



ACTA  
REUMATOLÓGICA  
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7,5 €

Vol 31 • Nº2  
Abril/Junho 2006

*Medfarma*  
edições

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

---

## CONSELHO EDITORIAL

---

### Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

### Editores Associados (Associated Editors)

Carlos Ramalheira	José Carlos Romeu
Helena Canhão	Maria José Santos
Henrique Barros	Paulo Nicola
Joaquim Ferreira	Teresa Carvalho
José António Pereira da Silva	

---

## SECRETÁRIA EDITORIAL

---

Isabel Labisa

---

## CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

---

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

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

### Administração e Edição

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

### Redacção

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

### Registo

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

**Depósito Legal:** 86.955/95

**Tiragem:** 7.500 exemplares

**Preço:** 7,50 €

### Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

### Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.  
Casais da Serra • 266-305 Milharado

### Produção Gráfica

Rita Correia

### Periodicidade

Publicação Trimestral

Esta edição contém um SUPLEMENTO que não pode ser distribuído separadamente.



---

DIRECÇÃO

---

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

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

<b>Presidente</b>	Prof. Dr. Jaime Branco
<b>Secretário</b>	Dr. Jorge Silva
<b>Vogal</b>	Prof. Dr. Carlos Vaz

---

CONSELHO FISCAL

---

<b>Presidente</b>	Dr. <sup>a</sup> Eugénia Simões
<b>Relator</b>	Dr. <sup>a</sup> Carmo Afonso
<b>Vogal</b>	Dr. <sup>a</sup> Paula Valente

---

PRESIDENTE ELEITO

---

Dr. Augusto Faustino

---

CONSELHO CIENTÍFICO

---

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

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- A burocracia contra a ciência** **113**  
**Burocracy against science**  
*Jaime Cunha Branco*

- Estudos COPCORD** **119**  
**COPCORD studies**  
*Rachel Riera, Rozana Mesquita Ciconelli, Marcos Bosi Ferraz*

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- O tratamento da síndrome de Behçet** **125**  
**The management of Behçet's syndrome**  
*Emire Seyahi, Izzet Fresko, Melike Melikoglu, Hasan Yazici*  
Os autores revêem o estado da arte do tratamento da síndrome de Behçet, incluindo recomendações práticas provenientes de um centro de referência internacional nesta patologia.

- O conceito de discólise nas discopatias degenerativas** **133**  
**The concept of discolysis in intervertebral disk disease**  
*Michel Revel*  
O processo de discólise induz um estreitamento do disco intervertebral em poucos meses e um sinal, na RMN, de edema dos pratos vertebrais, em redor da discopatia, associando-se a um quadro clínico pseudo-inflamatório, com agravamento da dor matinal. As fases de discopatia activa com condrólise predominante constituem um quadro particular de lombalgia crónica incapacitante, sensível aos anti-inflamatórios não esteróides e à corticoterapia, particularmente local.

- Artrite Induzida por Zymosan em ratos – mecanismos envolvidos na hipernociceção e na lise da cartilagem articular** **143**  
**Zymosan induced arthritis in rats – mechanisms involved in hypernociception and cartilage lyses**  
*Francisco Saraiva da Silva Júnior, Francisco Airtton Castro da Rocha*  
Os autores relatam a experiência do grupo no estudo de mecanismos de hipernociceção e lesão da cartilagem articular no modelo de artrite induzida por zymosan em ratos.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Pressão intra ocular em utilizadores crónicos de corticóides orais na artrite reumatóide** **151**  
**Intra ocular pressure in chronic users of oral glucocorticoids for rheumatoid arthritis**  
*Gabriele Cardoso, Marília Barreto Silva, Thelma L. Skare*  
Os autores concluem que a utilização de uma dose baixa de corticóides não induz um aumento significativo da pressão intra ocular.

SUMÁRIO / CONTENTS

**Adaptação cultural e validação do «fibromyalgia impact questionnaire» – versão portuguesa** **157**

**Cultural adaptation and validation of the «fibromyalgia impact questionnaire» – Portuguese version**

*Maria da Lapa Rosado, José Pascoalinho Pereira, João Pedro da Fonseca, Jaime C. Branco*

Os autores apresentam a tradução, validação e adaptação do «Fibromyalgia Impact Questionnaire» (FIQ) para português (Portugal).

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

**Lúpus Eritematoso Sistémico e Fraqueza Muscular** **167**

**Systemic Lupus Erythematosus and weakness**

*Filipe Vinagre, Maria José Santos, José Canas da Silva*

Os autores descrevem o caso de uma jovem de 13 anos, com o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil, que desenvolve diminuição generalizada da força muscular. A investigação permitiu estabelecer o diagnóstico de *Miastenia Gravis*.

**Síndrome de SAPHO – Caso Clínico** **175**

**SAPHO syndrome – clinical report**

*Michele De Santis, Jorge Fortuna*

Neste artigo é apresentado um caso típico de Síndrome de SAPHO e é feita uma actualização sobre os conhecimentos nesta patologia.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

**Artropatia ocrónica axial** **181**

**Axial ochronotic arthropathy**

*Mónica Bogas, Domingos Araújo*

AGENDA **184**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **185**

## A BUROCRACIA CONTRA A CIÊNCIA\*

Jaime C. Branco\*\*

O robustecimento e incentivo da prática científica são os verdadeiros motores do progresso e prosperidade das sociedades modernas desenvolvidas.

De tal forma assim é que Shirley Ann Jackson, presidente da American Affairs Association, escrevia, em Dezembro de 2005, que o papel desempenhado pela ciência e pelos cientistas foi vital para o sucesso dos Estados Unidos da América como nação. Por isso, cinquenta por cento do crescimento económico dos EUA nos últimos 50 anos deve-se aos avanços da ciência e da tecnologia e o relatório do *National Research Council*, elaborado em 1999 para o *US Department of State*, refere que 13 dos 16 objectivos que fazem parte do plano estratégico norte-americano para os negócios estrangeiros incorporam ciência, tecnologia e saúde.<sup>1</sup>

É esta realidade que traduz verdadeiramente a aposta americana na poderosa estratégia da «*Science for diplomacy*».

Mas estas são considerações gerais e, sobretudo, reflectem uma realidade que não é, nem de longe, a nossa.

É relativamente recente o início de uma política de investigação tecnológica em Portugal. Só em 1967 é criada a JNICT – Junta Nacional para a Investigação Científica e Tecnológica - que tinha funções de coordenação das diferentes actividades referentes ao seu objecto – financiamento, avaliação, prospecção e disseminação. Viveram-se 30 anos de *bottom-up responses* em que a avaliação da produção e qualidade era escassa e pouco eficaz.<sup>2</sup>

Em 1997 a Ciência é investida pela primeira vez, com um Ministério. A FCT – Fundação para a Ciência e Tecnologia substituiu a JNICT e passou a gerir os programas nacionais de pesquisa e as propostas, quer para projectos de investimento, quer para *fellowships* individuais. Esta nova orgânica trouxe frutos evidentes e rápidos e graças à primazia dos Laboratórios do Estado e dos Institutos Afiliados

vem conseguindo impor *top-down priorities* na prática científica nacional.<sup>2</sup>

Mas estas mega-estruturas de investigação, indiscutivelmente úteis, vieram secar as já débeis iniciativas de investigação básica realizadas nos hospitais e até em vários departamentos médicos universitários.

