimento neurológico, e caracteriza-se pela presença de hepatoesplenomegalia, dislipidemia, envolvimento pulmonar e ocular,<sup>3</sup> citopenias, dor e disfunção gastrointestinal, dores ósseas, articulares e fracturas.<sup>4-6</sup>

As irregularidades no sistema imune nos indi-



**Figura 3.** Biopsia óssea com coloração Giemsa 400x.

víduos com doenças de deposição lisossômica são ainda difíceis de compreender. Parece existir, nomeadamente no Niemann-Pick tipo C, uma hiperactividade do sistema imune, cuja importância clínica é ainda discutível.<sup>7</sup>

A presença de autoanticorpos nesta doente carece ainda de uma melhor compreensão. A positividade dos ANA noutras doenças de acumulação foi já relatada, nomeadamente na Doença de Gaucher, mas, e apesar dos elevados títulos encontrados, parecem tratar-se de autoanticorpos não específicos e não patogénicos.<sup>8</sup> No caso particular da nossa doente, foi feita a pesquisa da possibilidade da coexistência de uma doença autoimune, nomeadamente Síndrome de Sjögren, sem que, no entanto, tivessem sido encontradas alterações sugestivas de tal, à excepção da positividade do anti-SSa, não preenchendo pois critérios de diagnóstico.

Nestes doentes, a existência de trombocitopenia parece dever-se à infiltração medular por histiócitos e existência de hiperesplenismo; no entanto, o recurso à esplenectomia é ainda muito controverso já que, a remoção do baço pode acelerar o depósito de glicolípidos noutras órgãos, como se crê acontecer na Doença de Gaucher.<sup>9</sup> As manifestações esqueléticas apresentadas pelos doentes com doenças de deposição lisossômica, nomeadamente na Doença de Gaucher, devem-se aos efeitos secundários da deficiência da beta-glicocerebrosidase sob a mineralização óssea, podendo incluir osteoporose, necrose avascular, especialmente da cabeça do fémur e fracturas patológicas.<sup>10</sup>

Não há tratamento específico para a doença de Niemann-Pick, podendo o transplante de fígado



**Figura 4.** TAC torácica de alta resolução.

ajudar na correcção da disfunção hepática. A correcção da dislipidémia pode ser conseguida com agentes hipolipidémiantes, mas não altera a evolução da doença. Estão em curso novas pesquisas terapêuticas mas cujos alvos são as variantes A e C da doença.

Com este caso pretendemos ilustrar que nem sempre os diagnósticos são lineares e que sempre que uma peça do «puzzle» de sinais e sintomas parece não «encaixar», no caso concreto a hepatoesplenomegália, os diagnósticos devem ser questionados (ou re-equacionados).

#### Correspondência para

Catarina Ambrósio  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, Coimbra  
E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

#### Referências

1. Fotoulaki M, Schuchman EH, Simonaro CM et al. Acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease: novel findings in a Greek child. *J Inher Metab Dis* 2007 Sep 17 (Epub)
2. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: A frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci USA* May 1991;88:3748-3752
3. McGovern M, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*

- 2004;111:1424-1427
4. Schuchman E. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:654-663
  5. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004;114:672-677
  6. Volders P, Van Hove J, Lories RJ. Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. *Am J Medical Genetics* 2002;109:42-51
  7. Castaneda JA, Lim MJ, Cooper JD, Pearce DA. Immune system irregularities in lysosomal storage disorders. *Acta Neuropathol* 2008;115:159-174
  8. Shoenfeld Y, Beresovski A, Zharhary D et al. Natural Autoantibodies in sera of patients with Gaucher's Disease. *J Clin Immunology* 1995;15:363-372
  9. Kyllerman M, Conradi N, Månsson JE, Percy AK, Svennerholm L. Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:448
  10. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997;12:687-696
- 

## **EULAR Congress 2009**

**Copenhaga, Dinamarca  
10-13 de Junho de 2009**

---

## **2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Psoriasis – Skin and Beyond**

**Estocolmo, Suécia  
24-28 de Junho de 2009**

---

## LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS EM DOENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Cátia Duarte,\* Maura Couto,\* Luís Inês,\*\* Jorge Silva,\*  
Isabel Sousa,\*\* Armando Malcata\*

## Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 44 anos com Lúpus Eritematoso Sistémico diagnosticado há 4 anos. Apresentou-se com sinais constitucionais e dorsolombalgia contínua, com cerca de um mês de evolução, tendo-se evidenciado nos exames complementares massa esplénica e múltiplas adenopatias lomboaórticas. Foi diagnosticado um Linfoma Não Hodgkin do subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B. O caso clínico é discutido com referência ao risco de neoplasias em doentes com LES.

**Palavras-Chave:** LES; Neoplasia; Linfoma Não Hodgkin.

## Abstract

The authors present the case of a 44-year-old female patient with Systemic Lupus Erythematosus diagnosed 4 years earlier. She presented with constitutional symptoms and back pain and one month later a diagnosis of Non Hodgkin Lymphoma was established (subtype Diffuse Large B Cells Lymphoma). The risk of malignancy associated to SLE is discussed.

**Keywords:** SLE; Malignancy; Non-Hodgkin Lymphoma.

## Introdução

O prognóstico do Lúpus eritematoso sistémico (LES) é condicionado por complicações relacionadas com a actividade da doença e suas sequelas, pelos efeitos adversos da terapêutica e pela co-morbilidade associada. Desde há mais de duas décadas é descrito um padrão bimodal de mortalidade no LES. A actividade da doença, nomeadamente o envolvimento de órgãos *major* e as complicações infecciosas são os principais responsáveis pela mortalidade nos primeiros anos de doença. O prognóstico a longo prazo é condicionado pelas sequelas da doença e pela co-morbilidade, com destaque para os eventos cardiovasculares e neoplasias.<sup>1</sup>

Os progressos na monitorização e terapêutica do LES permitiram reduzir muito a mortalidade precoce. A co-morbilidade associada adquire por isso um papel cada vez mais determinante do prognóstico a longo prazo. Os estudos realizados indicam um risco acrescido de neoplasias nos doentes com LES, em particular hematológicas. Na abordagem do doente, o diagnóstico diferencial entre neoplasia, infecção e complicações da doença de base e da sua terapêutica pode ser complexo.

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 44 anos, seguida no Serviço de Reumatologia com o diagnóstico de LES estabelecido em 2002, com envolvimento articular, cutâneo (fotossensibilidade, aftose oral), hematológico (leucopenia e linfopenia), renal (Glomerulonefrite Classe II), imunológico [Anticorpos antinucleares (ANA) positivos, anti-dsDNA positivo] e Síndrome antifosfolípido secundária (Trombose venosa profunda, anticoagulante lúpico positivo). Em Junho de 2006 fora internada para realização de biopsia renal, por apresentar proteinúria de 742 mg/24 horas. No decurso desse internamento, não

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

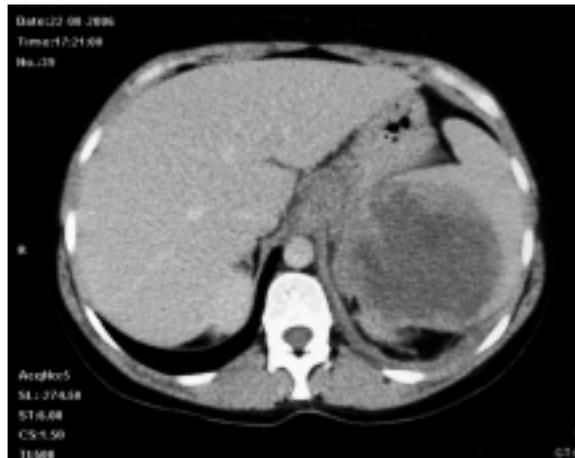
\*\*Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

\*\*\*Serviço de Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



**Figura 1.** Radiografia do tórax mostrando elevação da hemicúpula diafragmática esquerda

referiu queixas nem apresentou anomalias relevantes ao exame clínico, para além de varizes em ambos os membros inferiores. A avaliação analítica então realizada não evidenciava qualquer alteração do hemograma, LDH 400 UI/L (N<270 UI/ml), sem outras alterações da bioquímica. Velocidade de sedimentação de 61mm/1ª hora e Proteína C Reactiva (PCR) de 2,3 mg/dL, fracções do Complemento (C3 e C4) normais, radiografia do tórax sem alterações. A biopsia renal demonstrou glomerulonefrite lúpica classe II da OMS. A doente manteve medicação com azatioprina 50 mg 3id (2,5 mg/Kg/dia, desde Setembro de 2004), prednisona 15 mg id, hidroxiquina 400 mg id (introduzida em Março de 2002), varfarina 5 mg id e enalapril 20 mg id. Um mês depois, em Julho de 2006, sem factor desencadeante reconhecido, iniciou quadro de dorsolombalgia contínua, sem irradiação, acompanhada de astenia, febre (38,5°C), tosse seca, náuseas e vômitos esporádicos. Recorreu ao Serviço de Urgência de hospital distrital, onde se estabeleceu o diagnóstico de pneumonia da base esquerda sendo medicada com Claritromicina 1 cp de 12/12h e acetilcisteína. A 22 de Agosto, recorre novamente ao Serviço de Urgência do hospital da área de residência por persistência das queixas. Ao exame objectivo apresentava-se queixosa, febril (39°C), com abdómen difusamente doloroso, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Os exames complementares realizados mostraram as seguintes anomalias: anemia normocrómica normocítica (Hemoglobi-



**Figura 2.** TAC Abdominal mostra a presença de massa heterogénea com 120x132x126 mm, a nível da base pulmonar esquerda, de conteúdo sólido, com áreas hipodensas.

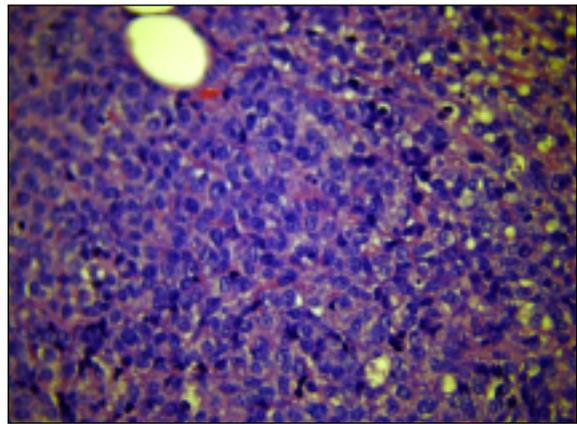
na= 9 g/dL), sem outras alterações do hemograma; LDH elevada (2.528 U/L); radiografia do tórax mostrando elevação da hemicúpula diafragmática esquerda (Figura 1); ecografia abdominal evidenciando múltiplas imagens nodulares hipocogénicas localizadas a nível do hilo esplénico, tronco celíaco e para-aórticas, sugestivas de adenopatias e volumosa massa heterogénea, localizada no parênquima esplénico com 10cm de maior diâmetro, sem plano de clivagem com o pólo superior do rim. Foi realizada TAC abdominal que confirmou a presença de massa heterogénea com 120x132x126 mm, a nível da base pulmonar esquerda, de conteúdo sólido, com áreas hipodensas, provocando elevação da hemicúpula esquerda, desvio contralateral do esófago, compressão da câmara de ar gástrica, desvio posterior da glândula suprarenal esquerda e baço (Figura 2). Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de abscesso ou lesão tumoral necrosada, pelo que a doente iniciou terapêutica com piperacilina/tazobactam 4,5g de 8/8h e metronidazol 500 mg 8/8 h. A doente foi posteriormente transferida para o Serviço de Reumatologia.

À entrada, em Agosto de 2006, mantinha queixas de lombalgia contínua, astenia e anorexia. Referia emagrecimento (2kg num mês, 3% do peso corporal), febre, sudorese nocturna, náuseas e vômitos ocasionais. No exame objectivo apresentava palidez cutânea, temperatura axilar: 38,7°, T.A.=90/60 mmHg, auscultação cardíaca: taquicardia (120bpm), sem sopros, auscultação pulmonar:

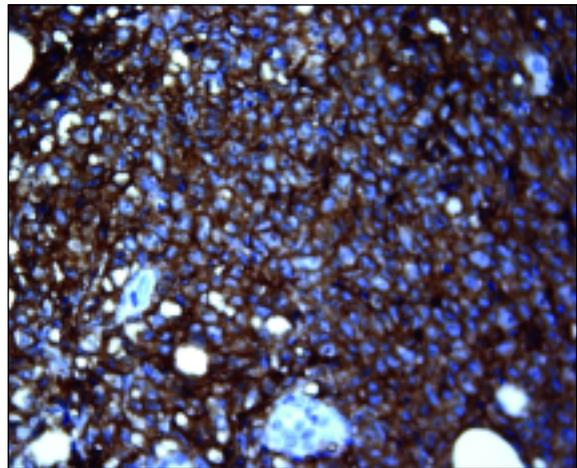
diminuição do murmúrio vesicular na base esquerda; palpação abdominal com dor difusa, mais intensa no quadrante superior esquerdo, sem defesa nem sinais de irritação peritoneal, sem organomegalias palpáveis. Os exames complementares mostraram: Hemoglobina= 10 g/dL, VGM= 101 fl, Leucócitos=79 10<sup>3</sup>/μL, neutrofilia (87,6%), Plaquetas=445 10<sup>3</sup>/μL, Sódio=130 mEq/L, Proteínas totais=5,6 mg/dL, Albumina=2,5 mg/dL, G-GT=119 U/L, Fosfatase alcalina= 157 U/L, LDH=999 U/L, VS=109 mm, PCR=14,92 mg/dl, sem outras alterações na bioquímica. As hemoculturas e urocultura foram negativas, bem como as análises serológicas para HIV, Hepatite B e C, CMV (imune); EBV (imune); HSV (imune); *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Treponema pallidum* e *Brucella*, ANA positivos, padrão granular fino denso, anti-dsDNA negativo, C3= 0,88 (0,9-1,80) e C4=0,8 (0,1-0,4).

Foi colocada a hipótese diagnóstica de linfoma pelo que se procedeu à biópsia guiada por TAC da massa esplénica. O resultado histopatológico da peça de biópsia revelou áreas de fibrina e elementos sanguíneos polinucleares, tecido necrosado, estruturas cocobacilares, podendo corresponder a abscesso. Não foram obtidas amostras para cultura. A doente manteve terapêutica antibiótica empírica de largo espectro.

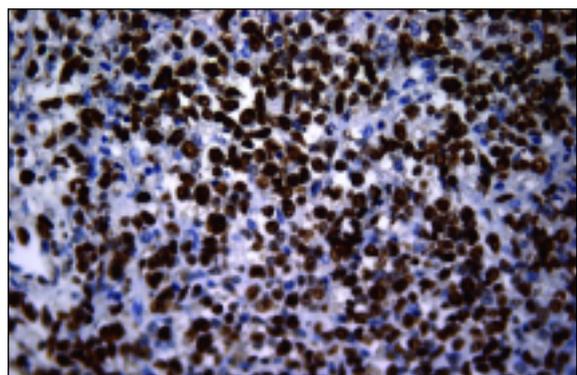
No decurso da primeira semana de internamento, o estado clínico da doente agravou-se com desenvolvimento de suboclusão intestinal, tendo sido documentado por ecografia o aumento das dimensões da massa esplénica e o aparecimento de outros nódulos hipocogénicos e múltiplas adenopatias, formando um conglomerado de 11,8 cm, com efeito compressivo sobre o pâncreas. O caso clínico foi reavaliado em conjunto com a Hematologia e a Cirurgia Geral. Mantendo-se a hipótese diagnóstica de linfoma, com provável infecção secundária, decidiu-se efectuar laparotomia para eventual ressecção da massa e novas colheitas para análise histopatológica. Foi então identificada uma massa sólida, não mobilizável, estendendo-se desde o hipocôndrio esquerdo à raiz do mesentério, sem plano de clivagem com o pólo superior do baço e pâncreas e aderências à parede posterior do estômago e 1ª ansa do jejuno. Tratava-se de uma massa irressecável pelo que apenas se procedeu a colheita de amostras. O resultado anatomopatológico demonstrou linfoma B difuso de grandes células do retroperitôneo, com anti-CD20, Ki 67 elevado (>50%), CD 10, CD 30, bcl-2 e bcl-6 (Figuras 3, 4 e 5).



**Figura 3.** Exame Anatomopatológico do Tumor Retroperitoneal (coloração Hematoxilina-Eosina): Linfoma B Difuso de Grandes Células



**Figura 4.** Tumor Retroperitoneal-Exame Anatomopatológico (Imuno-Histoquímica): elevada expressão de CD-20



**Figura 5.** Tumor Retroperitoneal – Exame Anatomopatológico (Imuno-Histoquímica): elevada expressão de Ki-67

O Consultor de Hematologia considerou que o estado geral da doente não permitia efectuar o regime de quimioterapia apropriado. Ao longo do internamento houve um progressivo agravamento clínico e laboratorial, vindo a doente a falecer ao 26º dia de internamento, cerca 60 dias após o início da sintomatologia associada ao linfoma.

## Discussão

O LES é uma doença multissistémica cujo diagnóstico se baseia na presença de manifestações clínicas e alterações laboratoriais definidas pelos critérios de classificação de LES do ACR.<sup>2</sup> Esta doente tinha o diagnóstico de LES estabelecido de acordo com estes critérios, caracterizando-se por envolvimento articular, renal (glomerulonefrite Lúpica Classe II, classificação OMS), hematológico (leucopenia e linfopenia) e imunológico (ANA positivos, padrão homogéneo e anti ds-DNA positivo). A doente apresentava ainda queixas secas (xerostomia e xeroftalmia), sem anti-SSA ou anti-SSB, não cumprindo critérios para Síndrome de Sjögren.