Durante as últimas décadas a carreira médica hospitalar foi prestigiante e estável enquanto que os médicos que enveredassem apenas pela investigação tinham uma vida mais complicada. Por isso, cá como lá fora, existiam os médicos-cientistas.

O médico-cientista é um investigador com ampla base de conhecimentos, que pesquisa mecanismos biológicos fundamentais e aplica estes conhecimentos básicos directamente na causa das doenças.

Esta é uma visão de James Shannon (1904-94), criador dos modernos *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA, seu director nos anos 50 e 60 e, por isso, principal responsável pela enorme empresa que constituiu e constitui a investigação biomédica norte-americana.<sup>3</sup>

Esta influência filosófica e metodológica, havida no pós-guerra, originou um avultado e bem sucedido crescimento dos departamentos de ciência básica nos NIH bem como nas Escolas Médicas dos EUA e de muitos outros países ocidentais, onde infelizmente não nos incluímos senão precariamente e com mais de 40 anos de atraso.

A estratégia de Shannon incluía um objectivo claro e perceptível – aplicar a investigação básica à doença – e um método simples e eficaz – estimular institucional e financeiramente o binómio sincrónico do médico-cientista que se encarregasse de utilizar as suas descobertas básicas em benefício dos doentes.<sup>3</sup>

Esta figura é, mesmo nos EUA, uma espécie em vias de extinção. A diferença entre o médico clínico e o médico investigador foi-se instalando lenta, progressiva e profundamente. Os métodos de investigação tornaram-se cada vez mais exigentes impedindo a prática paralela de clínica e investigação.

Após um período de relação difícil e incompreensão mútua entre a clínica e a investigação bási-

\*Resumo da Lição de Encerramento, com o mesmo título, do XIII Congresso Português de Reumatologia (Ponta Delgada, 27-29 Abril 2006)

\*\*Director do Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, SA Vice-Presidente da Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas

ca, a situação vem evoluindo e as suas ligações são cada vez mais frequentes e frutuosas.<sup>4,5</sup>

O conhecimento científico vem-se acumulando com um ritmo muito superior ao que era sequer imaginável. A investigação básica séria exige hoje meios humanos e financeiros consequentes com esta realidade. É a era do «*publish or perish*».<sup>4,5</sup>

Paralelamente a investigação industrial angaria meios humanos e financeiros com que nem os melhores laboratórios académicos podem rivalizar.<sup>4,6</sup>

Tudo concorre para a mediação da ciência que origina quer a notoriedade e reconhecimento público dos seus agentes, quer melhores possibilidades de angariação dos tão necessários e disputados fundos que podem advir de instituições privadas, organismos estatais ou mesmo da generosidade pública (*p. ex.* peditórios/acções caritativas).<sup>4,5,6</sup>

Sabe-se hoje que a compreensão da ciência pelo público ou mais simplesmente «cultura científica» é uma condição do exercício da cidadania e um instrumento para melhor entendermos o mundo que nos rodeia e com ele interagirmos.

A literacia científica dos cidadãos em geral aumenta os seus interesses e curiosidade pelas descobertas científicas e progressos tecnológicos e facilita a sua aceitação de políticas de promoção da investigação e desenvolvimento científicos.<sup>7</sup>

A população portuguesa dispõe de um baixo nível de educação e cultura científicas, o que parcialmente explica o seu relativo desinteresse e distanciamento em relação ao mundo da ciência. Ora, esta atitude tem implicações notórias não só na capacidade de desenvolvimento tecnológico mas também, como hoje é reconhecido pelo próprio discurso político, na produtividade dos agentes económicos e, em consequência, na competitividade externa do país.<sup>7</sup>

O inquérito do Observatório para as Ciências e Tecnologias (OCT) divulgado em 2000 registou, em comparação com os dados de inquéritos anteriores, subidas no interesse público pelos temas científicos, sobretudo no que respeita às «descobertas da medicina, recentes invenções e novas tecnologias».<sup>7</sup>

Porém, estes valores são ainda inferiores aos registados em 1992 no inquérito realizado pelo Eurobarómetro em outros países europeus.<sup>7</sup>

O inquérito do OCT destaca ainda que «o crescimento da sensibilidade e interesse dos portugueses relativamente à ciência e à tecnologia não é acompanhado, no entanto, por um aumento do nível de informação que declaram possuir sobre estes assuntos» o que contraria o princípio da «re-

lação directa entre as variáveis conhecimento científico e interesse pela ciência».<sup>7</sup>

Outra originalidade portuguesa, que não é alheia à forma superficial com que em geral tratamos as coisas, mesmo as mais sérias.

A baixa cultura científica da população tem ainda consequências directas na forma como os órgãos de informação transmitem as notícias científicas. Estamos assim, em Portugal, mais sujeitos ao sensacionalismo científico e tecnológico do que outros países com mais robusta literacia científica e este fenómeno tem um efeito de ciclo vicioso que reverbera o fraco conhecimento sobre a ciência.

Isto é verdade para todos os portugueses incluindo, evidentemente, os médicos e os legisladores. Analisemos, então, uma das «pérolas» que nos diz respeito e reflecte o alheamento e até desprezo dos políticos que nos representam, pela investigação.

O Decreto-Lei 73/90 de 6 de Março (DR I Série) no seu capítulo III caracteriza a Carreira Médica Hospitalar. O artigo 25º traça do seguinte modo o perfil profissional do médico da carreira hospitalar: «... é um profissional habilitado para as funções hospitalares de assistência, *de investigação* e de ensino, a exercer em acção integrada multidisciplinar de trabalho de equipa hierarquizada, em conexão com os cuidados de saúde primários.»<sup>8</sup>

O artigo 26º elenca as categorias da carreira médica hospitalar, i.e.: a) assistente; b) assistente graduado e, c) chefe de serviço e o 27º define as funções de médico hospitalar, das três categorias. O ensino e a *investigação* são uma constante para todas as categorias profissionais. O artigo 28º especifica que cada uma das categorias deve respectivamente participar, colaborar na dinamização e dinamizar a *investigação científica*.<sup>8</sup>

As portarias que regulamentam os concursos de provimento na categoria de assistente de carreira médica hospitalar (Portaria 43/98 de 26/Janeiro – DR I Série B) e de habilitação ao grau de consultor e de provimento de chefe de serviço da mesma carreira (Portaria 177/97 de 11/Março – DR I Série B), já contrariam a intenção de promover a *investigação*. Senão vejamos, analisando os momentos em que os médicos podem ser premiados, ou não, pelo rumo que imprimiram à sua prática e assim ao seu *curriculum vitae*. Esses momentos são de facto os concursos nos quais as classificações lhes proporcionaram, conforme os casos, ou a obtenção de um cargo (concursos de provimento para assistente ou chefe de serviço) ou de um grau (concursos de habilitação para consultor) que representam

maior prestígio e melhor remuneração.<sup>9,10</sup>

As grelhas de avaliação publicadas naquelas portarias são, no que respeita a *investigação*, idênticas para as 3 categorias profissionais e assim as «Actividades docentes ou de *investigação* relacionadas com a área profissional» são classificadas, numa escala de 0 a 20 valores, com um máximo de 0,5 valores. Significa que do assistente ao chefe de serviço a *investigação* e a prática docente (se a houver mesmo durante toda a vida profissional) valem apenas, e em conjunto, 1/40 de classificação total. Ridículo, penso eu, e ainda mais sedimento esta ideia com a verificação que aquelas grelhas pontuam «outros factores de valorização profissional, nomeadamente títulos, sociedades científicas e participação em júris de concursos médicos» com os mesmos 0 a 0,5 valores.<sup>9,10</sup> Para já não falar dos títulos(?!), compara-se assim o valor de anos de ensino académico com a inscrição em 3 ou 4 sociedades científicas, mesmo que não se paguem as quotas, e o significado de um investimento prolongado e coerente na investigação, clínica e/ou básica, com a participação em júris de alguns concursos para obtenção de grau ou provimento.