Vários diagnósticos diferenciais poderiam ser considerados perante este caso clínico. As hipóteses de neoplasia maligna, nomeadamente linfoproliferativa, infecção e agudização da actividade do LES foram colocadas *ab initio*. A hipótese de estarmos perante um processo neoplásico linfoproliferativo parecia, face aos dados clínicos apresentados pela doente à entrada no nosso serviço, o diagnóstico mais provável. A presença de sintomas constitucionais como a febre, a sudação nocturna, a astenia, LDH elevada, elevação dos parâmetros de fase aguda, que são inespecíficos, poderiam estar presentes em qualquer uma das hipóteses de diagnóstico colocadas, mas a presença de múltiplas adenopatias intraabdominais e de uma massa esplénica observadas nos exames imagiológicos constituíam um achado a favor de linfoma.

A não identificação de qualquer agente infeccioso nas diversas culturas de materiais biológicos colhidos e a negatividade das serologias realizadas, eram factores contra a hipótese de infecção.

Nesta situação clínica, a biopsia dirigida duma adenopatia ou da lesão esplénica com caracterização anatomopatológica constituiria a única forma de estabelecer um diagnóstico definitivo. A primeira biopsia realizada, guiada por TAC da lesão esplénica, apenas permitiu a identificação de ma-

terial necrosado. Poderíamos estar desta forma perante um abscesso ou uma lesão neoplásica com necrose da massa tumoral e sobreinfecção.

O agravamento clínico, com o desenvolvimento de oclusão intestinal por provável compressão extrínseca e laboratorial tornaram imperiosa a realização de laparotomia. A identificação de uma massa de grandes dimensões sem planos de clivagem com baço, duodeno, estômago e invasão de grandes vasos inviabilizou qualquer atitude terapêutica, tendo sido colhido apenas material por biopsia, cujo exame anatomopatológico e imunohistoquímico permitiu estabelecer o diagnóstico de linfoma difuso de células B (LDCB) do retroperitoneo. O linfoma difuso de células B é um dos subtipos histológicos mais comuns de linfomas não Hodgkin e uma das formas clinicamente mais agressivas. É uma neoplasia de grandes células B, transformadas com proeminentes núcleos e citoplasma basofílico, com um padrão de crescimento difuso e uma elevada taxa de proliferação.

As células malignas do LDCB geralmente expressam antigénios de superfície de células B (CD19, CD 20, CD 22, CD79a), assim como CD45 e menos comumente CD10 e CD5, este último associado a pior prognóstico.<sup>3,4</sup> Entre 20 a 80% dos doentes expressam a proteína bcl-2, a qual poderá estar associada a um pior prognóstico. A expressão de bcl-6 ocorre em cerca de 70% dos doentes. A fracção proliferativa é determinada pela expressão do Ki-67, sugerindo alguns estudos um maior risco de localização extranodal envolvendo mais que uma área, mas a sua relação com a sobrevida dos doentes ainda não está determinada.<sup>3</sup>

A doença apresenta-se sob a forma localizada em aproximadamente 20% dos casos, contudo doença disseminada pode estar presente *ab initio* em 40% dos doentes e, em muitos casos, caracterizada por infiltração extranodal (tracto gastrointestinal, pulmão, suprarrenal, pele, fígado, mama, seios paranasais). Os sintomas B estão presentes em aproximadamente 30% dos doentes.<sup>5</sup>

A resposta à terapêutica, assim como a taxa de sobrevida, está fortemente relacionada com o Índice de Prognóstico Internacional (IPI).<sup>6</sup> A idade, o estado geral do doente, os níveis de LDH e o estágio de acordo com a classificação de Ann Arbor são considerados factores preditivos neste índice.<sup>6</sup> A nossa doente apresentava uma idade inferior a 60 anos (0 pontos), níveis de LDH elevados (1 ponto), um estado geral degradado, necessitando de ajuda nas actividades de vida diária e confinada ao

**Tabela I. Estudos publicados da ocorrência de neoplasia em doentes com LES**

Estudo	Nº de Doentes	RR Neoplasia IC 95%	RR de LNH
Pettersson et al, 1992 <sup>10</sup>	205	2,6 (1,5-4,4)	44 (12-111)
Sweeney et al, 1995 <sup>11</sup>	219	1,4 (0,5-3,0)	10 (0,13-56)
Abu- Shakra et al, 1996 <sup>12</sup>	724	1,1 (0,7-1,69)	5,4 (1,1-169)
Sultan et al, 2000 <sup>13</sup>	276	1,2 (0,5-2,1)	Sem casos
Cibere et al, 2001 <sup>14</sup>	297	1,6 (1,1-2,3)	7,0 (1,9-18)
Nived et al, 2000 <sup>15</sup>	116	1,5 (0,8-2,6)	12 (1,3-42)

leito (1 ponto) e um estádio Ann Harbor III (1 ponto). De acordo com este índice, a doente apresentava um risco elevado, com um prognóstico de sobrevivência aos 5 anos de 20%. Além disso, o LES de acordo com os estudos mais recentes, condiciona pior prognóstico.<sup>7</sup>

O tratamento depende sobretudo do estadiamento da situação clínica, mas esquemas de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona constituem a opção terapêutica inicial. Recentemente o anticorpo monoclonal anti-CD20, Rituximab, tem sido associado a estes esquemas de quimioterapia com resultados favoráveis.<sup>8,9</sup> No caso clínico apresentado, o facto de a doente ter sido submetida a laparotomia inviabilizou o início do esquema de quimioterapia referido.

A associação de doenças auto-imunes, entre as quais a Artrite Reumatóide, a Síndrome de Sjogren e o LES, com neoplasias tem sido frequentemente evocada<sup>10-17</sup> (Tabela I).

De todas as neoplasias, os linfomas, e particularmente os linfomas não Hodgkin, são os mais frequentemente associados ao LES.<sup>10-15,17,18</sup> Num estudo observacional, multicêntrico internacional, realizado por Bernantsky *et al*,<sup>17</sup> verificou-se que as neoplasias malignas eram mais frequentes nos doentes com LES, sendo os linfomas não Hodgkin os mais comuns (RR= 3,64, IC95%: 2,63-4,93). Neste mesmo estudo, concluiu-se que o risco de neoplasias hematológicas é maior no primeiro ano de doença (RR=6,38; IC95%: 2,91-12,13). Numa avaliação dos linfomas não-Hodgkin que ocorreram nessa mesma coorte, verificou-se que o linfoma difuso de grandes células B era a forma mais frequente (11 casos em 42) e a que conferia um pior prognóstico (sobrevivência de 1,2 anos após o diagnóstico).<sup>7,17</sup>

O mecanismo que explique a associação entre

LES e neoplasias não está totalmente esclarecido, mas algumas hipóteses têm sido sugeridas, nomeadamente a terapêutica imunossupressora tem sido frequentemente evocada com um possível factor de risco. Apesar de alguns modelos experimentais em animais apontarem nesta direcção, estudos recentes evidenciam que apesar da exposição a alguns agentes citostáticos, nomeadamente ciclofosfamida e azatioprina, estar associado a um aumento

de risco, este não é significativo quando comparado com os controlos.<sup>19</sup> Num estudo de Bernantsky,<sup>17</sup> o risco de linfoma é mais frequente no primeiro ano o que sugere que o risco não é exclusivamente justificado por exposição cumulativa a terapêuticas imunossupressoras. Algumas manifestações clínicas foram associadas a um risco superior de neoplasias nomeadamente hematológicas. Num estudo recente, a presença de queixas secas e o envolvimento pulmonar associaram-se a um risco mais elevado de neoplasia.<sup>20</sup> No caso clínico descrito, a doente encontrava-se medicada com azatioprina desde há dois anos e apresentava um síndrome seca o que, à luz destes estudos, poderia constituir um risco mais elevado.

Outras teorias têm sido apontadas para explicar a associação de LES e linfomas. A elevada acumulação de linfócitos B e T, cuja hiperreactividade poderia conduzir a uma resposta imunológica anormal é apontada como uma possível explicação.<sup>21,22</sup> O oncogene *bcl-2* é um protooncogene frequentemente associado aos linfomas não Hodgkin.<sup>23</sup> A sua expressão está elevada nos doentes com LES, correlacionando-se com a actividade da doença.<sup>24,25</sup> O *bcl-2* prolonga a sobrevivência de linfócitos B hiperactivos, aumentando a possibilidade de transformação maligna.<sup>21</sup> Por outro lado, as infecções persistentes por vírus têm sido implicados na patogénese de diversos tipos de linfomas, entre os quais o EBV é o mais frequentemente implicado. Nos doentes com LES, devido a uma deficiência de resposta citotóxica mediada por células T, a infecção por EBV pode persistir, predispondo a uma transformação maligna.<sup>21</sup>

Da revisão feita parece consensual que os doentes com LES têm um risco acrescido de neoplasia, nomeadamente hematológica. Na ausência de forma adequada de rastreio destas neoplasias, a vigi-

lância clínica e laboratorial, com um elevado índice de suspeição é de capital importância para diagnosticar o mais precocemente possível tal situação. Salienta-se, ainda, que alguns estudos sugerem que os programas de rastreio para determinadas neoplasias aplicados à população geral podem ser subaplicados aos doentes com LES,<sup>26</sup> devendo dar-se particular atenção a esta questão na vigilância destes doentes.

### Correspondência para

Cátia Duarte  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

### Referências

1. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane NE. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277
3. Stein H, Lennert K, Feller AC et al. Immunohistological analysis of human Lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984;42:67
4. Katzenberger T, Lohr A, Schwartz S et al. Genetic analysis of de novo CD5+ progenitor B cell. *Blood* 2003;101:699
5. Armitage J, Wiesenburger D. New approach to classifying Non-Hodgkin lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998;16:2780
6. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse Large B Cells Lymphoma. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classifications of tumours, Lyon, France, 2001:171-174
7. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;8:2550-2557
8. Fisher F, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993;328:1002
9. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2002;346:235-242
10. Petterson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:437-439
11. Sweeney DM, Manzi S, Janosky J et al. Risk of malignancy in women with SLE. *J Rheumatol* 1995;22: 1478-1482
12. Abu Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1050-1054
13. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology* 2000;39:1147-1152
14. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic Lupus Erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10:394-400
15. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001;10:500-504
16. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of Lymphoma development in Autoimmune Diseases, a Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:2337-2344
17. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. An International Cohort of Study of Cancer in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-1490
18. Papadaki HA, Xylouri L, Katrinakis G et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44:275-279
19. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF et al. The relationship between Cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74-79
20. Löfström B, Backlin C, Sundström C, Ekblom A, Lundberg IE. A closer look at non-Hodgkin's Lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 1627-1632
21. Xu y, Wiernik PH. Systemic Lupus Erythematosus and B-Cell Hematologic neoplasm. *Lupus* 2001; 10:841-850
22. Graninger WB, Smolen JS. Should the Clinician have interest in the deregulation of apoptosis in autoimmunity? *Br J Rheumatol* 1997;36:1244-1246
23. Graninger WB, Seto M, Boutain B et al. Expression of bcl-2 and bcl-2Ig fusion transcripts in normal and neoplasm cells. *J Clin Invest* 1987;80:1512-1515
24. Aringer M, Wintersberger W, Steiner CW et al. High levels of bcl-2 protein in circulating T lymphocytes, but not B lymphocytes, of patients with systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;37:1423-1430
25. Miret C, Font J, Molina R et al. Bcl-2 oncogene (B cell lymphoma/ leukaemia-2) levels correlate with systemic lupus erythematosus disease activity. *Anticancer Res* 1999;3073-3076
26. Bernatsky S, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau C. Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:45-49

## LOMBALGIA – A IMPORTÂNCIA DE UM SINTOMA!

Ana Morais,\* Anabela Barcelos\*\*

### Resumo

A lombalgia permanece uma razão *major* de ida ao Médico, sendo que em 56% das situações se recorre ao médico de Medicina Geral e Familiar.

Em mais de 85% dos doentes que se apresentam nos Cuidados de Saúde Primários a lombalgia não pode, com segurança, ser atribuída a nenhuma doença ou condição específica, mas numa minoria destes poderá ser provocada por etiologias graves, como cancro.

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 59 anos com quadro de lombalgia de evolução arrastada que revelou ser devido a um osteossarcoma de alto grau do íliaco.

**Palavras-chave:** Lombalgia; Osteossarcoma; Cuidados de Saúde Primários.

### Abstract

Low back pain is one of the main reasons for doctor's appointment, and the motive of consultation of General Practitioners in 56% of cases.

More than 85% of the patients who present to primary care physicians have low back pain that cannot reliably be attributed to a specific cause. In a minority of cases low back pain can be caused by a specific disorder, such as cancer.

The authors describe a case of a 59-year-old woman with prolonged evolution low back pain which turned out to be a high grade osteossarcoma of the iliac bone.

**Keywords:** Low Back Pain; Osteossarcoma; Primary Care Medicine.

### Introdução

A lombalgia é a queixa mais comum, após a constipação<sup>1</sup> sendo, por isso, motivo frequente de consultas médicas e de incapacidade laboral, com elevadas repercussões sócio-económicas. É motivo de consulta em 56% dos casos das consultas de Medicina Geral e Familiar<sup>2</sup> e num estudo realizado em Portugal verificou-se uma prevalência de 49%.<sup>3</sup> Estima-se que até 80% de todos os adultos terão, pelo menos numa ocasião, lombalgia durante a sua vida.<sup>4</sup>

A lombalgia aguda ou «lumbago», caracteriza-se por dor lombar de início abrupto, geralmente após esforço, intensa e que se agrava com a mobilização. A persistência da lombalgia para além de 3 a 6 meses caracteriza a lombalgia crónica. As causas são variadas: lesão de músculos e ligamentos, artrose das articulações interapofisárias posteriores, hérnias discais com ou sem compressão de raízes nervosas, estenose do canal vertebral e anomalias da charneira lombossagrada.

A abordagem diagnóstica enfrenta enormes dificuldades derivadas da complexidade anatómica e funcional das estruturas que compõem o sistema músculo-esquelético axial. Na esmagadora maioria dos casos (cerca de 90%) é encontrada uma razão mecânica para a lombalgia, denominando-se de **lombalgia comum**. Esta ocorre em mais de 85% dos doentes que se apresentam nos Cuidados de Saúde Primários.<sup>5</sup> Nos restantes 10%, a lombalgia surge como manifestação de uma doença sistémica não esclarecida, constituindo a maior indicação para investigação (cancro, infecção, doença inflamatória, doença óssea metabólica, etc).<sup>6</sup> Geralmente estes quadros fazem-se acompanhar de sinais de alarme (Tabela I) que são identificados durante a história clínica e/ou exame objectivo minucioso.

O atraso no diagnóstico deste tipo de lombalgia – **lombalgia específica** pode colocar a integridade física e mesmo a vida do doente em risco.

Os autores descrevem este caso clínico para chamar a atenção da importância da história clínica e

\*Centro de Saúde de Aveiro

\*\*Serviço de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

**Tabela I. Sinais de Alarme a considerar perante um doente com lombalgia**

<b>Sinais de Alarme</b>	Dor nocturna
	Dor bem localizada
	Rigidez matinal prolongada
	Manifestações viscerais
	Manifestações neurológicas
	Manifestações sistémicas (febre, emagrecimento)

exame físico minucioso em doentes com queixas de lombalgia. A caracterização do ritmo da lombalgia assim como a presença ou não de sinais de alarme são de extrema importância para o diagnóstico precoce condicionando o tempo oportuno para a intervenção terapêutica e consequentemente o prognóstico.

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 59 anos de idade, raça caucasiana, cozinheira, enviada à consulta de Reumatologia por lombalgia crónica. Referia dor lombar de ritmo mecânico há vários anos e desde 2005 lombociatalgia à esquerda por vezes incapacitante. Por agravamento do quadro clínico foi observada pelo médico de família tendo sido solicitado Radiografia (Rx) da coluna lombar que evidenciou alterações degenerativas sendo posteriormente encaminhada para consulta de Ortopedia (2006) onde foi solicitada Tomografia Axial Computorizada (TAC) da coluna lombo-sagrada. Esta revelou *escoliose dextro-convexa, sinais incipientes de artrose inter-apofisária, discreto abaulamento posterior difuso do disco intervertebral em L3-L4 e em L4-L5, admitindo-se discreta lateralização esquerda; proclividade disco-osteofitária posterior em L5-S1, com diminuição degenerativa do canal de conjugação esquerdo.*

Foi medicada com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e analgésicos com melhoria parcial, mantendo sempre a actividade laboral. Alguns meses depois (em 2007) as queixas assumem um ritmo inflamatório, com irradiação ocasional para a região inguinal esquerda ou coxa homolateral, condicionando, por vezes, despertares nocturnos por dor. Por manutenção das queixas sob AINEs, analgésicos e relaxantes musculares, a doente é me-

dicada com corticóides «depot», sem qualquer benefício. Por agravamento clínico progressivo e refractário a todas as terapêuticas instituídas, é enviada à consulta de Reumatologia. Negava queixas sistémicas como astenia, anorexia, febre ou perda de peso. Dos antecedentes pessoais e patológicos salientava-se menopausa cirúrgica aos 47 anos por miomas uterinos, ausência de hábitos tabágicos ou alcoólicos, hipertensão arterial medicada com um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) associado a um diurético tiazídico, apendicectomia e nefrectomia esquerda em 1977 (desconhecia o motivo).

No exame objectivo verificou-se escoliose dorso-lombar, diminuição da força muscular no membro inferior esquerdo, dor e limitação à mobilização da articulação coxofemoral esquerda e marcha dificultada pela dor. Sem sinal de Lasègue. A doente realizou de imediato Rx da bacia AP onde se pôde observar aspecto «esfumado» do íliaco e ramo ísquio-púbico esquerdo e destacamento ósseo da região antero-superior da asa íliaca do mesmo lado (Figura 1). Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de doença óssea de Paget e neoplasia óssea primária ou metastática. Solicitaram-se vários exames complementares de diagnóstico para esclarecimento do quadro. Destacam-se os resultados relevantes: VS 84 mm/h, PCR 3.99 mg/dL, Hidroxiprolinúria das 24h de 63 mg/dL (normal); Ca 15,3, CEA, Ca 125 e Ca 19,9 normais; Cintigrafia óssea com aumento intenso da vascularização na região do íliaco esquerdo (Figura 2); Mamografia e TAC tóraco-abdómino-pélvica sem alterações de relevo; TAC da bacia com extensa lesão de tecidos moles e alterações ósseas da hemibacia esquerda (Figuras 3); Ressonância Magnética Nuclear (RMN) da bacia evidenciando volumosa massa tumoral da hemibacia esquerda (Figura 4).

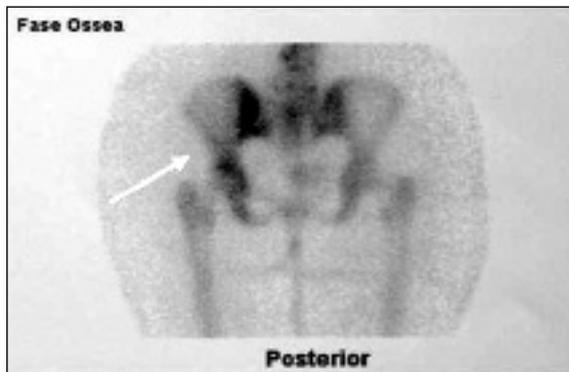
Foi contactada a Unidade de Tumores do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra para onde a doente foi transferida para realização de biopsia óssea que revelou **sarcoma fusocelular de alto grau, do íliaco esquerdo, cujas características histomorfológicas e imagiológicas se enquadram num osteossarcoma.** Pouco tempo depois a doente iniciou quimioterapia (QT), vindo a falecer quatro meses após o diagnóstico.

### Discussão

O osteossarcoma é um tumor primário maligno

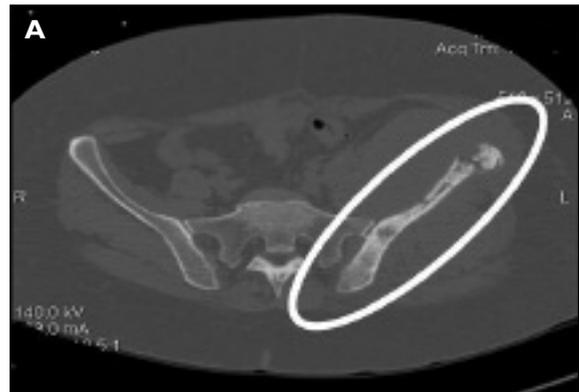


**Figura 1.** Rx AP da bacia mostrando aspecto «esfumado» do íliaco e ramo isquio-púbico esquerdo e destacamento ósseo da região antero-superior da asa íliaca do mesmo lado.



**Figura 2.** Na cintigrafia óssea há aumento intenso da vascularização na região do íliaco esquerdo; no estudo tardio, observa-se aumento difuso da fixação do rádio-fármaco em todo o íliaco esquerdo.

do esqueleto, também designado por sarcoma osteogénico, caracterizado pela formação de osso imaturo ou tecido osteóide. Os osteossarcomas primários de alto grau representam 90% de todos os casos de osteossarcoma. Raramente, o osteossarcoma pode aparecer em tecidos moles.<sup>7</sup> É o segundo tumor maligno primário do osso mais frequente e a sua incidência é de aproximadamente 3 casos/milhão por ano, representando 0,2% de todos os tumores malignos.<sup>7</sup> Localiza-se com maior frequência na metáfise do fémur distal, tibia proximal e úmero proximal, embora possa aparecer em qualquer osso.<sup>8</sup> Atinge principalmente adolescentes e adultos jovens (10 e 25 anos), tendo um segundo pico por volta dos 60 anos em condições predisponentes, como Doença de Paget, osteogénese *imperfecta*, osteomielite crónica, enfarte ósseo e radiação prévia.<sup>9</sup> A localização pélvica e o longo tempo de evolução da lombalgia são concor-



**Figura 3. A.** TAC da bacia (janela óssea) revela extensas alterações das densidade e mineralização ósseas de toda a hemibacia esquerda (osso íliaco, ísquion e púbis), com áreas líticas alternando com áreas osteocondensantes, fragmentação da vertente anterior e superior da asa íliaca e reacção peri-osteal difusa da asa do íliaco de aspecto «esfumado». **B.** Em janela de tecidos moles a TAC da bacia mostra extensa lesão de tecidos moles relativamente homogênea, quer da vertente anterior, quer posterior do íliaco e que se estende sensivelmente desde o plano superior da asa do íliaco até aos músculos obturadores homolaterais na fossa isquio-rectal; massa exhibe captação do produto de contraste e apresenta contornos relativamente bem definidos, sem plano de clivagem; adenomegalias na cadeia íliaca interna homolateral.

dantes com uma Doença de Paget complicada com um osteossarcoma de alto grau, no entanto não existem dados na história progressiva ou familiar que confirmem esta hipótese.

O osteossarcoma é um tumor agressivo, de crescimento rápido e que metastiza precocemente. Metástases estão presentes em cerca de 10 a 20% dos pacientes à data do diagnóstico, sendo que 85% delas se localizam nos pulmões, constituindo-se o osso como o segundo local preferencial.<sup>9</sup>



**Figura 4.** RMN da bacia com volumosa massa tumoral da hemibacia esquerda centrada à região do osso ilíaco onde adquire maiores dimensões infiltrando posteriormente os músculos pequeno e médio nadegueiros e na escavação pélvica os planos profundos do músculo psoas-ilíaco.

Ao diagnóstico os pacientes apresentam-se com dor, no início intermitente e de leve intensidade, tornando-se contínua e intensa.<sup>9</sup> A segunda queixa mais frequente é a tumefacção local, relacionada com a massa de tecidos moles e, embora 90% dos osteossarcomas apresentem extensão para os tecidos moles, poucos são os doentes que se queixam de edema. Os sintomas sistémicos como perda de peso, palidez, febre e anorexia são muito incomuns.<sup>7</sup> O diagnóstico é histológico, após realização de biopsia. O Rx simples permite colocar em evidência a presença de áreas onde coexistem lesões escleróticas e líticas; a TAC, a RMN e a Cintigrafia óssea são importantes na avaliação da extensão tumoral.

Esta patologia pode fazer diagnóstico diferencial com a Doença de Paget, Histiocitoma fibroso maligno, o Fibrossarcoma, o Tumor de Células Gigantes e o Linfoma.

Relativamente ao Histiocitoma e ao Fibrossarcoma, a histologia permite distinguir entre estas três entidades. A Doença de Paget cursa com alterações radiológicas que se poderão confundir com o osteossarcoma; no entanto, o atingimento da cortical do osso e a extensão para os tecidos moles é sugestivo de malignidade. Os Tumores de Células Gigantes respondem favoravelmente à corticoterapia. Os Linfomas pélvicos não são frequentes e acompanham-se de adenopatias em várias localizações, particularmente nas cadeias próximas

da massa principal.

Os osteossarcomas podem ser de baixo – I ou alto – II grau, com extensão intraóssea – A ou extraóssea – B. A presença de metástases estadia qualquer tumor em III.<sup>7</sup> Neste caso clínico o osteossarcoma encontrava-se em estágio IIB.

O tratamento do osteossarcoma de alto grau depende de ser uma lesão localizada ou metastizada. Os programas actuais são multimodais, combinando Cirurgia com QT pré e pós-operatória.<sup>7</sup> Esta combinação mudou drasticamente a evolução da doença. A sobrevivência após 5 anos é actualmente de 50 a 60%. Com o tratamento cirúrgico, apenas 10 a 20% dos doentes sobreviviam após 5 anos.<sup>10</sup> A ressecção cirúrgica completa é crucial para a cura.<sup>7</sup> A lesão nesta doente apresentava localização axial (ilíaco), limitando a ressecção cirúrgica e permitindo apenas a realização de QT.

Os factores prognósticos mais importantes são a existência de metástases na altura do diagnóstico, localização anatómica (extremidades ou axial), resposta histológica à QT pré-operatória e os níveis séricos da fosfatase alcalina e da lactato desidrogenase.<sup>7</sup> A idade também é um factor prognóstico. A maioria dos trabalhos de revisão sobre o tratamento do osteossarcoma aponta para um pior prognóstico, quando diagnosticados em idades abaixo dos 10 anos, assim como após os 40 anos o que provavelmente está relacionado com a incapacidade de tolerar a QT em altas doses e a biologia tumoral ser mais agressiva nesta idade.<sup>9</sup>

Neste caso, a doente apresentava dois factores de mau prognóstico: a idade superior a 40 anos e a localização axial que impediu a ressecção cirúrgica completa, condicionando um prognóstico desfavorável.

### Agradecimento

As autoras agradecem a colaboração do colega Dr. Pedro Madaleno, à data da realização interno da Especialidade de Radiologia, na selecção e interpretação das imagens radiológicas.

### Correspondência para

Ana Morais  
Trav. Cmdt. Rocha e Cunha, 1 J  
3800-136 Aveiro  
E-mail: [assm@portugalmail.com](mailto:assm@portugalmail.com)

### Referências

1. Kelsey JL, White AA III. Epidemiology and impact of low back pain. *Spine* 1980; 5:133-142
2. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician Office visits

- for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. *Spine* 1995;20:11-19
3. Ponte C. Lombalgia em cuidados de saúde primários. *Rev Port Clin Geral* 2005;21:259-267
  4. Deyo RA. Low Back Pain. *Sci Am* 1998;Aug;28-33
  5. Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-491.
  6. Hadler NM. Regional back pain. *N Eng J Med* 1986;315:1090-1092
  7. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *OJRD* 2007;2:6
  8. Wittig JC, Bickels J, Priebe D et al. Osteosarcoma: a Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2002;65:1123-1132
  9. Bastos TMM, Serafini AO, Barrios CHE, Velasco PA. Osteossarcoma: tratamento e fatores prognósticos. *Rev Bras Ortop* 1999;34:59-62
  10. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review: The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:1027-1030.

---

## **International Workshop on the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease**

**Oxford, Reino Unido  
6-8 de Julho de 2009**

---

## **International Symposium on Paget's Disease**

**Oxford, Reino Unido  
8-9 de Julho de 2009**

---

## **3rd Latin American Congress on Autoimmunity**

**Buenos Aires, Argentina  
30 de Julho a 1 de Agosto de 2009**

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND MULTIPLE SCLEROSIS: A CASE REPORT

Serdal Ugurlu,\* Ertugrul Bolayir,\*\* Ferhan Candan,\* Cesur Gumus\*\*\*

### Abstract

A 30-year old man diagnosed with Familial Mediterranean fever (FMF) 2.5 years ago presented with numbness in his left lower extremity and ataxia. Multiple sclerosis (MS) plaques were founded in his spinal and cranial MRI. The diagnosis of MS was established and steroid treatment was started. FMF and MS coexistence is rare, but should not be missed.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; Multiple Sclerosis; Amyloidosis.

### Resumo

Homem de 30 anos com o diagnóstico de Febre Mediterrânea Familiar (FMF) há 2,5 anos, surge com parestesias no membro inferior esquerdo e ataxia. Na Ressonância Magnética medular e craniana estavam presentes placas de desmielinização compatíveis com esclerose múltipla (EM). Foi feito o diagnóstico de EM e iniciada terapêutica com corticosteróides. A coexistência de FMF e EM é rara, mas não deve ser ignorada.

**Palavras-chave:** Febre Mediterrânea Familiar; Esclerose Múltipla; Amiloidose.

### Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease. The characteristic features of FMF include the following: recurrent self-limited

attacks of fever, polyserositis (synovitis, peritonitis, and pleuritis), and secondary amyloidosis. FMF affects several ethnic groups in the Middle East and Mediterranean countries. Genetic studies have shown that the gene for FMF is located on chromosome 16p and is designated MEFV. The diagnosis of FMF is based on a clinical history of typical acute attacks, ethnic background, and family history.<sup>1</sup>

Neurologic involvement in FMF is very rare and few cases of FMF with multiple sclerosis (MS) have been reported.<sup>2</sup> Therefore, we describe a case of a man with FMF who developed MS.

### Case Report

A 30 year old man was admitted to our hospital with complaints of left lower extremity numbness and ataxia with approximately 1.5 months duration. The hypoesthesia which led to the current admission involved both lower extremities and ascended to the upper parts of the body and ultimately to the fingers.

He had recurrent attacks of arthritis in both ankles since childhood. There was no recurrent abdominal pain, chest pain, or erysipelas-like erythema.

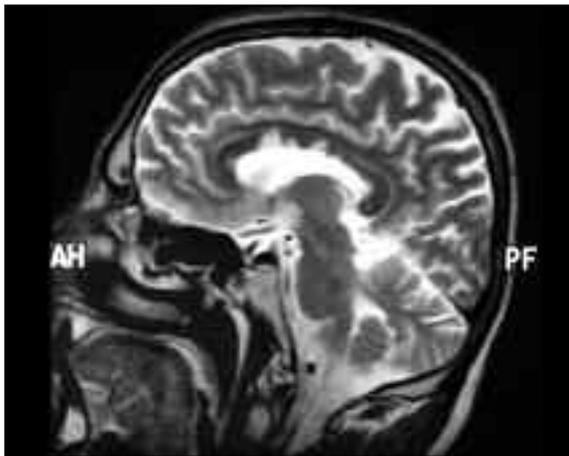
Two and one half years prior to the current admission, he was admitted to the hospital because of facial edema. Proteinuria was detected and a renal biopsy showed amyloidosis. According to FMF gene analysis, he had a homozygous M694V mutation. Colchicine therapy (1.5 mg/day) was started. There was no history of FMF in his parents, brothers, or first-degree relatives.

Physical examination of the cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory systems was normal. Arthritis was not present on admission. On neurologic examination, mild ataxia, a positive Romberg test, paraparesia (left side > right side), bilateral upper and lower extremity hypoesthesia (distal), deep sensory loss in the left lower extremities, hyperactive deep tendon reflexes bilaterally, and extensor

\*Department of Medicine, Medical Faculty, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

\*\*Department of Neurology, Medical Faculty, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

\*\*\*Department of Radiology, Medical Faculty, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey



**Figure 1.** Periventricular and pericallosum hyperintense signal changes in T2w sagittal images.

plantar response bilateral were observed. Other elements of the neurologic examination were all normal. Cranial MRI showed multiple patched and nodular signal change lesions in the pons, nucleus of the right abducens nerve, bilateral white matter areas neighboring the lateral ventricles, and the corpus callosum (Figure 1). Post-contrast series showed minimal irregular contrasting in the right pterygoid white matter and the corpus callosum. On spinal MRI, patched signal changes with an indefinite border were observed at the C5-C7 and C7-T2 levels of the vertebral corpus in the spinal cord (Figure 2). MRI findings were consistent with MS. Routine blood chemistries, the erythrocyte sedimentation rate, and urine protein (200 mg/24 h) were normal. The CRP was 12.1 mg/L and the albumin was 3.3 g/dL. Examination of the CSF albumin was normal and oligoclonal bands were present. Visual evoked potentials were delayed bilaterally.

He was diagnosed with MS and intravenous methylprednisolone (1000 mg/day) was administered for 5 days. While the paraparesia improved, the hypoesthesia persisted. The patient was maintained on colchicum (1.5 mg/day) for FMF.

## Discussion

FMF is an autosomal recessive auto-inflammatory disease. Central nervous system involvement is uncommon and consists of optic neuritis, aseptic meningitis, amyloid ophthalmoplegia and pseudotumor cerebri.<sup>3-6</sup>



**Figure 2.** In the T2w sagittal images, hyperintense MS plaques in the spinal cord at the level of C4-5 and C-7; similar plaques exist in the pons.