Seriam leis riziáveis se não fossem uma das desgraçadas causas da mais profunda indigência científica que se vive genericamente nos nossos hospitais.

Como pode alguém – i.e. um chefe de serviço – dinamizar alguma coisa que vale 1/40 da prática profissional dos seus colaboradores. Mesmo que tenha essa intenção quem é que o levará a sério? É que num horário semanal de 35 horas 1/40 representa 52,5 minutos por semana ou seja mais ou menos 4 horas por mês.

Podemos neste exercício até considerar atribuir à prática da *investigação* parte da valorização de 0 a 2 valores que aqueles diplomas legais concedem aos trabalhos publicados ou comunicados.<sup>9,10</sup>

Ainda que o façamos é difícil, ou até impossível, para qualquer júri, mesmo o mais escrupuloso, separar o «trigo do joio» premiando os merecedores. Sabemos que a enorme maioria das comunicações realizadas entre nós não reflectem resultados de investigação pessoal ou de grupo e que a larga maioria dos trabalhos apresentados como comunicações ou *poster*, que é, de facto, demonstrativa de alguma *investigação* realizada, acaba por nunca conhecer a forma de artigo completo e ainda menos é submetida a revistas estrangeiras ou nacionais que possuam arbitragem na escolha e recomendações de índole técnica e científica.

Regressando ao título original, se a lei maltrata desta forma uma parcela, como é a *investigação*, e já agora ainda mais o ensino, essencial para a boa prática clínica, porque é que as administrações hospitalares haveriam de se preocupar com esse tema?

Os ensaios clínicos com novos fármacos são bem o exemplo do poder espartilhante que a burocracia exerce sobre a ciência no nosso país.

A participação regular em ensaios clínicos, sobretudo internacionais, apresenta vantagens claras para os países que os realizam. As vantagens são múltiplas – científicas, metodológicas, financeiras, médicas, notoriedade – e partilhadas entre os doentes, os investigadores, as instituições e o próprio país.<sup>11</sup> Muitos países perceberam isso claramente e há muito tempo. Portugal, pelo contrário, não se adequou às necessidades inerentes à realização dos ensaios clínicos.

Se o DL 97/94 uniformizava o percurso para autorização do ensaio clínico, a verdade é que as exigências burocráticas das Administrações Hospitalares «...variavam sempre de instituição para instituição e, nestas, ao longo do tempo». Assim, as aprovações chegavam a demorar 9 meses e mais.<sup>12</sup>

A União Europeia, através da Directiva 2001/20/CE decidiu harmonizar a legislação sobre ensaios clínicos. O DL 46/2004 incorpora aquela Directiva e cria a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), com carácter central, mas não faz qualquer menção ao trajecto de aprovação hospitalar dos ensaios clínicos.<sup>12</sup>

Assim, os complexos e burocráticos circuitos hospitalares de aprovação, por vezes duplicando o processo da CEIC/Infarmed, aniquilam as putativas vantagens harmonizadoras da Lei.

Ou o processo se torna rápido e eficiente sem perder ética e transparência ou continuaremos a «marcar passo» e, por isso, a «pagar» um elevado preço em ausência dos palcos científicos e progressivo esquecimento das entidades decisoras internacionais.

Porque, sejamos claros, quem é escolhido para fazer os ensaios são os investigadores/médicos e não os hospitais e muito menos as suas administrações. A desconfiança com que estas tratam os investigadores/médicos e os promotores/laboratórios farmacêuticos é aberrante e disfuncional. E assim continuamos a perder oportunidades, «sáberes» e dinheiro.

O novo Estatuto de alguns dos nossos hospitais, primeiro SA e agora EPE, trouxe consigo a definição

dos objectivos anuais a cumprir por cada Serviço.

Embora a quantidade dos actos médicos e o seu custo sejam os factores primários para avaliação da produção assistencial, tenho registado com agrado que também a qualidade dos cuidados é, aparentemente, uma preocupação genuína das Autoridades de Saúde.

Por exemplo, nos últimos dois anos (ie. 2005 e 2006) uma percentagem significativa dos objectivos qualitativos do meu Serviço é, por iniciativa de dois Conselhos de Administração distintos do meu hospital/centro hospitalar, a publicação, há um ano, e a publicação e comunicação, este ano, de trabalhos científicos.

Este ano os Ministérios da Saúde e da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior através da FCT promovem (entre 10 de Abril e 16 de Junho) um concurso para apoio à formação avançada num conjunto de temas na área da Investigação Clínica em Saúde, atendendo às prioridades estabelecidas no Plano Nacional de Saúde e no Programa do Governo. São abrangidas várias patologias e domínios de intervenção e podem concorrer médicos e outros profissionais de saúde, isoladamente ou em equipa e o apoio financeiro, até um valor máximo de 25.000 anuais, pode estender-se até ao máximo de 3 anos. Já em 2001 houve um Concurso Nacional do Ministério da Saúde que financiou vários trabalhos propostos por serviços hospitalares.<sup>13</sup>

Não será muito, mas é indiscutivelmente mais um sinal positivo que prenuncia um futuro melhor nesta área.

Paralelamente, alguns hospitais possuem hoje instrumentos (i.e. centros, associações, institutos, serviços, departamentos) dedicados a governar e até incentivar a investigação.

Regressando ao exemplo que melhor conheço, i.e. o do recém criado Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), o artigo 53º do seu Regulamento Interno cria o Departamento de Investigação Clínica com a missão de «promover e coordenar a actividade de investigação científica» da instituição. Este Departamento contará com um orçamento próprio que prevê um financiamento, quer externo, quer a partir do orçamento geral do CHLO que será aplicado, quer no seu próprio funcionamento, quer no suporte das actividades de investigação devidamente aprovadas.<sup>14</sup>

É outro exemplo do crescente interesse das Administrações Hospitalares (pelo menos algumas) pela investigação clínica.

Em coerência com esta linha de orientação está

também o recente e novo «Regulamento do Internato Médico» (Portaria nº 183/2006 de 22/Fevereiro) cujo Artigo 27º apresenta uma novidade muito importante. O título desse artigo é «Programas Doutorais em Investigação Clínica» e os seus 3 pontos referem a possibilidade, até agora inédita, dos médicos internos poderem frequentar aqueles programas doutorais sem prejuízo do seu internato, que neste caso terá uma maior duração. O regulamento que fixará as condições em que os médicos internos podem frequentar aqueles Programas será aprovado por diploma conjunto dos Ministros da Saúde e da Ciência e Ensino Superior.<sup>15</sup> Espera-se que, entre outras definições necessárias, possa precisar as instituições em que estes programas podem decorrer, i.e. as Faculdades de Medicina, e o papel central dos seus Conselhos Científicos.

Espera-se, com certeza, que daqui resulte o futuro municiamento da generalidade dos hospitais, e não apenas de alguns, com médicos especialmente vocacionados e treinados para realizar *investigação clínica*.