The relationship between FMF and MS remains controversial. In a retrospective screening study Akman *et al.* reported 12 patients with FMF among a total of 2800 patients with inflammatory and demyelinating CNS diseases and suggested a 4-fold increased rate of FMF among patients with MS.<sup>2</sup> Topcuoglu *et al.* and Yucesan *et al.* reported 3 and 1 patients with FMF and MS findings, respectively.<sup>7,8</sup> However, in a study including 17 randomly selected patients with FME, Karabudak *et al.* did not detect any evidence suggesting CNS demyelination.<sup>9</sup>

Our patient's complaints were recurrent arthritic attacks (no chest or abdominal pain) and he had also amyloidosis. His MS affected both the brain and spinal cord. All the cases in Akman's study had abdominal pain and 1 patient had amyloidosis as well, with a poor prognosis and died. High dose steroids were used in this latter patient.<sup>2</sup> We also administered steroids to our patient for 5 days and he responded well. The other four cases reported by Topcuoglu and Yucesan had abdominal pain, but no amyloidosis.<sup>7,8</sup>

MS and FMF have some similarities. Some MS forms and FMF are recurrent diseases and show inflammatory reactions.<sup>8</sup>

The presence of MEFV variants on both chromosomes is associated with the FMF phenotype. However, the proinflammatory condition induced by a single copy of the MEFV variants might alter the course of other inflammatory disorders.<sup>2</sup> Moreover, the presence of MEFV mutation is associa-

ted with an increased risk for other inflammatory diseases. Our patient had a homozygous M694V mutation. In the study of Shinar *et al.* the rate of M694V mutations was not increased in patients with MS, but they reported that disease could progress more rapidly in patients with MS carrying one mutant MEFV gene.<sup>10</sup> Thus, we must be cautious about the prognosis of patients who have both MS and FMF.

#### Correspondence to

Serdal Ugurlu  
Cumhuriyet University  
Department of Medicine  
58140 Sivas – Turkey  
E-mail: drs\_ugurlu@yahoo.com

#### References

1. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11
2. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol* 2006;253:928-934
3. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chatrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;13:141-143
4. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1988; 85:715-717
5. Irtman G, Oztura I, Berber N, Basoglu M. Amyloid ophthalmoplegia associated with familial Mediterranean fever (in Turkish) XXX. National Neurology Congress, 9-14 October, Adana, Turkey
6. Gokalp HZ, Baskaya MK, Aydın V. Pseudotumor cerebri and familial Mediterranean fever. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:261-263
7. Topcuoglu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:510-514
8. Yucesan C, Canyigit A, Turkcapar N. The coexistence of familial Mediterranean fever with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004;11:716-717
9. Karabudak R, Dogulu CF, Nurlu G et al. Central nervous system demyelination in familial Mediterranean fever: is it a coincidence? *Eur J Neurol* 2003;10:327-328
10. Shinar Y, Livneh A, Villa Y et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun* 2003;4:197-203

## OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International

Canadá, Montreal  
10-13 de Setembro de 2009

## 4th Asian Congress on Autoimmunity

Singapura  
11-13 de Setembro de 2009

## FASCEÍTE EOSINOFÍLICA E APLASIA MEDULAR

Sandra Falcão,\*\* Ana F. Mourão,\* Célia Ribeiro,\* Teresa L. Pinto,\* Margarida Mateus,\*  
Paula Araújo,\* Patrícia Nero,\* J. Bravo Pimentão,\* J. Cunha Branco\*\*

**Resumo**

A fasceíte eosinofílica é uma doença reumática rara caracterizada por espessamento inflamatório da pele e fáscia, eosinofilia periférica, elevação da velocidade de sedimentação e hipergamaglobulinemia. O envolvimento de órgãos internos é pouco frequente. O diagnóstico pode ser difícil e a evolução é variável. Os glicocorticóides são o tratamento de primeira linha contudo, em doentes cortico-resistentes, a combinação com outros imunossuppressores surge como opção terapêutica. Na literatura estão descritos casos de associação entre fasceíte eosinofílica e doenças hematológicas graves, como a trombocitopenia autoimune, a doença de Hodgkin e a aplasia medular. Os autores apresentam um caso clínico de gravidade invulgar de um doente com fasceíte eosinofílica complicada por aplasia medular resistente ao tratamento instituído.

**Palavras-chave:** Fasceíte Eosinofílica; Aplasia Medular.

**Abstract**

Eosinophilic fasciitis is a rare rheumatic condition characterized by inflammatory thickening of the skin and fascia, peripheral eosinophilia, elevated erythrocyte sedimentation rate and hypergamma-globulinemia. Internal organ involvement is uncommon. It is often difficult to diagnose eosinophilic fasciitis and its course may be variable. Glucocorticoids are most commonly used in the treatment but in many cases they are ineffective, requiring combined immunosuppressive treatment. Several cases of eosinophilic fasciitis and se-

rious haematological disorders such as immune thrombocytopenia, Hodgkin's disease and aplastic anaemia have been described. The authors report an atypical severe case of eosinophilic fasciitis complicated by aplastic anaemia non responsive to treatment.

**Keywords:** Eosinophilic Fasciitis; Aplastic Anemia.

**Introdução**

A fasceíte eosinofílica (FE), também denominada síndrome de Shulman ou fasceíte difusa com eosinofilia, é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação e esclerose da derme e fáscia profunda, envolvendo mais frequentemente os membros inferiores. Atinge indivíduos entre os 30 e 60 anos e ambos os géneros na mesma proporção.<sup>1</sup> A maioria dos doentes com FE apresenta eosinofilia no sangue periférico na fase aguda da doença. A biopsia de fáscia e músculo subjacente representa um importante instrumento diagnóstico.<sup>2</sup> A doença apresenta geralmente bom prognóstico, sendo factores de mau prognóstico a associação com doenças hematológicas,<sup>3</sup> o atraso no início da terapêutica, o envolvimento do tronco, a idade de início jovem e a presença de fibrosclerose na biopsia.<sup>4</sup>

**Caso clínico**

Doente do sexo masculino, 62 anos de idade, raça branca, mecânico de automóveis. Antecedentes médicos pessoais e familiares irrelevantes. Saudável até ao ano prévio ao internamento, altura em que refere espessamento cutâneo dos antebraços e pernas, com agravamento proximal progressivo. Referia perda ponderal de 20 Kg (32% do peso corporal) e disfagia alta para sólidos e líquidos. Nas análises sanguíneas de que era portador, realizadas

\*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

\*\*Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa



**Figura 1.** Microstomia.



**Figura 2.** Lesões papulares, eritematosas, no dorso de ambas as mãos – Lesões em casca de laranja.



**Figura 3.** Espessamento cutâneo difuso, com envolvimento das mãos.



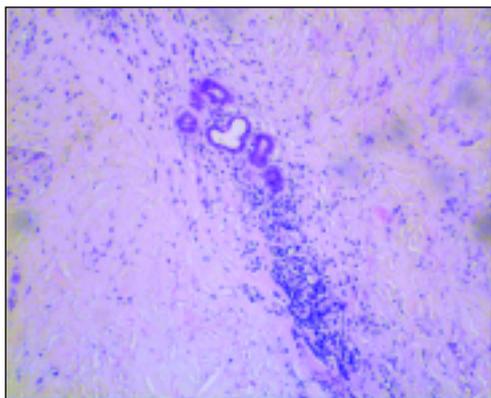
**Figura 4.** Flexo dos cotovelos.

no início da doença, destacava-se eosinofilia periférica (800/ $\mu$ L), alteração inexistente nas determinações subsequentes.

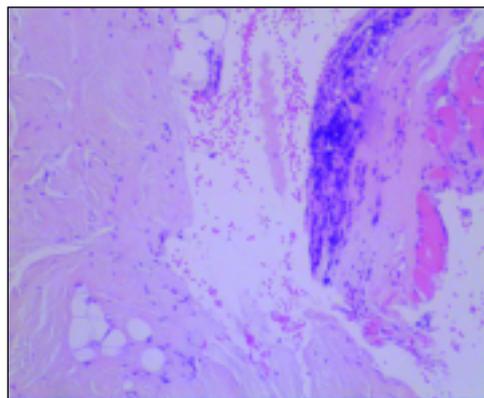
Em Março de 2007 foi internado no Serviço de Reumatologia do nosso hospital para esclarecimento do quadro clínico. À entrada apresentava-se emagrecido, normotenso e eupneico. Apresentava lesões papulares, eritematosas, no dorso de ambas as mãos e espessamento cutâneo difuso, que condicionava limitação da extensão total dos dedos das mãos, flexo de 20° dos cotovelos e 10° dos joelhos e microstomia (Figuras 1-4). O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Realizou avaliação analítica que revelou anemia macrocítica (Hg 10,1 g/dL, VGM 108fl), trombocitopenia (76.000 plaquetas/ $\mu$ L) sem alterações do leucograma, parâmetros de inflamação aumentados (velocidade de sedimentação (VS) 99mm/h, proteína C reactiva (PCR) 99 – VR<3mg/L); electroforese de proteínas com pico gama de base larga;

$\beta$ 2-microglobulina aumentada (4,61-VR:1,01-2,16mg/L); ácido fólico, vitamina B12, siderémia, imunofixação sérica e urinária e imunofenotipagem normais; Creatina cinase (CPK), ureia, creatinina e urina de 24 horas sem alterações; estudo imunológico (Anticorpos antinucleares, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti Scl 70, anti-centrómero e anti-plaquetários) e serologias virais (HIV1 e 2, HBV, HCV, Parvovírus B19, CMV, EBV, HTLV) negativas. Realizou ainda ecocardiograma transtorácico e tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica que não revelaram alterações. As provas de função respiratória evidenciaram diminuição das pressões máximas expiratórias, traduzindo fraqueza dos músculos respiratórios. O trânsito esofágico foi compatível com disfunção da epiglote. A biopsia



**Figura 5.** Biopsia da pele: atrofia do epitélio superficial da epiderme e infiltração mononuclear por linfócitos e monócitos periglandular da derme.



**Figura 6.** Biopsia de fáscia: infiltrado inflamatório crónico, com predomínio de monócitos e linfócitos compatível com fascíte.

de pele revelou atrofia do epitélio superficial da epiderme, colagénio rectificando e homogeneizado substituindo o tecido adiposo; atrofia das estruturas anexiais e infiltrado linfoplasmocitário focal, compatível com esclerodermia (Figura 5). A biopsia de músculo e fáscia evidenciou um infiltrado inflamatório crónico, com predomínio de monócitos e linfócitos (Figura 6). A serologia, *Protein chain reaction* (sangue, fáscia e músculo) e o exame cultural (fáscia e músculo) para *Borrelia burgdorferi* foram negativos. A biopsia óssea e o mielograma revelaram medula normocelular (60% hematopoiese, 40% adipócitos), congestiva, sem fibrose e sem alterações maturativas ou topográficas da celularidade trilinear, compatível com medula ligeiramente reactiva. O cariótipo medular revelou clone anormal em 5 metafases com perda de cromossoma Y. Foi observado pela Neurologia que considerou tratar-se de disfagia alta no contexto das alterações cutâneas (envolvendo a face e pescoço), da fáscia e músculos da hipofaringe, condicionando dismotilidade da epiglote.

Iniciou tratamento com prednisolona (1mg/Kg/dia – 60mg/dia) e nos 3 meses seguintes manteve corticoterapia em altas doses, sem melhoria das lesões cutâneas ou dos parâmetros laboratoriais.

Em Julho de 2007 foi reinternado por pancitopenia (Hb 10,1 g/dL, VGM 109fl, 3.640 leucócitos/ $\mu$ L – 2.800 neutrófilos e 700 linfócitos, 14.000 plaquetas/ $\mu$ L). Durante o internamento verificou-se agravamento progressivo da anemia, trombocitopenia (atingindo 5.000 plaquetas/ $\mu$ L) e sinais de discrasia hemorrágica (epistaxis e hematúria), o que motivou suporte transfusional (concentrado eritrocitário e de plaquetas) e início de ciclo-

sporina A (150mg/dia). Repetiu mielograma e biopsia óssea que foram compatíveis com aplasia medular. Iniciou eritropoietina e G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) sem resposta favorável e com necessidade de suporte transfusional regular. Ao 24º dia de tratamento suspendeu ciclosporina A por ineficácia. Apesar da terapia antibiótica endovenosa com piperacilina/tazobactam (4,5 g de 8/8horas) o doente faleceu por pneumonia nosocomial a *Klebsiella pneumoniae*.

## Discussão

A evolução benigna da FE caracterizada pela resolução espontânea do quadro clínico contrasta com a evolução crónica, recidivante e resistente à terapêutica observada no caso clínico descrito. Persistem dúvidas quanto à epidemiologia, história natural e tratamento de eleição na FE.

Ao longo do curso da doença, a presença de eosinofilia no sangue e na fáscia sugere uma reacção de hipersensibilidade a uma toxina ou agente não identificado.<sup>3</sup> Alguns factores exógenos e endógenos têm sido apontados como potenciais agentes etiológicos. Ao longo dos anos tem sido descrita a associação de FE com doenças hematológicas, nomeadamente, aplasia medular,<sup>5,6</sup> doença de Hodgkin, trombocitopenia imune,<sup>7</sup> síndromes mielodisplásicas e linfoproliferativas;<sup>8</sup> doenças auto-imunes como a tiroidite de Hashimoto;<sup>9</sup> exercício físico extremo e lesões traumáticas;<sup>2</sup> infecção por *Borrelia burgdorferi*;<sup>10</sup> ingestão de óleo de colza (vendido ilegalmente para consumo doméstico, também denominado síndrome do óleo tóxico),<sup>3,11</sup>

e o consumo de L-triptofano contaminado,<sup>12</sup> associado igualmente ao síndrome eosinofilia-mialgia.<sup>13</sup>

A FE caracteriza-se histologicamente por espessamento inflamatório e fibrose da derme, fásia e músculo subjacente. O infiltrado inflamatório é constituído por linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos, sugerindo o envolvimento de vários mecanismos imunológicos na sua etiologia. Toquet e colaboradores descreveram o predomínio de macrófagos e linfócitos T CD8<sup>+</sup> (14% secretores de gazyyme B) em biopsias de fásia e músculo de doentes com FE, sugerindo uma resposta citotóxica celular a agentes ambientais e/ou infecciosos.<sup>14</sup> Nishiya e colaboradores descreveram a importância de algumas citocinas inflamatórias, nomeadamente IL-3, IL-5 e GM-CSF na indução de eosinofilia nestes doentes,<sup>15</sup> e Uitto e colaboradores demonstraram que os fibroblastos da pele dos doentes com FE exibem um fenótipo hipersecretor de colagéneo, semelhante aos fibroblastos na esclerose sistémica.<sup>16</sup>

No caso clínico descrito o diagnóstico de FE foi sugerido, numa primeira fase, pela presença de eosinofilia moderada no sangue periférico (no início do curso da doença), aumento dos parâmetros de inflamação e hipergamaglobulinémia policlonal, e ainda pela ausência de fenómeno de Raynaud, envolvimento de órgão interno sugestivo de esclerose sistémica e a ausência de anticorpos anti-nucleares detectáveis no soro. A presença de um infiltrado inflamatório crónico na derme profunda e fásia permitiu confirmar o diagnóstico de fascíte (alteração histológica ausente na esclerose sistémica). A distribuição de eosinófilos na fásia pode ser focal, relaciona-se com a presença de eosinofilia no sangue periférico e, numa fase avançada da doença, o infiltrado celular na fásia pode caracterizar-se por um infiltrado inflamatório crónico, sem eosinófilos, o que não deve excluir o diagnóstico de FE, como reportado no caso clínico descrito.<sup>17,18</sup>

A utilização de métodos de diagnóstico não invasivos, nomeadamente, a ecografia e a ressonância magnética nuclear, facilitam a selecção do local mais apropriado para a realização da biopsia e podem auxiliar na monitorização terapêutica.<sup>19,20</sup> A capilaroscopia do leito ungueal é outro método de diagnóstico não invasivo importante no diagnóstico diferencial. Tipicamente, não ocorrem alterações microvasculares na FE, ao contrário do «padrão de esclerodermia», caracterizado por de-

sorganização da arquitectura dos capilares, hemorragias, megacapilares, perda de capilares, áreas avasculares e neovascularização, encontrado em cerca de 95% dos doentes com esclerose sistémica.<sup>21,22</sup>

Durante o primeiro internamento a forte suspeita clínica da presença de uma patologia hematológica subjacente, devido à existência de trombocitopenia, anemia macrocítica e aumento da  $\beta$ 2-microglobulina, impôs o estudo da medula óssea, que não evidenciou alterações sugestivas de síndrome mielodisplásico ou linfo/mieloproliferativo. O agravamento do quadro hematológico, no contexto de aplasia medular, a par da corticoterapia em altas doses, conferiu um mau prognóstico ao doente,<sup>3</sup> agravado pela ineficácia da terapêutica com ciclosporina A.

Os glicocorticóides em altas doses (dose equivalente a 1mg/kg/dia de prednisolona) estão descritos como a terapêutica de primeira linha na FE. Em casos recidivantes ou de resposta incompleta, sugere-se a associação com imunossuppressores, nomeadamente, a hidroxicloroquina e a ciclosporina A.<sup>23-25</sup> Recentemente, foram descritos casos em que agentes biotecnológicos bloqueadores do factor de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), nomeadamente o infliximab, foi utilizado com sucesso em doentes corticoresistentes ou com resposta incompleta aos imunossuppressores convencionais,<sup>26</sup> levantando a hipótese de esta citocina poder ter alguma influência na fisiopatologia desta doença.

Durante o segundo internamento a infecção nosocomial grave impossibilitou a realização de outras modalidades terapêuticas.<sup>6,24,26</sup>

No caso clínico descrito, apesar de existir evidência de FE associada a aplasia medular, os autores consideram que persistem dúvidas relativamente à possível presença de um agente tóxico não identificado responsável pela inexorável gravidade do mesmo.

## Conclusão

A FE é uma doença reumática inflamatória rara. A ausência de eosinofilia no sangue periférico e a presença de manifestações clínicas menos frequentes, como o espessamento cutâneo difuso com envolvimento da face e dedos, dificultaram o diagnóstico. Os autores consideram o caso clínico interessante pela presença de manifestações clínicas atípicas e pela gravidade do mesmo.

**Correspondência para**

Sandra Falcão – Serviço de Reumatologia  
Hospital Egas Moniz  
Rua da Junqueira nº 126  
1349-019 Lisboa  
Tlm: 914 269 750  
E-mail: sfalcao76@gmail.com

**Referências**

1. Wigley M Fredrick. Systemic Sclerosis. In: Klipple J. and Dieppe P. Rheumatology. London: Mosby International, 2000: 7.9.1-7.9.13.
2. Seibold JR. Scleroderma. In: Edward D. Harrys, Jr et al. Kelleys´s Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier, 2005: 859-876
3. Carreira Delgado P. Esclerosis sistémica y síndromes esclerodermiformes. In: Cachafeiro Acebes C et al. Manua SER de las Enfermadades Reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004: 213-219
4. Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, Iwasaki T, Hasegawa M, Nagai Y, Ishikawa O. Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. Clin Rheumatol 2007;26:1445-1451
5. Littlejohn GO, Keystone EC. Eosinophilic fasciitis and aplastic anaemia. J Rheumatol 1980;7:730-732
6. Cetkovsk\_ P, Koza V, Cetkovská P, Svojjrová M. Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:637-639
7. Michaels RM. Eosinophilic fasciitis complicated by Hodgkin's disease. J Rheumatol 1982;9:473-476
8. Michet CJ Jr, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. Mayo Clin Proc 1981;56:27-34
9. Minciullo PL, Morabito F, Mandaglio R, Iacopino P, Gangemi S. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: report of two cases. Clin Rheumatol 2006;25:80-82
10. Belot V, Mulleman D, Perrinaud A, Abdallah-Lotf M, Mchet MC, Mchet L. Eosinophilic fasciitis associated with Borrelia burgdorferi infection. Ann Dermatol Venereol 2007;134:673-677
11. Posada de la Paz M, Philen RM, Borda AI. Toxic oil syndrome: the perspective after 20 years. Epidemiol Rev 2001;23:231-247
12. Lucena Marotta F, Sanz Moreno J, Herrera Serrano I, Lopez Alvarez J, Alvarez de Buergero Ballester M. Eosinophilic fasciitis: its relationship with L-tryptophan ingestion. An Med Interna 1995;12:337-339
13. Bolster MD, Silver RM. Eosinophilia-myalgia syndrome, toxic-oil syndrome, and diffuse fasciitis with eosinophilia. Curr Opin Rheumatol 1994;6:642-649
14. Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 2003;30:1811-1815
15. Nishiya K, Tanimoto N, Hashimoto K, Hashizume M, Tominaga A. Serum and synovial fluid levels of interleukin-5 in a patient with eosinophilic fasciitis. Ann Rheum Dis 1996;55:935-936
16. Uitto J, Kahari VM, Heino J et al. Eosinophilic fasciitis: increased collagen production and type I procollagen messenger RNA levels in fibroblasts cultured from involved skin. Arch Dermatol 1990;126: 613-617
17. <http://search.medscape.com> acedido a 23.05.2008
18. Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. Med Clin North Am 1989;73:1157-1166
19. Declerk LS, Degryse HR, Wouters E et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1989;16:1270-1273
20. Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. Ann Rheum Dis 2008;67:572-574
21. Herson S, Brechignac S, Piette JC et al. Capillary microscopy during eosinophilic fasciitis in 15 patients: distinction from systemic scleroderma. Am J Med 1990;88:598-600
22. Sara Cortes, Maurizio Cutolo. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. Acta Reumatol Port 2007;32:29-36
23. Lakhampal S, Ginsburg W, Michet CJ, Doyle JA. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 1988;17: 221-231
24. Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D et al. Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporine A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. Br J Rheumatol 1998;37: 1358-1359
25. Bukiej A, Dropi\_ski J, Dyduch G, Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. Clin Rheumatol 2005;24:634-636
26. Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, Maier V, Klein R, Kuemmerle-Deschner J. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. Rheumatology (Oxford) 2008;47:930-932

## SÍNDROME TRICO-RINO-FALANGEANA: PRIMEIRO CASO BRASILEIRO

Jozélio Freire de Carvalho\*

### Resumo

A síndrome trico-rino-falangeana é uma afecção genética rara que se caracteriza pelas alterações típicas de nariz em pêra, crescimento lento, alterações dos cabelos e deformidades esqueléticas, particularmente, as epífises em forma de cone das falanges. Descreveremos neste artigo o primeiro caso brasileiro da síndrome em uma mulher de 24 anos com diagnóstico de síndrome trico-rino-falangeana tipo I. O exame clínico demonstrou anormalidades do nariz e cabelos, bem como pela presença das deformidade das falanges das mãos. O estudo genético confirmou definitivamente o diagnóstico. Essa síndrome é caracterizada por alterações músculo-esqueléticas que, à primeira vista, podem simular a artrite idiopática juvenil. Devido à presença de tais alterações no sistema esquelético, suscita o diagnóstico diferencial com doenças reumatológicas.

**Palavras-chaves:** Síndrome Trico-rino-falangeana; Acrodysplasia tipo V; Síndrome de Giedion-Langer; Artrite Idiopática Juvenil.

### Abstract

Thrico-rhino-falangeal syndrome is a rare genetic disease characterized by the presence of typical alterations with a long, bulbous nose, hair alterations, a long flat philtrum, and one-shaped epiphyses of the phalanges. We describe herein the first Brazilian case of a 24-year-old woman with thrico-rhino-falangeal syndrome type I. Physical examination demonstrated typical nose and hair abnormalities, and one-shaped epiphyses of the phalanges, and the genetic study confirmed the diagnosis. Thrico-rhino-falangeal syndrome is characterized by mus-

culoskeletal alterations that at the first view may simulate juvenile idiopathic arthritis. These musculoskeletal deformities could imply the differential diagnosis with rheumatic diseases.

**Keywords:** Thrico-rhino-falangeal Syndrome; Acrodysplasia V; Giedion-Langer's syndrome de; Juvenile idiopathic arthritis.

### Introdução

A síndrome trico-rino-falangeana (STRF), também denominada de acrodysplasia V ou síndrome de Giedion-Langer, foi inicialmente reconhecida por Van der Ten Bosch em 1959.<sup>1</sup> Entretanto, a sua descrição detalhada foi realizada por Giedion, em 1966.<sup>2</sup> Trata-se de uma afecção rara genética, autossômica dominante na maioria dos casos, que numa proporção menor pode apresentar transmissão recessiva, com o erro localizado no cromossoma 8 e não apresenta preferência por gênero sexual. Caracteriza-se, na maioria dos casos, pela presença de anormalidades do nariz em formato de pêra, cabelos finos, hipotricose, crescimento lento, anormalidade das epífises das mãos, ocasionando braquidactílicas, clinodactílicas e contraturas de dedos.

Existem três tipos clínicos descritos. O tipo I é causado por mutação no gene TRPS1 e caracteriza-se por anormalidade músculo-esquelética; o tipo II, devido à microdeleção dos genes TRPS1 e EXT1, apresenta comprometimento sistêmico, manifestando retardo mental e microcefalia; o tipo III, também causado por mutações do TRPS1, é caracterizado pela baixa estatura do indivíduo, braquidactílica e não apresenta exostoses ósseas. O presente estudo descreve o primeiro caso da síndrome trico-rino-falangeana do Brasil, do tipo I, e faz uma revisão da literatura referente a essa rara patologia.

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 23 anos, mulata, com

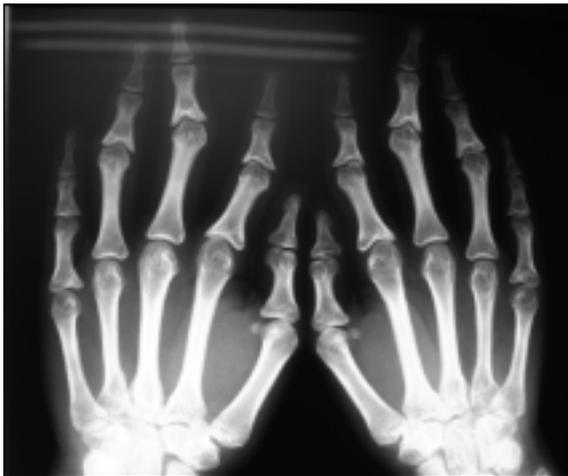
\*Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



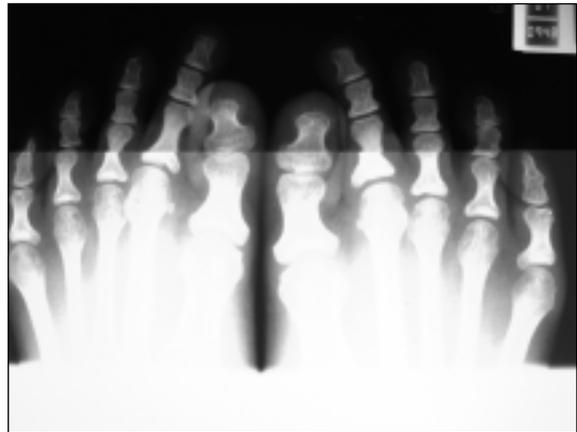
**Figura 1.** Face da paciente demonstrando nariz em pêra, redução lateral dos supercílios e micrognatismo.



**Figura 2.** Mãos demonstrando braquidactilia e deformidade nas articulações interfalângicas proximais, desvio ulnar dos dedos.



**Figura 3.** Radiografia das mãos demonstrando desvio ulnar das falanges e a característica forma de cone das epífises proximais das falanges médias.



**Figura 4.** Radiografia dos pés demonstrando encurtamento do primeiro metatarsiano.

história de alopecia, fragilidade ungueal e tremores de extremidades desde os 5 anos de idade. Foram notadas, aos 7 anos de idade, deformidades nas articulações interfalângicas proximais e distais. A paciente referia esporadicamente artralguas nesses locais. Ao exame físico apresentava os achados característicos de nariz bulboso, com *filtrum* largo (sulco naso-labial mediano) e borda afilada do vérmis (nariz em pêra), afilamento lateral dos supercílios, micrognatismo e clinodactilia. As radiografias demonstraram hipoplasia bilateral de hálux (Figura 3) e deformidades em região mesofalangeana (Figura 4). Todos esses achados e a ausência de retardo mental, microcefalia e exostoses ósseas

favoreceram o diagnóstico da síndrome trico-rino-falangeana tipo I, que foi confirmado pelo estudo genético. Os exames laboratoriais foram todos normais, incluindo hemograma, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, eletroforese de proteínas, eletrólitos, função renal, enzimas hepáticas, sorologias para doenças infecciosas (sífilis, toxoplasmose, mononucleose, HIV, hepatites B e C), anticorpos antinucleares e fator reumatóide. As avaliações oftalmológica e neurológica não revelaram anormalidades. Atualmente, a paciente encontra-se em seguimento nos departamentos de Genética e Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em uso de medicamentos sintomáticos no caso de artralguas.

## Discussão

A síndrome trico-rino-falangeana tipo I caracteriza-se classicamente pela tríade de alterações craniofaciais, alterações pilosas e anomalias esqueléticas. Desde a sua descrição, em 1966,<sup>2</sup> cerca de 120 artigos disponíveis sobre a síndrome encontram-se disponíveis no PubMed. Em 1985, um pouco mais que 100 casos haviam sido descritos na literatura mundial<sup>5</sup> e até o presente momento nenhum caso brasileiro neste sistema ainda havia sido publicado. A síndrome tipo I, que é a mesma da paciente apresentada nesta descrição de caso, caracteriza-se por alterações craniofaciais típicas, bem como por anormalidades do sistema músculo-esquelético e da pele. Como já descrito, o nariz em pêra é bastante característico, mas podem existir outras manifestações, tais como prognatismo do maxilar superior e hipoplasia da mandíbula, além de orelhas lateralmente evidentes. Em relação às anormalidade esqueléticas, as mais características são o alargamento das epífises das falanges dos dedos das mãos e dos pés em forma de cunha.<sup>2-4</sup> As anomalias do tegumento incluem essencialmente alterações dos pelos corporais, que apresentam crescimento lentificado, são esparsos, muito finos, quebradiços e com alterações da sua coloração, principalmente na região frontal. A nossa paciente também apresentou anormalidade do crescimento ungueal, o que já foi descrito nessa forma clínica. A forma clínica do tipo II ou síndrome de Langer-Giedion apresenta o achado característico de exostoses ósseas múltiplas, bem como pele redundante.<sup>5-7</sup> A presença de microcefalia e retardo mental são também descritos. O tipo III apresenta a forma clínica mais grave, pois demonstra alterações do crescimento ósseo já depois do nascimento, os ossos metacárpicos são encurtados e bulbosos na sua porção distal e as epífises em forma de cone.<sup>8-9</sup>

Os diagnósticos diferenciais da síndrome incluem a doença de Legh-Perthes, a forma periférica da doença de Brailsford, a síndrome de Larsen, a síndrome oro-facial digital, a síndrome de Coffin-Siris e a condrodysplasia do tipo McKusick.<sup>10</sup> O doente pode recorrer ao reumatologista por deformidades das regiões de falanges que lembram a artrite idiopática juvenil. Essa desordem rara pode ser detectada um pouco mais frequentemente caso seja lembrada e reconhecida. Para a maioria dos pacientes com a síndrome trico-rino-falangeana do tipo I, o prognóstico é bom. Os problemas estéticos devido ao acometimento facial são os mais frequentes,

seguidos das alterações músculo-esqueléticas com artralguas e dificuldade na mobilização dos dedos. A presente descrição pretende trazer o caso para a inclusão da síndrome trico-rino-falangeana no diagnóstico diferencial das patologias reumáticas.

### Correspondência para

Jozélio Freire de Carvalho  
 Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
 Av. Dr. Arnaldo, 455, 3 andar, sala 3190,  
 Cerqueira César, São Paulo-SP, Brazil. 01246-903  
 Tel/Fax.: 55-11-30617490  
 E-mail: jotafc@gmail.com

### Referências

1. Van der Werff Ten Bosch JJ. The syndrome of brachymetacarpal dwarfism (pseudo-pseudohypoparathyroidism) with and without gonadal dysgenesis. *Lancet* 1959;1:69-71.
2. Giedion, A. Das tricho-rhino-phalangeal Syndrom. *Helvetica Paediatrica Acta* 1966;21:457-485.
3. Carrington PR, Chen H, Altick JA. Trichorhinophalangeal syndrome, type I. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:331-336.
4. Seitz CS, Lüdecke HJ, Wagner N, Brücke EV, Hamm H. Trichorhinophalangeal syndrome type I, clinical and molecular characterization of 3 members of a family and 1 sporadic case. *Arch Dermatol* 2001;137:1437-1442.
5. Bühler EM, Malik NJ. The tricho-rhino-phalangeal syndrome(s): Chromosome 8 long arm deletion: Is there a shortest region of overlap between reported cases? TRP I and TRP II syndromes: Are they separate entities? *Am J Med Genet* 1984;19:113-119.
6. Bauermeister S, Letts M. The orthopaedic manifestations of the Langer-Giedion syndrome. *Orthop Rev* 1992;21:31-35.
7. Bühler EM, Bühler UK, Christen R. Terminal or interstitial deletion in chromosome 8 long arm in Langer-Giedion syndrome (TRP II syndrome)? *Hum Genet* 1983;64:163-166.
8. Kajii T, Fernandez-Gonzalez I, Matsuura S. Trichorhino-phalangeal syndrome type III. *Am J Med Genet* 1994;49:349-350.
9. Nagai T, Nishimura G, Kasai H, Hasegawa T, Kato R, Ohashi H et al. Another family with Tricho-rhino-phalangeal syndrome type III (Sugio-Kajii-Syndrome). *Am J Med Genet* 1994;49:278-280.
10. Canepa G, Maroteaux P, Pietrogrande V. Tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. In: *Dysmorphic syndromes and constitutional diseases of the skeleton*. Ed. Piccin 2000; Vol. II, cap. 380:1721-1724.

### Agradecimento

O autor agradece a Tereza Freire de Carvalho pela revisão ortográfica do artigo.

## JUVENILE HYALINE FIBROMATOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Sandra Lúcia E Ribeiro,\* Eriane L Guedes,\*\* Valeria Botan,\*\*  
Alessandra Barbosa,\*\* Ernani J Guedes de Freitas\*\*\*\*

### Abstract

Juvenile hyaline fibromatosis (JHF) is a rare disease with autosomal recessive inheritance that occurs mainly in childhood and is characterized by the deposition of amorphous hyaline material in the skin and other organs. There are approximately 70 cases reported in the literature. Herein we describe the case of a 14-month-old boy with multiple cutaneous nodules around small and large joints, papulous skin lesions, hyperpigmented plaques and nodules in the perianal region, flexion contractures and stiffness of joints and diffuse osteoporosis. Symptoms were present since the second month of life. Histopathologic studies of joint nodulations demonstrated the presence of hyaline material, confirming the diagnosis of juvenile hyaline fibromatosis.