E aqui reforço *investigação clínica*, porque os hospitais devem, de facto, preocupar-se com este tipo de investigação e não com a investigação básica que deve ser deixada para as Universidades e laboratórios e institutos especificamente dedicados, quer sejam do Estado, quer tenham outra natureza.<sup>4</sup>

Não devemos esperar que as Administrações Hospitalares apoiem a realização de pesquisa biológica ou genética puras, mas devemos saber solicitar-lhes que nos facilitem (promovam!?) a realização de investigação reumatológica clínica.

Se outros argumentos não houvessem, podemos fazê-lo pelo menos com a justificação de que se trata do verdadeiro controlo de qualidade da nossa prática assistencial e que contribuirá para o benefício assistencial dos doentes reumáticos.<sup>16</sup>

É um tipo de pesquisa mais prática e *orientada para o doente* e não para a doença e ainda menos para os seus mecanismos íntimos.

Mesmo para este género «mais leve» de investigação, a generalidade dos nossos hospitais não está devidamente apetrechada quer material quer humanamente.

A começar pelos próprios decisores que, se não são médicos, muitas vezes não sabem bem o que verdadeiramente significa fazer investigação e comunicar os seus resultados, ou mesmo sendo médicos, devido aos seus pesados afazeres administrativos, não têm contacto com estas realidades e

problemáticas há muito tempo.

São várias as acções a desenvolver para que a burocracia não vença a *investigação* nos Serviços de Reumatologia, e devem ser realizadas ao nível individual e institucional de forma a originar maior capacidade e melhores aptidões para realizar investigação útil.

As intervenções que aumentam a capacidade de investigação orientada para a prática clínica devem suportar investigadores individuais, equipas de investigação, organizações e redes de apoio e colaboração. Assim, desenvolverão conhecimentos e aptidões sustentáveis, estruturas organizacionais, meios financeiros e outros e empenhamento político e administrativo para melhorar a qualidade de investigação.<sup>17</sup>

Estas intervenções devem, em todos aqueles níveis, criar aptidões e confiança, desenvolver ligações e parcerias, assegurar a ligação da investigação à clínica prática, garantir a sua disseminação apropriada, investir nas infraestruturas e construir elementos de sustentabilidade e continuidade.<sup>17</sup>

Com a intenção de estimular e nortear a investigação clínica da Reumatologia Portuguesa, e animados pelos muito positivos sinais evidenciados, quer no EULAR 2003 de Lisboa, quer no XII Congresso Português de Reumatologia, realizado em 2004 no Estoril, foram publicados dois editoriais na Acta Reumatológica Portuguesa, respectivamente em 2003 e 2004. Curiosamente, ou talvez não, coincidiam no diagnóstico do estado da nossa investigação reumatológica e concordavam nas acções e medidas a promover.<sup>18,19</sup>

Aí se referia então, que para alcançar metas mais audaciosas, que nos salientem internacionalmente de forma sustentada, deveríamos identificar temas e objectivos de investigação originais, garantir metodologia sólida e instrumentos simples mas comprovados e dinamizar a cooperação, quer nacional, para aumentar o poder estatístico das populações em estudo, quer internacional, sobretudo a nível europeu. Todos os resultados da pesquisa deveriam ser avaliados de forma a privilegiar a sua qualidade, única via de a melhorar continuamente.<sup>18,19</sup>

Naturalmente que, a nossa maior ou menor capacidade de organização e construção é efectiva num determinado contexto político-administrativo que pode favorecer ou restringir o seu impacto e progresso. É aqui que a burocracia costuma «atacar».

Para atenuar as consequências negativas de po-

líticas de contracção e ampliar os efeitos positivos de políticas desenvolvimentistas, seria bom que a Reumatologia Portuguesa possuísse um instrumento regulador que, por vários motivos, dificilmente será a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, mas que poderá vir a ser uma fundação especificamente destinada a apoiar e dinamizar a investigação reumatológica nacional, criando oportunidades para desenvolver investigadores, facilitando colaborações investigacionais, suportando carreiras de investigação, custeando investigação orientada para prioridades práticas, sustentando infraestruturas de suporte à pesquisa e influenciando a sua sustentabilidade.<sup>20</sup>

Será um sonho, mas pode tornar-se realidade se formos capazes de alterar o mais difícil, i.e. as nossas mentalidades, atitudes e comportamentos.

## Referências

1. Jackson SA. Presidential address. The nexus: where science meets society. *Science* 2005; 310: 1634-1639
2. Pereira TS. International dimension of research in Portugal: the European Research Area and beyond. *Science and Public Policy* 2002; 29: 451-461
3. Blumenthal D, Campbell EG, Causino N et al. Participation of life science faculty in research relationships with industry. *N Engl J Med* 1996; 335: 1734-1739
4. Kahn A & Rousset D. *La médecine du XXIème Siècle*. 1996, Paris, Bayard Éditions
5. Notturmo M. Rethinking science as an area of concern (Editorial). *Med Hypotheses* 2006; 66: 217-219
6. Blumenthal D. Academic-industrial relationships in the life sciences. *N Engl J Med* 2003; 349: 2452-2459
7. Gonçalves ME. Os Portugueses e a Ciência. 2002, Lisboa, Dom Quixote / Observatório das Ciências e Tecnologias
8. Decreto-Lei nº 73/90. *Diário da República - I Série*, 6/3/1990, nº54: 960-970
9. Portaria nº 43/98. *Diário da República - I Série B*, 26/1/1998, nº 21: 321-325
10. Portaria nº 177/97. *Diário da República - I Série B*, 11/3/1997, nº 59: 1055-1062
11. Silman AJ. Clinical trials in Rheumatology: an uncertain future? (Editorial). *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 171
12. Nogueira AM. Ensaio clínico em Portugal: da oportunidade à incerteza. *Gestão Hospitalar* 2006 (Fev); 14: 32-33
13. [www.fct.mctes/invclinica](http://www.fct.mctes/invclinica)
14. Regulamento CHLO, EPE
15. Portaria nº 183/2006. *Diário da República - I Série B*, 22/2/2006, nº 38: 1430-1447
16. Lipsky PE. The convergence of clinical research and clinical care (Editorial). *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 113
17. Cooke J. A framework to evaluate research capacity building in health care. *BMC Fam Pract* 2005; 6: 44
18. Branco JC. EULAR 2003 em Portugal: Algumas consequências e desafios para a reumatologia portuguesa (Editorial). *Acta Reuma Port* 2003; 29: 137-140
19. Pereira da Silva JA. A investigação na reumatologia portuguesa: um pouco mais de sonho e ambição (Editorial). *Acta Reuma Port* 2004; 29: 85-87
20. Branco JC. Editorial. *Boletim Informativo LPCDR* 2006; 21:1-2

## ESTUDOS COPCORD

Rachel Riera\*, Rozana Mesquita Ciconelli\*\*, Marcos Bosi Ferraz\*\*\*

Prevalentes em todo o mundo, as doenças reumáticas estão associadas a um elevado índice de incapacidade funcional e à dependência e, assim, acabam por exigir muito dos recursos destinados à saúde. Estudos de projeção indicam que em 2020, 24,2% da população dos Estados Unidos da América será portadora de alguma doença reumática<sup>1</sup>. Estatísticas de outros países desenvolvidos são semelhantes e têm previsto que, nesse milênio, haverá aumento considerável do ônus das doenças reumáticas sobre o sistema de saúde<sup>2,3</sup>.