**Keywords:** Juvenile Hyaline Fibromatosis; Systemic Hyalinosis; Juvenile Idiopathic Arthritis.

### Resumo

A Fibromatose Hialina Juvenil é uma doença rara, com herança autossômica recessiva ocorrendo principalmente na infância e caracterizada por depósito de substância hialina amorfa na pele e outros órgãos. Há aproximadamente 70 casos publicados na literatura. Os autores descrevem o caso de um menino de 14 meses de idade com múltiplos nódulos cutâneos em pequenas e grandes articu-

lações, placas hiperpigmentadas e nódulos perianais, contraturas articulares em flexão com dor e edema e osteoporose difusa. Os sintomas surgiram desde os dois meses de vida. O estudo histopatológico das nodulações articulares demonstrou a presença de material hialino, confirmando o diagnóstico de fibromatose hialina juvenil.

**Palavras-chave:** Fibromatose Hialina Juvenil; Hialinose Sistêmica; Artrite Idiopática Juvenil.

### Introduction

Juvenile hyaline fibromatosis (JHF) was first described in 1873 by Murray as «molluscum fibrosum».<sup>1</sup> Other names such as *puretic syndrome*, *systemic hyalinosis*, *disseminated painful fibromatosis* and *hyalinic multiplex juvenile fibromatosis* have been used in the literature, as reported in 1976 by Kitano.<sup>2</sup> He coined the term juvenile hyaline fibromatosis, which has been adopted since then. JHF is a congenital autosomal recessive disease, with the same distribution between genders, most commonly diagnosed in early childhood, yet there are some reported diagnoses in adult life.<sup>3-6</sup> It is characterized by papulonodular skin lesions, gingival hyperplasia, joint contractures and bone lesions.<sup>3,4</sup>

We present a case of JHF and a review of the literature. This rare entity is a rather difficult diagnosis that must be recalled as a differential diagnosis for juvenile idiopathic arthritis and other diseases with subcutaneous nodules, pain, edema and joint contractures.

### Case report

RAR, a 14-month-old boy, had a normal birth, without medical attendance, in a rural area of Ama-

\*Department of Rheumatology, Getúlio Vargas University Hospital (HUGV)/Health Science Faculty of Amazon Federal University (UFAM), Manaus, Brazil

\*\*Department of Internal Medicine, Adriano Jorge Hospital Foundation (FHA) Manaus, Amazon State University/UFAM, Manaus, Brazil

\*\*\*Department of Pediatrics HUGV/ UFAM, Manaus, Brazil

\*\*\*\*Department of Radiology HUGV/ UFAM, Manaus, Brazil



**Figure 1.** Papules and nodules in the auricular area, neck and thorax.



**Figure 3.** Nodulation and swelling on the wrist and proximal and distal interphalangeal joints.



**Figure 2.** Perianal granulomas.



**Figure 4.** Ankle nodule and edema.

zonas State. His mother did not have prenatal assistance. At 2 months of age, he began to develop stiffness of the joints with progressive limitation of motion and swellings in auricular pavilion, mentum, thorax and dorsum. He was the first-born child from a consanguineous marriage – the parents were cousins. The boy had recurrent episodes of pneumonia. On admission, he was febrile, tachypneic, presenting cranial asymmetry due to a prominence on the parietal region, hypertelorism, wide anterior fontanel (5x6cm). Skin findings included extensive infiltration with hyperemia, and gross papules and nodules on the ears, mentum, neck, tho-

rax, dorsum (Figure 1). He has also hyperpigmented plaques and nodules in the perianal region (Figure 2). Nodules with tenderness and local heat were seen over the proximal interphalangeal (PIP) and metacarpophalangeal joints (MCP), wrists, knees, ankles, anterior thorax and lumbar areas (Figures 3, 4). Knees and elbows showed flexion contractures (Figure 5). He had no visceral enlargement in the abdomen. Retard in neuro-psicomotor development was evident. Laboratorial results revealed hypochromic anemia and leucocytosis by the time of the occurrence of pneumonia and an elevated erythrocyte sedimentation rate;



**Figure 5.** Contracture flexion of the elbows.

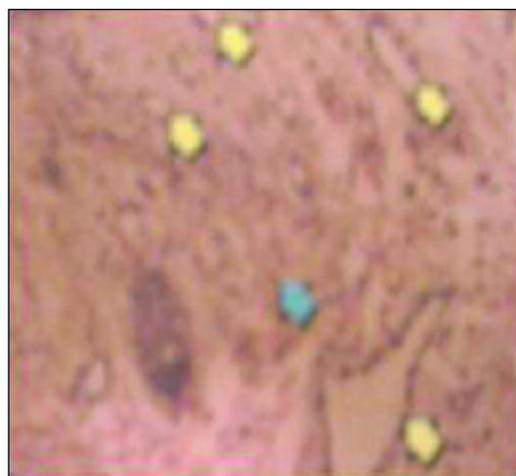


**Figure 6.** Diffuse porosis and soft tissue swelling.

rheumatoid factor was negative, as well as toxoplasma, rubella, cytomegalovirus and herpes serologies. Serum electrolytes and renal and liver function tests were normal. Doppler echocardiography showed mesocardia without hemodynamic repercussion. X-rays revealed areas of bone reabsorption in the proximal tibia, enlargement of



**Figure 7.** Diffuse porosis and periarticular soft tissue enlargement.



**Figure 8.** Biopsy of joint nodule showed tissue with fibrotic areas and infiltration of hyaline material.

metaphysis of long bones and costal arches (10th to 12th), diffuse porosis, subcutaneous nodules, articular stiffness (Figures 6, 7) and calcifications in the right ear. Bone age was equivalent to 9-12 months. Magnetic resonance image (MRI) of the right elbow showed an expansible lesion with soft-tissue intensity and enhanced signal in contrasted phase, without evidence of infiltration of bone structures and without evidence of joint fluid. Ultrasound (US) of the wrists, PIPs, elbows, knees

and nearby soft tissues demonstrated multiple solid hypoechogenic subcutaneous nodules. Abdominal organs were normal by US and computerized tomography (CT) screening. Skin biopsies revealed epidermis with hyperkeratosis and atrophic zones and dermis with several enlarged new formed capillaries, disposed in groups, characterizing capillary hemangioma. Biopsies of joint nodules showed tissue with fibrosis areas with infiltration of hyaline material (Figure 8). The two nodules removed for biopsy (elbow and ankle) recurred after 30 days. The diagnostic hypothesis of FHJ based on clinical, laboratory and image findings was confirmed by histopathologic study. Antibiotics were initiated for pneumonia. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) and physical therapy lead to some improvement of the joint (pain, edema and contractures) complaints. The parents were guided to the medical accompaniment and physiotherapy, however as family inhabits a very distant rural area of Amazonas State, this did not occur, and the patient died one year after discharge.

## Discussion

FHJ is a heritable disorder that maps to the long arm of chromosome 4, at 4q21.<sup>7</sup> Detrimental mutations in the capillary morphogenesis gene 2 (CMG2) located on 4q21 were found.<sup>8,9</sup> The occurrence in siblings with the antecedent of parental consanguinity in some cases suggests autosomal recessive inheritance.<sup>10</sup> Investigations suggests that FHJ represent an error in the synthesis of glycosaminoglycan by fibroblasts<sup>11-14</sup> or abnormal collagen metabolism with an increased synthesis and degradation of collagen type I and a reduced overall metabolism of collagen type III.<sup>15,16</sup>

Main clinical features include skin lesions, gingival hypertrophy, joint contractures, osteolysis and osteoporosis.<sup>4</sup> Skin lesions can be polymorphous papules, small, rosy, clustered and located in the face and neck, particularly around of the nostrils and ears, paranasal folds and the chin.<sup>5,13,17</sup> Nodular lesions or plaques on perianal regions may occur<sup>18,19</sup> as in our patient. De Rosa et al postulated the existence of two forms of FHJ: a localized form with very slow growth and a diffuse form with large and rapidly growing tumors.<sup>20</sup> Great subcutaneous tumors can also occur and are frequently located on the scalp, and less commonly on the trunk and limbs.<sup>13</sup> The tumors may be either

hard or soft, mobile or bound to the underlying fascia, and may ulcerate.<sup>2</sup> Cutaneous and gingival lesions, painful when located in flexion contractures of the joints, appear in the first year of the child.<sup>3,17,21-23</sup> Extensive gingival hyperplasia makes suction and mastication difficult, which can lead to malnutrition,<sup>5</sup> recurrent infections and death in childhood.<sup>12,24</sup> In the present case we did not observed gingival hypertrophy, as already was described.<sup>25</sup> It is believed that mesenchimal cells overproduces the hyaline amorphous substance, resulting in tumor formation. Repeated mechanical stress enhances the proliferation of mesenchimal cells and the production of more amorphous substance.<sup>17,26</sup> Movements stimulate the joints of the extremities, and capsules become infiltrated with amorphous tumoral tissue, resulting in flexion contractures.<sup>17</sup>

Skeletal manifestations include osteolysis of the distal phalanges and cortical defects of the long bones. Widespread osteoporosis, scoliosis, and reduced height and weight have been described.<sup>27</sup> Cranial abnormalities, as found in our patient, were reported previously.<sup>18,28</sup>

Biochemical and laboratorial abnormalities, excluding those associated with infectious process, were not observed in our patient, and in accordance with published reports.<sup>3,5,27-29</sup> Hypochromic and microcytic anemia has been attributed to iron deficiency consequence of under nutrition<sup>5,28</sup> and elevated ESR has been reported.<sup>5</sup>

On radiologic evaluation, most authors mention the presence of lytic lesions, with erosions of long bones,<sup>5,28</sup> phalanges<sup>13</sup> and pubic symphysis.<sup>5</sup> Osteoclastic lesions in the cortical layer of long bones and diffuse osteoporosis have been also reported.<sup>27</sup> The same authors observed joint contractures and absence of osteolytic lesions.<sup>3,27</sup> In the present case, radiographic studies did not found osteolytic lesions, evidencing just diffuse osteoporosis, resorption areas in the proximal and medial faces of the tibias with metaphysis enlargement and enlargement of costal arches (10<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup>), as reported elsewhere. These lesions are found in older patients. The US may evidence an increased echogenicity on surface of abdominal organs, probably due fat infiltration,<sup>29</sup> but in our case the US was normal. MRI of the right elbow revealed an expansive lesion with soft tissue sign intensity and intensive enhancement at the contrasted phase, as described in the literature<sup>5</sup> without evidences of infiltration of bone structures or joint fluid.

The histopathology examination of the nodules revealed an abundance of amorphous hyaline material (fibroblasts embedded in an abundant homogeneous eosinophilic hyalinized matrix),<sup>28,30</sup> positive on PAS (periodic acid-Schiff),<sup>3,5,27</sup> Some theories have been proposed to unravel the origin and nature of the hyaline material, suggesting aberrant synthesis of glycosaminoglycans by fibroblasts<sup>11-14</sup> or abnormal collagen metabolism.<sup>15</sup> An immunohistochemical study on several organs of a child with JHF found that pro- $\alpha 2$  (I) chain and collagen type III chain were absent in skin.<sup>24</sup>

Differential diagnosis of JHF must be performed with congenital generalized fibromatosis, Winchester syndrome,<sup>3,5</sup> infantile systemic hyalinosis (ISH),<sup>29,31</sup> Farber lipogranulomatosis (FLG),<sup>29</sup> and juvenile idiopathic arthritis (JIA). Congenital generalized fibromatosis is characterized by multiple nodules on the dermis and subcutaneous tissues since birth, as well as involvement of the gastrointestinal tract, kidneys, lungs and death within a few days of life.<sup>32</sup> Winchester syndrome is characterized by low stature, flexion contractures of the small joints, generalized osteoporosis and opacity of the cornea. Cutaneous lesions are uncommon and when present consist of hyperpigmentation and hypertrichosis.<sup>6,32</sup> In FLG we found laryngeal abnormalities, delayed mental development (moderate/severe), low stature, chronic pulmonary inflammatory disease, cutaneous and subcutaneous nodules, osteoporosis and opacity of the cornea. JIA has functional limitation and flexion contractures, likely to be confounded with FHJ. The diagnosis of JIA is clinical, based on arthritis found in more than one joint with duration longer than six weeks.

Nowadays there is no specific therapy for FHJ. Surgical resections of the tumors and of the gingival hyperplasia are possibilities<sup>23,33</sup> with improvement for short periods of time, due the high frequency of recurrences.<sup>5,13,23</sup> Injections of proteolytic enzymes are being tested in gingival hypertrophy, as well as topical steroidal hormones on the skin nodulations.<sup>2,4</sup> Orthopaedic surgery followed by local radiotherapy and physiotherapy may be tried for intraosseous lesions. However, because of osteolytic lesions, functional prognosis seems to be poor.<sup>5</sup>

Oral D-penicillamine has been used in some patients<sup>16,29</sup> with improvement in joint contractures and flexibility, even though subcutaneous tumors continued to grow.<sup>29</sup>

In children with recurrent or untreatable disease chemotherapy, radiotherapy and endocrine therapy (antioestrogens and progestational agents) have been used.<sup>34</sup> In the current case, nonsteroidal anti-inflammatory drug and physiotherapy were important for functional improvement and control of pain, but with no improvement in final outcome occurred.

## Conclusion

FHJ is a progressive disease with a dim prognosis. Diagnosis must be made as early as possible for applying rehabilitative measures in an attempt to improve quality of life in patients affected by this rare disease.

## Correspondence to

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, MD  
Avenida Apuriná 04, Bairro Praça 14  
Manaus – Amazonas State  
BRAZIL 69020-170  
E-mail:sandraeuzebio@vivax.com.br

## References

1. Murray J. On three peculiar cases of molluscum fibrosum in one family. *Med Chir Trans London* 1873;56:235-238
2. Kitano Y. Juvenile hyalin fibromatosis. *Arch Dermatol* 1976;112:86-88
3. Larralde M, Santos-Muñoz A, Calb I, Magariños C. Juvenile Hyaline Fibromatosis. *Pediatric Dermatology* 2001;18:400-402
4. Bedford CD, Sills JA, Sommolet-Olive D et al. Juvenile Hyaline Fibromatosis. A Report of Two Severe Cases. *J Pediatric* 1991;119:404-410
5. Keser G, Karabulut B, Oksel F, et al. Two siblings with juvenile hyaline fibromatosis. *Case Reports and Review of the Literature. Clin Rheumatol* 1999;18:248-252
6. Fayad M, Yacoub A, Salman S et al. Juvenile hyaline fibromatosis: two new patients and review of literature. *Am J Med Genet* 1987;26:123-131
7. Rahman N, Dunstan M, Teare MD et al. The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21. *Am J Hum Genet* 2002;71:975-980
8. Hanks S, Adams S, Douglas J et al. Mutations in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 cause juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic halitosis. *Am J Hum Genet* 2003;73:791-800
9. Dowling O, Difeo A, Ramirez MC et al. Mutations in capillary morphogenesis gene-2 result in the allelic disorders juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am J Hum Genet* 2003;73:957-966
10. Mancini GMS, Stojanov L, Willemsen R et al. Juvenile hyaline fibromatosis: clinical heterogeneity in three

- patients. *Dermatology* 1999;198:18-25
11. Mayer-da-Silva A, Poiaraes-Baptista A, Guerra Rodrigo F, Teresa-Lopes M. Juvenile hyaline fibromatosis. A histologic and histochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:928-931
  12. Landing BH, Nadorra R: Infantile Systemic Hyalinosis: Report of Four Cases of a Disease, Fatal in Infancy, Apparently Different from Juvenile Systemic Hyalinosis. *Pediatr Pathol* 1986;6:55-79
  13. Finlay AY, Ferguson SD, Holt PJA. Juvenile Hyaline Fibromatosis. *Br J Dermatol* 1983;108:609-616
  14. Iwata S, Horiuchi R, Maeda H et al. Systemic Hyalinosis or Juvenile Hyaline Fibromatosis. Ultra-structural and Biochemical Study of Cultured Skin Fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1980;267:115-121
  15. Breier F, Fang-Kircher S, Wolff K, Jurecka W. Juvenile hyaline fibromatosis: impaired collagen metabolism in human skin fibroblasts. *Arch Dis Child* 1997;77:436-440
  16. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ. Clinical, Histologic, and Ultrastructural Findings in Two Cases of Infantile Systemic Hyalinosis. *Pediatr Dermatol* 1992;9:255-258
  17. Kitano Y, Horiki M, Aoki T, Sagami S. Two cases of juvenile hyaline fibromatosis. Some Histological, Electron Microscopic and Tissue Culture Observations. *Arch. Dermatol* 1972;106:877-883
  18. Gilabert Y, González-Mediero I, Barrantes VL et al. Juvenile hyaline fibromatosis with skull-encephalic anomalies: a case report and review of the literature. *Dermatology* 1993;187:144-148.
  19. Yayli S, Uncu S, Alpay K, Yildiz K, Cimsit G, Bahadır S. A case of Juvenile hyaline fibromatosis. *J Dermatol* 2006;33:260-264.
  20. De Rosa G, Tornillo L, Orabona P, D'Antonio A, Staibano S, Boscaino A. Juvenile hyaline fibromatosis. A case report of a localized form? *Am J Dermatopathol* 1994;16:624-627
  21. Drescher E, Woyke S, Markiewicz, C, Tegi S. Juvenile Fibromatosis in Siblings (Fibromatosis Hyalinica Multiplex Juvenilis). *J Pediat Surg* 1967;2:427-430
  22. Puretic S, Puretic B, Fiser-Herman et al. Clinical and Histopathological Observations on Systemic Familial Mesenchymatosis. *Proceedings of the international Congress on Pediatrics* 1971;5:373-381
  23. Woyke S, Domagala W, Markiewicz C. A 19-Year Follow-up of Multiple Juvenile Hyaline Fibromatosis. *J Pediat Surg* 1984;19:302-304
  24. Lubec B, Steinert I, Breier F et al. Skin Collagen Defect in a Patient with Juvenile Hyaline Fibromatosis. *Arch Dis Child* 1995;73:246-248
  25. Thomas JE, Moossavi M, Mehregan DR, McFalda WL, Mahon MJ. Juvenile hyaline fibromatosis: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:785-789
  26. Visonà A, Ronconi G, Montaguti A, Stracca-Pansa V, Azzopardi JG. Juvenile Hyaline Fibromatosis. Case Reports and Review of the Literature. *Pathological* 1987;79:357-366
  27. O'Neill DB, Kasser JR. Juvenile Hyaline Fibromatosis. A case report and review of musculoskeletal manifestations. *J Bone Joint Surg* 1989;74:941-944
  28. Muniz ML, Lobo AZC, Machado MCMR et al. Exuberant Juvenile Hyaline Fibromatosis in Two Patients. *Ped Dermatol* 2006;23:458-464
  29. Urbina F, Sazunic I and Murray G. Infantile Systemic Hyalinosis or Juvenile Hyaline Fibromatosis? *Ped Dermatol* 2004;21:154-159
  30. Ishikawa H, Maeda H, Takamatsu H, Saito Y Systemic hyalinosis (juvenile hyaline fibromatosis). Ultrastructure of the hyaline with particular reference to the cross-banded structure. *Arch Dermatol Res* 1979;265:195-206
  31. Lindvall LE, Kormeili T, Chen E et al. Infantile systemic hyalinosis: Case report and review of the literature. *J Am Academ of Dermatol* 2008;58:303-307
  32. Jacyk EK, Wentzel LF Juvenile hyaline fibromatosis in two South African black children. *Int J Dermatol* 1996;35:740-742
  33. Al-Malik MI. Gingival hyperplasia in hyaline fibromatosis - a report of two cases. *J Int Acad Periodontol* 2007;9: 42-48
  34. Raney B, Evans A, Granowetter L, Schnauffer L, Uri A, Littman P. Nonsurgical Management of Children with Recurrent or Unresectable Fibromatosis. *Pediatrics* 1987;79:394-398