Em 1981, em Genebra, um encontro entre representantes da Organização Mundial de Saúde (WHO) e da *International League Against Rheumatism (ILAR)* originou um projeto denominado *Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases (COPCORD)*, primariamente destinado a comunidades rurais de países em desenvolvimento<sup>4,5</sup>. O objetivo inicial do projeto era estabelecer a prevalência de doenças e sintomas musculoesqueléticos/reumáticos, estimar a incapacidade funcional e o custo decorrentes dos mesmos e instituir medidas preventivas. O modelo epidemiológico do COPCORD considera conceitos amplos como a queixa, a necessidade e a incapacidade do paciente, ao invés de diagnósticos laboratoriais ou baseados em fenômenos fisiopatológicos ou diagnósticos clínicos, como lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide<sup>6</sup>. Essa proposta de investigação epidemiológica pode ser realizada a um baixo custo, utiliza os recursos locais disponíveis e exige pouca investigação diagnóstica. Muitos países têm utilizado esse programa e têm aplicado o *WHO-ILAR COPCORD Core Questionnaire (CCQ)* para estabelecer a prevalência das doenças reumáticas na sua população.

Por meio de busca eletrônica nas bases de dados LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências e Saúde (<http://www.bireme.br>),

\*Especializanda

\*\*Professora afiliada

\*\*\*Professor associado

Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

MEDLINE (1966-2005) e *Cochrane Library* foram encontrados 26 estudos COPCORD-CCQ, publicados em revistas como o *Journal of Rheumatology* (13), *Rheumatology Internal* (4), *Clinical Experimental Rheumatology* (3) entre outras. Esses estudos foram realizados nas Filipinas (3), Indonésia (2), Índia (2), Bangladesh (1), Taiwan (1), Tailândia (1), Kuwait (2), Vietnam (1), China (4), Paquistão (1), Brasil (3), Chile (1), México (2), Cuba (1) e Austrália (2)<sup>6-29</sup>.

O estudo COPCORD consiste em três estágios, que são subdivididos em várias fases. O estágio 1, com suas 4 fases, inclui estudos epidemiológicos ou populacionais de doenças reumáticas. O estágio 2 envolve educação dos profissionais de saúde para um manejo adequado das doenças reumáticas comuns. O estágio 3 avalia a melhoria dos cuidados com a saúde, a qualidade de vida e os fatores etiológicos ambientais, inclusive fatores genéticos com a colaboração de centros internacionais avançados<sup>17</sup>.

No estágio 1, a fase 1 é um *screening* dentro de uma área pré-estabelecida com pelo menos 1.500 pessoas com idade mínima de 15 anos, que são interrogadas quanto à presença de dor reumática recente (até 1 semana). O questionário padrão WHO-ILAR COPCORD sobre dor musculoesquelética, grau de incapacidade e dependência é aplicado pelos profissionais de saúde, no caso de pacientes sem escolaridade, e auto-aplicado no caso de pacientes alfabetizados<sup>18</sup>. Na fase 2, os pacientes com resposta positiva para dor reumática recente, respondem um questionário mais detalhado para selecionar os casos de artrite crônica ou grave para o exame médico. Quando há recursos adequados, é realizada a fase 3, que inclui exames radiológicos e sorológicos. As fases 1 e 2 devem ser completadas no mesmo dia, pois considera-se que alguns sintomas de reumatismos de partes moles e crises de gota podem se resolver dentro de uma semana. Com o auxílio de centros avançados internacionais, são pesquisados fatores de risco genéticos por meio de estudos de biologia molecular<sup>17,18</sup>. O Quadro a seguir resume os principais estudos encontrados.

Apesar da incontestável importância do COPCORD,

**Quadro I. Resumo dos Estudos COPCORD**

<b>Região, Ano Referência</b>	<b>n</b>	<b>Prevalência de Sintoma Musculoesquelético (%)</b>	<b>Prevalência de Redução Capacidade Funcional</b>	<b>Locais Anatômicos Mais Prevalentes</b>	<b>Prevalência de Patologia Reumática (%)</b>
Filipinas (Manahan, 1985) <sup>19</sup>	1.685	22,6	4,5	joelho, regiões lombar, cervical e do músculo trapézio	–
Filipinas (Wigley, 1991) <sup>20</sup>	950	28,3	1,8	articulações periféricas, regiões cervical e lombar	–
Indonésia (Darmawan, 1992) <sup>8</sup>	4.458 rural 1.039 urbana	23,6 rural 31,3 urbana	2,8 rural 0,9 urbana	articulação periférica, regiões lombar e cervical	–
Taiwan (Chou, 1994) <sup>9</sup>	8.998 urbana rural e suburbana	25	–	–	OA (5,1-6,3) AR (0,26-0,93) EA (0,19-0,54) LES (0,033) gota (0,16-0,67)
China (Wigley, 1994) <sup>12</sup>	9.249 norte + sul da China	–	–	região lombar e joelho	AR (0,34-0,32) EA (0,26)
Filipinas (Dans, 1997) <sup>7</sup>	3.006	16,13	25	–	OA (4,1) reumatismo de partes moles
Brasil/México Chile (Bennett, 1997) <sup>14</sup>	200 em cada país	33,3 Brasil 45,1 Chile 46,3 México	–	–	–
Tailândia (Chaiamnuy, 1998) <sup>10</sup>	2.463	36,2	3	região lombar, joelho, quadril e região cervical	OA (11,3) sínd.miofascial (6,3) lombalgia (4) artralgia (3,2) gota (0,16) AR (0,12) espondiloartropatia soronegativa (0,12), DMTC (0,04), doença auto-imune não classificada (0,04)
Cuba (Llerena, 2000) <sup>25</sup>	300	30,3	–	região lombar (14), região cervical (14), joelho (11,5), ombro (10)	OA (19,6)
Índia (Chopra, 2001) <sup>26</sup>	4.092	18,2	–	partes moles (5,5), regiões lombar (17,3) e cervical (9,5), panturrilha (8,5)	OA (29) AI (10) AR (0,5) gota (0,12)

*continua na página seguinte*

**Quadro I. (continuação)**

<b>Região, Ano Referência</b>	<b>n</b>	<b>Prevalência de Sintoma Musculoes- quelético (%)</b>	<b>Prevalência de Redução Capacidade Funcional</b>	<b>Locais Anatômicos Mais Prevalentes</b>	<b>Prevalência de Patologia Reumática (%)</b>
Índia (Chopra, 2002) <sup>6</sup>	4.092	18,2	21	Joelho (13,2), região lombar (11,4), ombro (7,4), panturrilha (6,6), cotovelo (6,5), quadril (6,5), punho (6,4), mão (6,1), região cervical(6)	continuação do estudo acima
México (Cardiel, 2002) <sup>18</sup>	2.500	17	1,4	joelho (12,3), região lombar (6,3), tornozelo (6) e ombro (5,3)	OA (2,3) fibromialgia (1,4) lombalgia (6,3) AR (0,3), gota (0,4)
Kuwait (Al-Awadhi, 2002) <sup>23</sup>	359	69	1,4	região lombar	OA, gota, AR e fibromialgia
China (Dai, 2003) <sup>21</sup>	5.701	13,3	–	joelho (7), coluna lombar (5,6), ombro (4,7), coluna cervical (2,4)	OA joelho (4,1) reumatismo partes moles (3,4), EA (0,11) gota (0,22), AR (0,28)
Vietnam (Minh Hoa, 2003) <sup>17</sup>	2.119	14,5	6,04	joelho (18,2), região lombar (11,2), partes moles (15,4)	OA (4,1), AR (0,28) OP (0,47), DTC (0,09), gota (0,14)
China (Zeng, 2004) <sup>22</sup>	2.040	18,1	–	região lombar (11,5) joelho (7,5)	–
Austrália (Vindigni, 2004) <sup>16</sup>	189	87	38	região lombar, região cervical, ombro, quadril e joelho	–
Austrália (Minaur, 2004) <sup>28</sup>	847	33	7,7	região lombar (12,5), joelho (11,2) e ombro (8,9)	reumatismo partes moles (7,4), OA (5,5), lombalgia (4,3), AP (0,5), gota (7 em homens e 0,9 em mulheres)
Brasil (Senna, 2004) <sup>15</sup>	3.038	30,9	–	–	OA (4,14) fibromialgia (2,5) AR (0,46), LES (0,098)
Kuwait (Al-Awadhi, 2004) <sup>24</sup>	6.749	26,81	35,7 (mulheres) 20,2 (homens)	joelho, região das costas e ombro	–
China (Zeng, 2005) <sup>29</sup>	10.138	11,6 (1987) 12,5 (1992) 16 (1995) 19,8 (1999)	–	coluna lombar, joelho, coluna cervical	compara 4 estudos totalizando 10.138 pessoas
Bangladesh (Haq, 2005) <sup>27</sup>	5.211	26,3	25,5 (rural) 23,3-24,8 (urbana)	região lombar, joelho, quadril e ombro	OA joelho, lombalgia, OA lombar, fibromialgia reumatismo de partes moles

AI: artrite inflamatória; AP: artrite psoriática; AR: artrite reumatóide; DTC: doença tecido conjuntivo; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; EA: espondilite anquilosante; LES: lupus eritematoso sistêmico; OA: osteoartrite; OP: osteoporose

a qual tem sido comparada ao uso dos agentes biológicos na reumatologia, alguns pontos ainda precisam ser melhorados e considerados nos próximos trabalhos. Entre os vários estudos desse tipo que têm sido publicados e comparados, nem todos têm seguido o seu desenho original. Diferenças logísticas, conhecimento inadequado, duração prolongada do estudo, substituição dos profissionais envolvidos na coleta de dados e obstáculos inesperados (mudanças políticas em alguns casos) acabam compelindo os investigadores ao viés. Portanto, são poucos os estudos que apresentam um *follow-up* segundo a orientação primária do COPCORD, que preconiza a continuação para os estágios seguintes. Os estágios 2 e 3 consistem na educação continuada dos profissionais de saúde com o objetivo de controlar adequadamente as doenças reumáticas, na avaliação dos cuidados com a saúde, na melhora na qualidade de vida e no controle dos fatores de risco ambientais, genéticos e culturais. Provavelmente, os principais motivos de interrupção desses estudos estão relacionados às questões políticas e econômicas. Obviamente, nesses últimos estágios são necessários profissionais mais especializados, auxílio financeiro para a realização de exames complexos e para prescrição de medicações e órteses, orientações de reabilitação para diminuir a incapacidade e a dependência física, bem como medidas de reinclusão social. Como exemplos de sucesso, citamos o estudo de Darmawan e colaboradores, na Indonésia, publicado em 1992, considerado um marco no manejo da gota nesse país<sup>8</sup>. Há ainda o estudo de Chopra e colaboradores, em Bhigwan, publicado em 2001, na Índia com um *follow-up* de 8 anos, que além de descrever pela primeira vez o uso de drogas modificadoras de doença por longo prazo na comunidade rural, possibilitou a implantação de um sistema de saúde gratuito e efetivo, na área de reumatologia, capaz de atender mais de 50.000 pessoas da região<sup>6,26</sup>.

Outro ponto a ser questionado é a inexistência de um banco único de dados, assim como de uma padronização da apresentação do COPCORD com o objetivo de assegurar uma comparação rigorosa entre os estudos. Para a correção das falhas apontadas, tem sido sugerido o desenvolvimento de um banco universal de dados, incluindo um programa de *software* disponível gratuitamente pela *web*, para a normatização da coleta e da análise dos dados. Além disso, a idéia de um grupo de consultores com experiência na aplicação do COPCORD e dis-

postos a orientar os próximos estudos é de inestimável contribuição para o aprimoramento dos projetos COPCORD.

Mesmo considerando esses aspectos, admite-se que ninguém tem se dedicado mais a conhecer os sintomas musculoesqueléticos da população, sua causa e sua morbidade do que esse projeto, que já chegou aos países em desenvolvimento e se tornou a única fonte de informações sobre as doenças reumáticas na comunidade.

Por fim, alguns pontos devem ser salientados. O COPCORD vai além de apenas estabelecer o custo das doenças reumáticas e a incapacidade inerente às mesmas em idosos de países desenvolvidos, mas ocupa-se também de medidas educacionais preventivas, de grande valia em comunidades rurais ou urbanas, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Deve-se lembrar também, que as informações originadas do COPCORD podem auxiliar na tomada de decisão em políticas de saúde, selecionar a aplicação de recursos e direcionar pesquisas futuras.

Considerando a relevância apresentada ao longo de duas décadas, esperamos que o modelo COPCORD possa ser amplamente disseminado entre os profissionais da área de saúde e entre a comunidade científica reumatológica, e principalmente, que possa orientar tomadas de decisão em saúde.

#### Referências:

1. Factors associated with prevalent self-reported arthritis and other rheumatic conditions [editorial]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:487-491.
2. Badley EM, Wang PP. Arthritis and the aging population: projections of arthritis prevalence in Canada 1991 to 2031. J Rheumatol 1998;25:138-144.
3. Badley EM, Rasooly I, Webster GK. Relative importance of musculoskeletal diseases as cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. J Rheumatol 1994;21:505-514.
4. Muirden KD. The developing relationship between the World Health Organization and the International League Against Rheumatism. J Rheumatol 1991;18:793-795.
5. Muirden KD. The origins, evolution and the future of COPCORD. APLAR J Rheumatol 1997; 1:44-48
6. Chopra A, Saluja M, Patil J, Tandale H.S. Pain and disability, perceptions and beliefs of a rural indian population: a WHO-ILAR COPCORD study. J Rheumatol 2002;29:614-621.
7. Dans LF, Tankeh-Torres S, Amanta CM, Penserga EG. The prevalence of rheumatic disease in a Filipino urban population: A WHO-ILAR COPCORD study. J