## OSTEOPETROSE

Tatiana P. Bruch,\* Luana A Canela,\* Mariluce C Dias,\* Rejane Léo Araujo\*\*

A osteopetrose, também conhecida como doença de Albers-Schonberg ou doença marmórea, é um distúrbio genético de patogênese desconhecida, caracterizada por aumento da densidade óssea e anormalidades na modelagem do esqueleto.<sup>1,2</sup> Aproximadamente 20% casos derivam de casamentos consanguíneos.<sup>1</sup>

JAB, masculino, 44 anos, negro. Há quatro anos iniciou lombalgia, dor em membros inferiores e região sacro-ilíaca. Essa dor era contínua, de moderada intensidade, sem fator de alívio ou desença-

deante. A mesma vem tornando-se mais frequente e intensa com o passar dos anos. Nega qualquer outra queixa. História familiar relevante: pai e a tia paterna, já falecidos, tinham acometimento ósseo por alguma patologia, a qual não sabe informar. Nega consanguinidade. Ao exame físico apresenta assimetria em região dorsal da coluna, dor a flexão e extensão do quadril. Teste de Lasegue positivo em membro inferior direito. Sem mais particularidades. Foram feitos Rx de várias partes do corpo, porém somente o de coluna lombossacral sugeriu patologia (Figuras 1 e 2).

A osteopetrose trata-se de doença rara, de caráter hereditário e que pode se manifestar de várias formas e em qualquer idade.<sup>3,4</sup> O primeiro caso foi descrito em 1904 por Heinrich Albers Schönberg.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Rx de coluna Lombo sacra AP. Aspecto de «Coluna em Sanduíche» devido a um aumento da densidade mineral óssea, principalmente nos platôs. Lembramos que nos ossos longos e vértebras podem existir bandas de esclerose mais acentuadas nas porções terminais das diáfises.



**Figura 2.** Rx da coluna lombo sacra em perfil. Osteocondensação nos corpos vertebrais, sendo mais intenso nos platôs. Os focos de esclerose que ocorrem nas vértebras (nessa figura), pélvis e ossos longos distais são os aspectos patognomônicos.

\*Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, Santa Catarina, Brasil

\*\*Disciplina de reumatologia, UNISUL

É mais comum em brancos, podendo acometer ligeiramente mais o sexo masculino.<sup>1,3,4</sup> Classifica-se clinicamente em dois grupos: congênita (maligna) – transmitida por padrão autossômico recessivo, que acomete crianças – e tardia (benigna) – autossômica dominante, de melhor prognóstico, acomete adolescentes e adultos.<sup>1-3</sup> A maior parte dos pacientes apresenta o tipo maligno, tendo a expectativa de sobrevida pobre.<sup>1</sup> Os ossos são duros pela maior quantidade de sais de cálcio, porém não apresentam organização para stress, sendo quebradiços.<sup>1,2</sup> O exame físico pode nos auxiliar, porém o diagnóstico é radiológico;<sup>2</sup> a principal alteração é uma osteoesclerose generalizada. As alterações tendem a ser simétricas e uniformes. O crânio costuma ser afetado em menor grau. Os ossos ilíacos podem ser afetados precocemente; alterações nos ossos longos podem aparecer tardiamente. A maturação esquelética é normal.<sup>1</sup> Atualmente, não há tratamento para evitar a progressão da doença.<sup>2</sup>

#### **Correspondência para**

Tatiana Bruch  
R. Helvécio C. Rodrigues, 20, ap405 – centro  
Cep: 88802-040 Criciúma – SC - Brasil  
E-mail: tatibruch@yahoo.com.br

#### **Referências**

1. Barba MF, Doria AS, Torre MB et al. Osteopetrose - Relato de dois casos e diagnóstico por imagem. *Pediatrics* (São Paulo) 1995;17:60-63
2. Antunes ML, Testa JRG, Frazatto R, Barberi JAF, Silva RFND. Osteodistrofias raras do osso temporal. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologista* 2005;71:228-232
3. Junior AB, Komatsu MCG, Bigolin S, Vanzo LRC, Janson EL, Moreira ATR. Amaurose bilateral por osteopetrose congênita: relato de caso e revisão da literatura. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2001;64: 251-253
4. Coelho PC. Imagiologia da osteopetrose. *Acta Reumatol Port* 2003;28:177-179.

---

## **ASBMR 31st Annual Meeting**

**Denver, Estados Unidos  
11-15 de Setembro de 2009**

**Data limite para envio de resumos:  
14 de Abril de 2009**

---

## **II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários**

**Algarve, Portugal  
24-26 de Setembro de 2009**

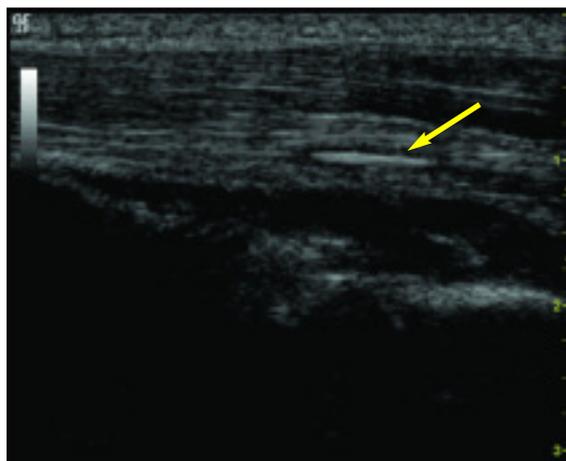
## REACÇÃO DE CORPO ESTRANHO A FOLHA DE PALMEIRA

Sandra Falcão,\*\* Fernando Gamero,\*\* Eugénio de Miguel,\*\* Ana F. Mourão,\*  
José Bravo Pimentão,\* Jaime Cunha Branco,\*\* Emílio Martín Mola\*\*

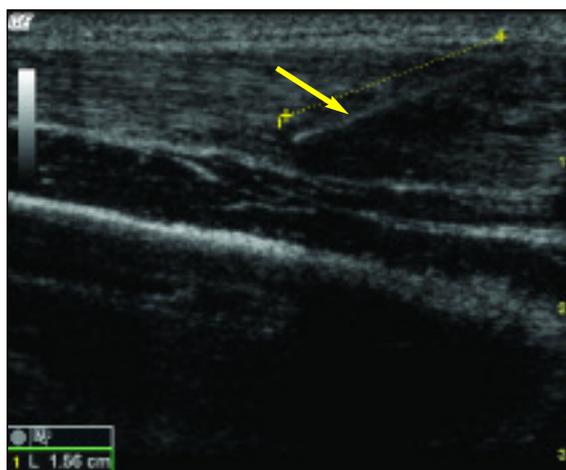
Doente do sexo masculino, 40 anos de idade, que durante a manipulação de folhas de palmeira (família *Aracaceae*, espécie *Phoenix dactylifera*), introduziu acidentalmente na face posterior do braço esquerdo um fragmento desta planta com subsequente remoção parcial. Após quinze dias recorreu à consulta de reumatologia por dor e tumefacção do braço, condicionando impotência funcional. Negava febre ou outros sintomas acompanhantes. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes.

No exame objectivo apresentava dor intensa (9/10 na escala visual analógica) na mobilização activa e passiva do braço esquerdo, com agravamento na rotação externa e abdução. Edema e ferida punctiforme na região posterior do braço esquerdo, sem rubor ou aumento da temperatura local. Restante exame objectivo sem alterações. Os exames analíticos (hemograma, velocidade de sedimentação e proteína C reactiva) não evidenciaram alterações. Na consulta foi realizada uma ecografia músculo-esquelética que revelou dois fragmentos intramusculares, lineares, hiperecogénicos, com sinal Doppler positivo, não havendo evidência de alterações do tecido celular subcutâneo (Figuras 1, 2, 3 e 4). Iniciou naproxeno (500 mg - 2x/dia) e omeprazol (20 mg/dia), que manteve 1 semana, tendo-lhe sido administrada vacinação antitetânica. Ocorreu resolução completa do quadro clínico em 4 semanas. As ecografias seriadas revelaram diminuição progressiva do sinal Doppler. Na avaliação aos 6 e 12 meses permanecia assintomático, mantinha contudo os dois fragmentos intramusculares, mas com sinal Doppler negativo.

Os fragmentos da folha de palmeira provocam



**Figura 1.** Fragmento de folha de palmeira (*Phoenix dactylifera*): fragmento linear hiperecogénico intramuscular, sem sombra acústica posterior. Sem alterações do tecido celular subcutâneo.

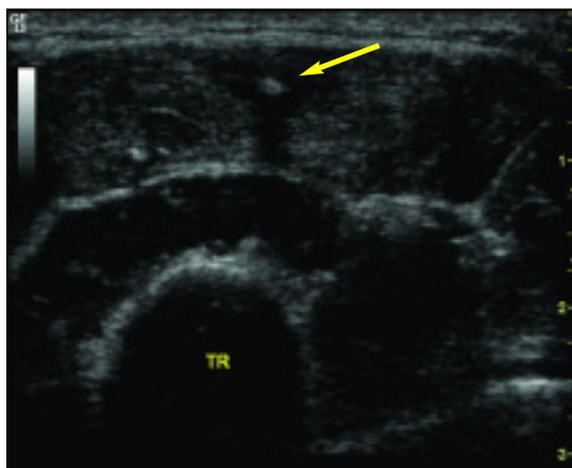


**Figura 2.** Fragmento proximal de folha de palmeira identificado: linear, oblíquo relativamente ao maior eixo das fibras musculares, hiperecogénico. Não se identificam alterações do tecido celular subcutâneo.

\*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

\*\*Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

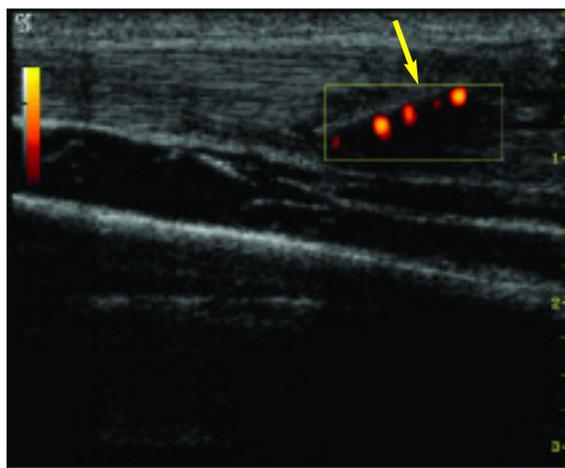
\*\*\*Serviço de Reumatologia, Hospital la Paz, Madrid



**Figura 3.** Exploração em plano transversal.

uma reacção de corpo estranho, que se caracteriza histologicamente por um processo inflamatório crónico, granulomatoso, na maioria dos casos asséptico. As dificuldades diagnósticas, o atraso na instituição terapêutica e, nalguns casos, a sua ineficácia são as principais causas de cronicidade, podendo decorrer vários anos desde o evento traumático até ao diagnóstico e tratamento. Um dos principais problemas é a dificuldade na identificação e localização do fragmento. A ecografia é considerada o método de imagem de eleição, não só na identificação e caracterização do corpo estranho nos tecidos moles, mas ainda como método auxiliar para a localização exacta do fragmento previamente ou durante o acto cirúrgico.

Actualmente, persistem dúvidas quanto ao melhor tratamento nestes casos. Na sinovite, a artroclise com solução salina e a sinovectomia cirúrgica parcial ou total surgem como opções terapêuticas. Nas situações de localização intramuscular, na maioria das publicações, está indicada a realização de cirurgia aberta. Trata-se de um procedimento agressivo necessitando, por vezes, de mais de



**Figura 4.** Exploração longitudinal do maior fragmento com efeito Doppler. Sinal Doppler positivo grau 3.

uma intervenção cirúrgica para que ocorra a remoção completa do fragmento, acompanhando-se de importante perda muscular.

Neste caso verificou-se uma excelente resposta com o tratamento sintomático e a ecografia assumiu um importante papel no diagnóstico diferencial, permitindo a identificação e localização exacta do corpo estranho. O efeito Doppler, através da semi-quantificação do fluxo vascular, auxiliou na monitorização do processo inflamatório.

Face a esta experiência, e uma vez que a completa remoção cirúrgica implicaria uma alargada excisão muscular, sugere-se o tratamento sintomático como terapêutica de primeira linha.

#### **Correspondência para**

Sandra Falcão  
Serviço de Reumatologia  
Rua da Junqueira nº 126  
Hospital Egas Moniz  
1349-019 Lisboa  
Tlm: 914 269 750  
E-mail: sfalcao76@gmail.com

## A ARTICULAÇÃO ESTERNOCLAVICULAR NA ARTRITE PSORIÁTICA

C. Ambrósio,\* M. Alexandre,\*\* A. Malcata\*

A articulação esternoclavicular (AEC) é afectada em cerca de 15% dos doentes com artrite psoriática, geralmente de forma unilateral. O diagnóstico diferencial com quadros neoplásicos e infecciosos é mandatório, dada a inespecificidade dos achados imagiológicos.

Apresentam-se dois casos de dor e tumefacção da AEC, em doentes com diagnóstico de artrite psoriática, sob terapêutica imunossupressora. A exuberância das manifestações clínicas e radiológicas vem reforçar a importância dos achados histológicos e estudo bacteriológico no diagnóstico diferencial entre artrite, como expressão de actividade inflamatória da doença de base, e manifestação de processo infeccioso ou neoplásico.

### Caso clínico 1

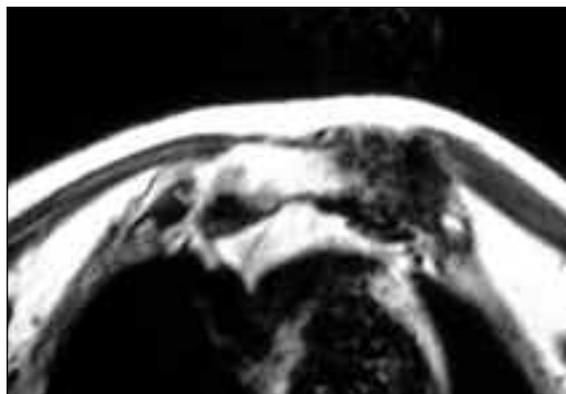
Homem, 67 anos, que surge com dor e tumefacção na AEC esquerda, de instalação progressiva. A RMN revelou deformidade da extremidade interna da clavícula esquerda, irregularidade do manúbrio esternal e destruição da superfície articular clavicular, ocorrendo efeito de realce na periferia da lesão (em relação com processo inflamatório ou lesão de origem cartilágnea), após injeção de gadolínio (Figura 1). Realizou biopsia guiada por TAC, cuja histologia não revelou lesão tumoral ou infecciosa.