- Rheumatol 1997;24:1814-1819.
8. Darmawan J, Valkenburg HA, Muirden KD, Wigley RD. Epidemiology of rheumatic disease in rural and urban populations in Indonesia: A World Health Organization International League Against Rheumatism COPCORD study, stage 1, phase 2. *Ann Rheum Dis* 1992;51:525-528.
  9. Chou CT, Pei L, Chang DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang NH. Prevalence of rheumatic disease in Taiwan: A population study of urban, suburban, rural differences. *J Rheumatol* 1994;21:302-306.
  10. Chaianunay P, Darmawan J, Muirden KD, Assawatnabodee P. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol* 1998;25:1382-1387.
  11. Darmawan J, Ferraz MB, Muirden KD, Tugwell P. Case study: World Health Organization-International League of Associations for Rheumatology Community-Oriented Programme for the Control of Rheumatic Diseases (WHO-ILAR COPCORD) in Indonesia and Brazil. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11(4):700-708.
  12. Wigley R, Zhang NZ, Zeng QY, et al. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol* 1994;21:1484-1490.
  13. Farooqi A, Gibson T. Prevalence of major rheumatic diseases in the adult population of north Pakistan. *Br J Rheumatol* 1998;37:491-495.
  14. Bennett K, Cardiel MH, Ferraz MB, Riedemann P, Goldsmith CH, Tugwell P. Community screening for rheumatic disorders: cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD Core Questionnaire in Brazil, Chile and Mexico. *J Rheumatol* 1997;24:160-168.
  15. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31(3):594-597.
  16. Vindigni D, Griffen D, Da Costa C, Parkinson L. Prevalence of musculoskeletal conditions, associated pain and disability and the barriers to managing these conditions in a rural, Australian aboriginal community. *Rural and Remote Health* 4 (online) 2004; 230:1-13.
  17. Minh Hoa TT, Darmawan J, Chen SL, Van Hung N, Thi Nhi C, Ngoc Na T, Shun Le C. Prevalence of the rheumatic disease in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol* 2003;30(10):2245-2251.
  18. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5):617-624.
  19. Mahanan L, Caragay R, Muirden KD, Allander E, Valkenburg HA, Wigley RD. Rheumatic pain in a Philippine village. A WHO-ILAR-COPCORD study. *Rheumatol Int* 1985;5(4):149-553.
  20. Wigley R, Mahanan L, Muirden KD, Caragay R, Pinfold B, Couchman KG, Valkenburg HA. Rheumatic disease in a Philippine village. II: a WHO-ILAR-APLAR-COPCORD study, phases II and III. *Rheumatol Int* 1991;11(4-5):157-161.
  21. Dai SM, Han XH, Zhao DB, Shi YQ, et al. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2003;30(10):2245-2251.
  22. Zeng QY, Chen R, Xiao Zu, et al. A low prevalence of knee and back pain in southeast China: The Shantou COPCORD study. *J Rheumatol* 2004;31(12):2439-2443.
  23. Al-Awadhi AM, Olusi S, Moussa M, et al. Validation of the arabic version of the WHO-ILAR COPCORD Core Questionnaire for community screening of rheumatic disease in Kuwaitis. *J Rheumatol* 2002;29:1754-1759.
  24. Al-Awadhi AM, Olusi SO, Moussa M, et al. Musculoskeletal pain, disability and health-seeking behavior in adult Kuwaitis using a validated Arabic version of the WHO-ILAR COPCORD Core Questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(2):177-183.
  25. Llerena RGA, Toledano MG, Martinez AAH, et al. Prevalence of musculoskeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD Core Questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(6):739-742.
  26. Chopra A, Patil J, Billampelly V, Relwani J, Tandale HS. Prevalence of rheumatic diseases in a rural population in Western India: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Assoc Physicians India* 2001;49:240-246.
  27. Haq AS, Darmawan J, Islam MN, Uddin MZ, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2005;32(2): 348-353.
  28. Minaur N, Sawyers S, Parker J, Darmawan J. Rheumatic disease in australian aboriginal community in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD survey. *J Rheumatol* 2004;31(5):965-972.
  29. Zeng QY, Darmawan J, Xiao ZY, Chen SB, et al. Risk factors associated with rheumatic complaints: a WHO-ILAR COPCORD study in Shantou, Southeast China. *J Rheumatol* 2005;32(5):920-927.

**Endereço para correspondência:**

Rachel Riera  
Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP  
Rua Botucatu 740, São Paulo SP, Brasil CEP 04023-062  
E-mail: rachel.dmed@epm.br



THE MANAGEMENT OF  
BEHÇET'S SYNDROME

Emire Seyahi,  
Izzet Fresko,  
Melike Melikoglu,  
Hasan Yazici

Division of Rheumatology, Department of Medicine  
Cerrahpaşa Medical Faculty, University of Istanbul, Turkey

---

## ABSTRACT

---

Behçet syndrome (BS) is a multisystem vasculitis characterized by skin and mucosa lesions and musculoskeletal, ocular, gastrointestinal, neurological and major vessel involvement. It is seen mainly in the Mediterranean basin, Middle East and the Far East. The disease runs a more severe course among young males and the severity diminishes with age. This review describes the management of this disease, which should be individualized and varies according to site and gender.

**Keywords:** Behçet syndrome; Management.

---

---

## RESUMO

---

A síndrome de Behçet é uma vasculite multisistémica caracterizada por lesões cutâneas e mucosas e envolvimento musculoesquelético, ocular, gastrointestinal, neurológico e dos grandes vasos. É observada geralmente na bacia Mediterrânica, Médio Oriente e Extremo Oriente. É mais grave nos jovens do sexo masculino e a gravidade diminui com a idade. Esta revisão descreve o tratamento desta doença, o qual deverá ser individualizado de acordo com a localização das lesões e com o sexo do doente.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Behçet; Tratamento.

---

## THE MANAGEMENT OF BEHÇET'S SYNDROME

Emire Seyahi, Izzet Fresko, Melike Melikoglu,  
and Hasan Yazici\*

### Introduction

Behçet syndrome (BS) is a multisystem vasculitis characterized by skin and mucosa lesions and musculoskeletal, ocular, gastrointestinal, neurological and major vessel involvement.<sup>1</sup> It is seen mainly in the Mediterranean basin, Middle East and the Far East.<sup>1</sup> Turkey has the highest prevalence: 8 to 42 per 10<sup>4</sup> population.<sup>2-3</sup> While the frequency is lower in western countries: 0.07 per 10<sup>4</sup> in Spain and 1 to 3 per 10<sup>4</sup> in the United States.<sup>4-5</sup> The disease runs a more severe course among young males and the severity diminishes with age.<sup>1,6</sup> Management should be individualized and varies according to site and gender. Table I summarizes the current approach.

### Mucocutaneous manifestations

The recurrent orogenital ulcerations, nodular and pustular skin lesions cause pain and affect the quality of life. These lesions, which are the hallmark of the syndrome, can recur until the syndrome abates usually slowly after the fourth decade.<sup>6</sup> Local treatment by steroid preparations or even reassurance alone can be effective in most of the cases. Colchicine, was thought to be beneficial in treating all mucocutaneous manifestations. However our double blind study showed that the drug<sup>7</sup> was not effective in oral ulcers in either sex and was only beneficial in genital ulcers and erythema nodosum among the females. Thalidomide is another alternative for oral and genital ulcerations. Another double blind placebo controlled trial by our group revealed that all mucocutaneous lesions except erythema nodosum were successfully treated by thalidomide.<sup>8</sup> However it should be reserved for severe cases due to its neurotoxicity and teratogenicity. Recently our 27-week double masked trial of

depot glucocorticoids (40 mg methylprednisolone acetate) against placebo on mucocutaneous findings showed that glucocorticoids were useful only in controlling erythema nodosum lesions among the females.<sup>9</sup> Oral azathioprine (AZA), cyclosporine A (CsA) and interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) may also be beneficial in resistant cases.<sup>10</sup> Trials of topical IFN<sup>11</sup> and of topical CsA<sup>12</sup> did not demonstrate any improvement in the number, size and healing time of oral ulcers. A prospective study reported favorable results with benzathine penicillin.<sup>13</sup>

Recent studies revealed that anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents can be successfully used for various manifestations in BS. In a controlled trial among males, it has been shown that etanercept was effective in controlling most of the mucocutaneous manifestations of BS, whereas it did not suppress the pathergy phenomenon.<sup>14</sup>

### Joint involvement

The arthritis of BS is non destructive.<sup>15</sup> Non-steroidal anti-inflammatory drugs and local corticosteroid injections are used frequently in management. Colchicine can be effective in both males and females as shown in controlled studies.<sup>16-17</sup> IFN- $\alpha$  (5 MU/3 times a week) is highly effective in treating arthritis according to one controlled study, but caution is needed for side effects.<sup>18</sup> Azathioprine is also successful in reducing the frequency of arthritis attacks.<sup>19</sup> No controlled studies with methotrexate and sulphasalazine are reported although some authors claim that they are effective. Short courses of oral prednisolone (20-30 mg/day) may be useful in more severe cases.