### Caso clínico 2

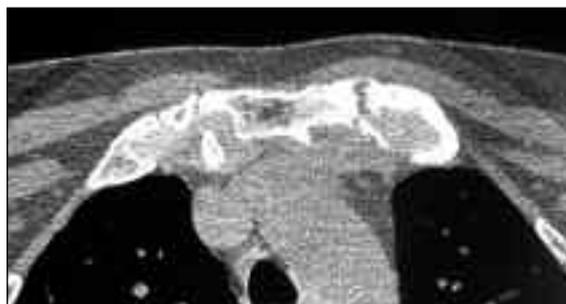
Mulher, 52 anos, com dor e tumefacção na AEC esquerda. A TAC da articulação revelou erosões com quistos subcondrais e infiltração dos tecidos moles adjacentes (Figura 2). O estudo histológico não revelou qualquer infecção, nomeadamente por BK,

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE



**Figura 1.** RMN da articulação esternoclavicular revela deformidade da extremidade interna da clavícula esquerda, irregularidade do manúbrio esternal e destruição da superfície articular da clavícula



**Figura 2.** TAC da articulação esternoclavicular mostra erosões, quistos subcondrais e infiltração dos tecidos moles adjacentes

nem lesão tumoral subjacente, sendo sugestivo de processo inflamatório. Foi feita infiltração da articulação com metilprednisolona, com boa resposta clínica.

### Correspondência para

Catarina Ambrósio  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, Coimbra  
E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

## AN UNDERREPORTED COMPLICATION OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: SCOLIOSIS

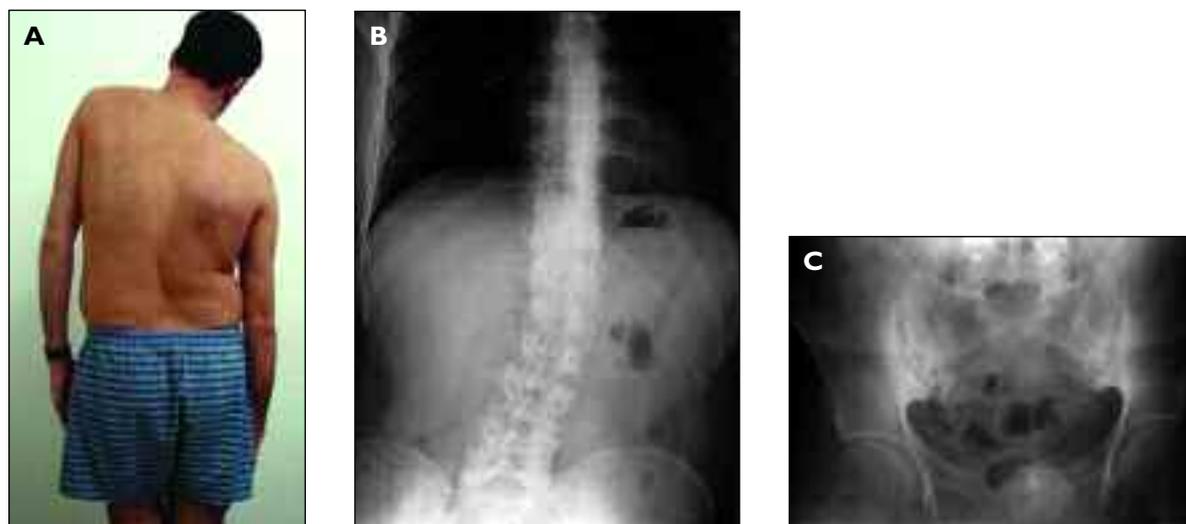
Engin Çakar,\* Ümit Dinçer,\* Mehmet Zeki Kıralp,\* Hasan Dursun,\* Levent Tekin,\*\* Levent Özçakar\*\*\*

To the editor,

A 27-year-old male was seen due to low back and hip pain radiating to the right thigh for the last four years. He declared that rest did not alleviate his complaints and he also described a morning stiffness of 30 minutes. He was concerned because of restricted lumbar motion and curving of his spine to the left side. His medical history was otherwise noncontributory. Physical examination revealed a semi-flexed posture, mild dorsal kyphosis and scoliosis (Figure 1A). Lumbar Schober was 1 cm, chest expansion 1 cm, finger-foot distance 42 cm, chin-sternum distance 3 cm, and occiput-wall distance 3 cm. Sacroiliac compression tests were bilaterally positive. Radiological evaluation yielded scoliotic shifting 28 degrees (leftward) in the lumbosacral

region, and 20 degrees (rightward) in the dorso-lumbar region, stage 2 rotation of the pedicular shadows, syndesmophytes at several thoracolumbar vertebrae (Figure 1B) and bilateral sacroiliitis (Figure 1C). Laboratory test results were as follows: C-reactive protein: 12 mg/L (N < 9 mg/L), erythrocyte sedimentation rate: 13 mm/h, and HLA B27 (+). The patient was diagnosed to have ankylosing spondylitis and scoliosis and started on indomethacine-sulphasalazine and exercise therapy (home-based stretching and strengthening exercises for the back region).

According to its etiology, scoliosis can generally be classified as congenital, idiopathic, developmental and acquired (due to various secondary causes).<sup>1</sup> Degenerative or osteolytic pathologies



**Figure 1.** Photograph of the patient demonstrating the scoliotic posture from his back (A), anteroposterior radiographs demonstrating thoracolumbar scoliosis and syndesmophytes at several vertebrae (B) and bilateral stage 3 sacroiliitis (C).

\* Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

\*\* Çorlu Military Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tekirdağ, Turkey

\*\*\* Hacettepe University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

have been reported to cause secondary scoliosis, whereas ankylosing spondylitis cause dorsal kyphosis and restriction of spinal motions. Associated scoliosis has not been mentioned in the relevant literature. In our case, scoliosis was present with a concavity towards the left side at the lumbosacral region and with a right concavity at the dorsolumbar region. As the patient's low back pain was predominant on the right side and the syndesmophytes on the left side, we believe that the asymmetric axial involvement might have contributed to the scoliotic process. Therefore, in patients with asymmetric axial disease and/or accompanying antalgic posture, we advise physicians for the risk of scoliosis during the follow up.

This would also be noteworthy as the components of the exercise regimens will then need to be tailored to encompass those for scoliosis.

**Correspondence to**

Levent Özçakar  
Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital  
Department of Physical Medicine and Rehabilitation  
İstanbul, Turkey  
E-mail: lozcakar@yahoo.com

**References**

1. Graham JJ. Medical management of scoliosis. In: Goodgold J, ed Rehabilitation medicine. Mosby, 1988: 476-494.

---

## 10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

Brest, França  
1-3 de Outubro de 2009

---

## Curso de Reumatologia dos HUC

Coimbra, Portugal  
9-10 de Outubro de 2009

---

## European Rheumatology Conference for General Practitioners

Lisboa, Portugal  
9-10 de Outubro de 2009

---

## ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

Filadelfia, Estados Unidos  
16-21 de Outubro de 2009

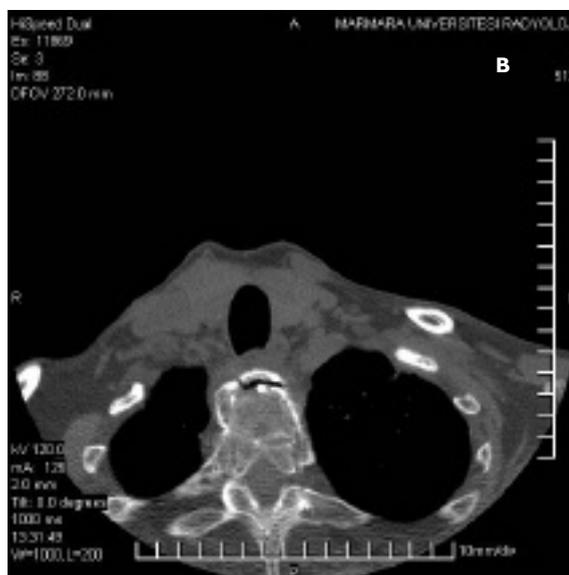
## SUDDEN INCREASE OF NECK FLEXION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: QUO VADIS?

Osman Hakan Gündüz,\* İlker Yağcı,\* Mehmet Zeki Kıralp,\*\* Levent Özçakar\*\*

To the editor,

A 55-year-old man with ankylosing spondylitis (AS) was seen for a control visit during anti-TNF- $\alpha$  treatment. On detailed questioning, he described a sudden increase in the neck flexion after a fall episode two weeks ago. Other than his ongoing mild spinal pain and morning stiffness, he denied having any other painful complaints. The medical history was consistent with AS for 23 years and bilateral hip prosthesis surgery. He was using sulphasalazine 2 g/day, etanercept 25  $\mu$ g twice weekly and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. On physical examination, all spinal motions were completely limited except a slight neck flexion (not present in his previous visits). A substantial neurological examination was performed to rule out any spinal cord compromise and it was unremarkable. Laboratory evaluations including complete blood count, liver and renal function tests, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were normal. Cervical radiographs were noncontributory and as one of the hip prostheses of the patient was magnetic resonance incompatible, computed tomography was performed. Disruption of the anterior longitudinal ligament at the level of T1-T2 vertebrae was detected (Fig. 1). Cervical collar was prescribed along with reassurance of the patient with regard to spinal trauma.

As the disease progresses over several years, the spine becomes more rigid and deformed in AS, susceptible to major injuries even from minor trauma.<sup>1</sup> Accompanying osteoporosis definitely contributes to the eventual scenario of vertebral fractures. The findings that suggest a spinal fracture in a patient with AS would include pain precipitated by activity, change in posture or in their field of view.<sup>2</sup> Further, neurological deficits which may even require extensive surgery for neural decom-



**Figure 1.** Computed tomography of the patient, reformatted sagittal (A) and axial (B) views demonstrating disruption of the anterior longitudinal ligament at T1-T2 level.

\* Marmara University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

\*\* Gülhane Military Medical Academy, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

pression and spinal stability may also follow.<sup>3</sup>

Overall, the reason we report our patient was two-fold. First, we would like to call attention of physicians to the increased risk of vertebral fractures and ligament disruptions in AS patients. Second, as in our case, it is noteworthy that these fractures might well be asymptomatic other than an increased spinal motion. Therefore, they may otherwise be easily overlooked unless patients are thoroughly evaluated with detailed questioning and prompt physical examination. Last but not least, computed tomography or MRI seems to be promising for better demonstration of these fractures once the diagnosis is on the agenda.

#### **Correspondence to**

Osman Hakan Gündüz  
Barbaros mahallesi Veysi Paşa sokak  
Site 62 No: 18/21 Altunizade, Üsküdar  
Istanbul, Turkey  
E-mail: drhakang@hotmail.com  
Tel: 90 216 3263443  
Fax: 90 216 3263444

#### **References**

1. Kanter AS, Wang MY, Mummaneni PV. A treatment algorithm for the management of spine fractures and deformity in patients with ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008;24: E11.
2. Hunter T, Forster B, Dvorak M. Ankylosed spines are prone to fracture. *Can Fam Physician* 1995;41:1213-1216.
3. Koivikko MP, Koskinen SK. MRI of cervical spine injuries complicating ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 2008;37:813-819.

---

## **Mediterranean Congress of Rheumatology**

**Dubrovnik, Croácia**  
**18-21 de Novembro de 2009**

---

## **4th European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases**

**Lisboa, Portugal**  
**18-20 de Novembro de 2009**

---

## **22e Congrès Français de Rhumatologie**

**Paris, França**  
**29 de Novembro a 2 de Dezembro de 2009**

---

## **XVII Jornadas Internacionais de Reumatologia do IPR**

**Lisboa, Portugal**  
**11-12 de Dezembro de 2009**

- 
- **25ème Journée de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin**  
Local e Data: Paris, França, 25 de Março de 2009

---

  - **4º Curso Livre – Estudo Líquido Sinovial**  
Local e Data: Lisboa, Portugal, 28 de Março de 2009

---

  - **Simpósio «Dor no aparelho locomotor» – Encontro Monotemático sobre a Dor**  
Local e Data: Porto, Portugal, 3-4 de Abril de 2009

---

  - **State of the Art Clinical Symposium**  
Local e Data: Chicago, Illinois, Estados Unidos, 12-19 de Abril de 2009

---

  - **BSR (British Society of Rheumatology) BHPR Annual Conference**  
Local e Data: Reino Unido, Glasgow, 29 de Abril a 1 de Maio de 2009

---

  - **4th International Conference on NeuroEndocrine Immunology in Rheumatic Diseases  
Translation from Basics to Clinics**  
Local e Data: Génova, Itália, 8-10 de Maio de 2009

---

  - **II Forum de Espondilartropatias**  
Local e Data: Aveiro, Portugal, 9 de Maio de 2009

---

  - **Artrite Reumatóide: Um Paradigma para Novas Estratégias**  
Local e Data: Lisboa, Portugal, 15 de Maio de 2009

---

  - **XXXV Congreso Nacional de la SER**  
Local e Data: Múrcia, Espanha, 20-22 de Maio de 2009

---

  - **36th European Symposium on Calcified Tissues**  
Local e Data: Viena, Áustria, 23-27 de Maio de 2009

---

  - **Reunião SPR / Iniciativa 3E: Recomendações para a Artrite Indiferenciada**  
Local e Data: Penha Longa, Portugal, 29-30 de Maio de 2009

---

  - **EULAR Congress 2009**  
Local e Data: Copenhaga, Dinamarca, 10-13 de Junho de 2009

---

  - **2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference.  
Psoriasis – Skin and Beyond**  
Local e Data: Estocolmo, Suécia, 24-28 de Junho de 2009

---

  - **International Workshop on the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease**  
Local e Data: Oxford, Reino Unido, 6-8 de Julho de 2009

---

- 
- **International Symposium on Paget's Disease**  
Local e Data: Oxford, Reino Unido, 8-9 de Julho de 2009

---

  - **3rd Latin American Congress on Autoimmunity**  
Local e Data: Buenos Aires, Argentina, 30 de Julho a 1 de Agosto de 2009

---

  - **OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International**  
Local e Data: Canadá, Montreal, 10-13 de Setembro de 2009

---

  - **4th Asian Congress on Autoimmunity**  
Local e Data: Singapura, 11-13 de Setembro de 2009

---

  - **ASBMR 31st Annual Meeting**  
Local e Data: Denver, Estados Unidos, 11-15 de Setembro de 2009  
Data limite para envio de resumos: 14 de Abril de 2009

---

  - **II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários**  
Local e Data: Algarve, Portugal, 24-26 de Setembro de 2009

---

  - **10th International Symposium on Sjogren's Syndrome**  
Local e Data: Brest, França, 1-3 de Outubro de 2009

---

  - **Curso de Reumatologia dos HUC**  
Local e Data: Coimbra, Portugal, 9-10 de Outubro de 2009

---

  - **European Rheumatology Conference for General Practitioners**  
Local e Data: Lisboa, Portugal, 9-10 de Outubro de 2009

---

  - **ACR/ARHP Annual Scientific Meeting**  
Local e Data: Filadélfia, Estados Unidos, 16-21 de Outubro de 2009

---

  - **Mediterranean Congress of Rheumatology**  
Local e Data: Dubrovnik, Croácia, 18-21 de Novembro de 2009

---

  - **4th European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases**  
Local e Data: Lisboa, Portugal, 18-20 de Novembro de 2009

---

  - **22e Congrès Français de Rhumatologie**  
Local e Data: Paris, França, 29 de Novembro a 2 de Dezembro de 2009

---

  - **XVII Jornadas Internacionais de Reumatologia do IPR**  
Local e Data: Lisboa, Portugal, 11-12 de Dezembro de 2009
-

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, imagens, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (recomendações, artigos sobre prática clínica reumatológica, 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 (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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 revisores;
- recusados.

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e 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: [helenacanhao@netcabo.pt](mailto:helenacanhao@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), a dois espaços, com letra tamanho 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

#### Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

#### Página 2

- Título (sem autores)
- 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 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

#### Página 3 e seguintes

**Artigos originais:** O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

**Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.**

**Caso clínico:** os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

**O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.**

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

**Referências:** As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto, em *superscript* e não entre parêntesis. 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.**

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

Apelido 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.

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *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.

– *Documento electrónico*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Acedido em 25 Janeiro de 2008

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.

**Tabelas:** As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada 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 da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

**Figuras:** As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. 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.

**Editoriais:** Os editoriais serão solicitados por convite do Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos

editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

**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 um quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

**Imagens em reumatologia:** Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

**Modificações e revisões:** No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

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

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

**Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:**

Enviar este documento com o manuscrito para:  
**[helenacanhao@netcabo.pt](mailto:helenacanhao@netcabo.pt)**

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa  
O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_  
(ref. ARP \_\_\_\_\_) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados 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 Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica 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 2008 and available in [www.ICMJE.org](http://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](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

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.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest.

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

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) 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 raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

#### 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: [helenacanhao@netcabo.pt](mailto:helenacanhao@netcabo.pt)

Manuscripts must be accompanied by a cover 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 by e-mail, 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.

Manuscripts should be organized as explained below:

#### Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

#### Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 350 words for original articles and 180 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

#### Page 3 and following pages

**Original papers:** The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

**Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.**

**Case report:** Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

**A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.**

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

**References:** References should be cited by the numerical system, superscript 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".**

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

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.

– *Article published Online (insert DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *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.

– *Online document*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

**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.

The number of tables should be limited as described above.

**Figures:** Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

**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.

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

**Images in Rheumatology:** Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

**Modifications and proofreading:** Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

**Cover Letter draft:**

Send with manuscript to The Editor: [helenacanhao@netcabo.pt](mailto:helenacanhao@netcabo.pt)

The authors certify that the manuscript entitled \_\_\_\_\_ (ref ARP\_\_\_\_\_) 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: \_\_\_\_\_