### Eye Disease

Eye involvement is the most serious manifestation of BS and affects about 50 % of the patients.<sup>1,6</sup> It de-

\*Division of Rheumatology, Department of Medicine  
Cerrahpaşa Medical Faculty, University of Istanbul, Turkey

Table I. Treatment of Behçet's syndrome

Lesions	Suggested treatment
<b>Orogenital ulcers, skin lesions</b>	
Mild	Topical treatment Colchicine 1.5 mg/day
Severe	Azathioprine 2.5 mg/kg/day Prednisolone up to 20 mg/day Thalidomide 100 mg/day Etanercept 25 mg, 2 times a week
<b>Arthritis</b>	
Mild	Nonsteroidal antiinflammatory drugs Colchicine 1.5 mg/day
Severe	Azathioprine 2.5 mg/kg/day Interferon- $\alpha$ 5 MU/3 times a week Prednisolone up to 20 mg/day
<b>Eye disease</b>	
Mild	Local treatment with mydriatics and steroids under tight control
Severe	Cyclosporine A 5 mg/kg/day Azathioprine 2.5 mg/kg/day Interferon- $\alpha$ up to 3-5 MU/day (see text) Infliximab 5 mg/kg/dose Prednisolone 40-60 mg/day for 1-2 months, then tapered (reserved for acute attacks)
<b>Deep vein thrombosis</b>	
	Azathioprine 2.5 mg/kg/day Aspirin Anti-coagulation?
<b>Arterial disease</b>	
	Prednisolone 1 mg/kg/day for 1-2 months, then tapered for the maintenance Cyclophosphamide monthly 1 g boluses Surgery (for abdominal and peripheral aneurysms)
<b>Neurological disease</b>	
	Boluses of prednisolone 1 g/day (5-7 consecutive days) Cyclophosphamide monthly 1 g boluses Azathioprine 2.5 mg/kg/day
<b>Gastrointestinal involvement</b>	
	Prednisolone 30-60 mg/day Sulphasalazine 3-6 mg/day Azathioprine 2.5 mg/kg/day Thalidomide 50-200 mg/day Surgical resection

velops within the first few years of the disease onset and runs its most severe course during these years.<sup>1,6</sup> It can be defined as a combination of recurrent attacks of non-granulomatous uveitis and retinal vasculitis.<sup>1</sup> This eventually results in cataract, glaucoma and phthisis bulbi. Eye disease is treated with immunosuppressives. AZA (2.5 mg/kg/day) was found to be effective in preventing visual attacks in a double blind controlled study.<sup>19</sup> We reassessed the results of the 8-year follow-up of these patients who had initially been treated with

AZA for 2 years.<sup>20</sup> The patients who had initially been treated with AZA in the double blind study had again less blindness, visual impairment and extra-ocular complications compared to placebo. Another immunosuppressive drug that has found wide spread use is CsA. It was found to be superior to monthly pulses of cyclophosphamide in a single blinded study conducted in a limited number of patients.<sup>21</sup> It induces a very rapid anti-inflammatory effect in doses of 2-5 mg/kg/day but care is required to monitor its toxic effects such as rises in

serum creatinine, hypertension, occasional episodes of neuropathy and hearing loss. Based on evidence from transplantation studies and a retrospective study in BS, its use is not recommended in central nervous system (CNS) disease.<sup>22</sup> Our group currently uses the combination of AZA and CsA in severe uveitis. The effect of this combination was assessed in 141 patients with severe uveitis refractory to AZA. The combination improved actual visual acuity but did not affect baseline visual acuity, which is the amount of vision after an attack has subsided.<sup>23</sup>

IFN- $\alpha$  offers promising results and seems to be another alternative in the management of uveitis in BS.<sup>24</sup> The drug was even beneficial in refractory posterior uveitis of BS to conventional medications.<sup>25</sup> Side effects of IFN- $\alpha$  include flu-like symptoms, liver enzyme elevations, cytopenias and severe mood changes.<sup>24-25</sup> Nowadays, there is great interest in TNF- $\alpha$  blockage in the management of eye disease.<sup>26-28</sup> Anti-TNF agents (especially infliximab at 5 mg/kg) show successful results in controlling severe and resistant uveitis.<sup>26-28</sup> However, relapses are frequent after withdrawal.

In our practice we use glucocorticoids in the management of acute attacks. We try to use as briefly as possible and taper them as soon as the attack subsides. During attacks local steroid eye drops and mydriatics are also used to prevent synechiae and alleviate pain. Vitrectomy and cataract surgery are occasionally performed but their effects on visual acuity are not clear.<sup>10</sup>

## Major Vessel Disease

Major vessel disease develops in 5-40 % of the patients<sup>1,6</sup> and has a male preponderance. Behçet's syndrome is one of the few vasculitides that can involve both sides of the circulatory system<sup>1</sup>. Venous involvement is more prominent than arterial disease. Lower extremity deep vein thrombosis is the most frequent manifestation. This may progress to vena cava thrombosis. Acute venous thrombosis causes pain, erythema and swelling, whereas chronic vein thrombosis can cause postphlebotic syndrome with skin ulcers and hyperpigmentation. Post-mortem examinations revealed that the thrombus is tightly adhered to the vessel wall.<sup>1</sup> This may account for the rare occurrence of thrombophlebitis in BS. Therefore, the role of anticoagulation in deep vein thrombosis is controversial. Our

group uses AZA and low dose aspirin for venous thrombosis. AZA has been shown to prevent superficial and deep vein thrombotic events, albeit in a small number of patients.<sup>1</sup> Fibrinolytic therapy has been disappointing. Arterial aneurysms, especially pulmonary arterial aneurysms carry a more severe prognosis than venous thrombosis. They can rupture or fistulate into the bronchi causing massive hemoptysis and even death in about 23-50 % of the cases.<sup>29-30</sup> Aneurysms of the peripheral arteries should be corrected surgically although there is a recurrence rate of about 30%.<sup>31</sup> We suggest monthly pulses of cyclophosphamide combined with 1mg/kg of prednisolone and tapering the prednisolone dose to <10 mg/day after three months. The medical management of pulmonary arterial aneurysms should consist of the same regimen. Anticoagulation is contraindicated because of the risk of bleeding. Our experience with intra-arterial embolisation is limited.<sup>32-33</sup> Surgical resection is also not successful.<sup>34</sup>

## Central Nervous System Disease

The frequency of neurological involvement is about 5-6 % in cross-sectional studies.<sup>1,35</sup> This rate can double when BS patients are followed for long time.<sup>2</sup> There are two types of neurological involvement in BS.

1) Parenchymal CNS disease (75 %) is a late manifestation, developing after 5-10 years of the disease onset.<sup>6,35</sup> The disease causes severe cognitive, pyramidal and cerebellar disturbance and leads to disability and increased mortality.<sup>35</sup> Although there are no controlled studies on the management of CNS disease in BS, the disease is usually treated with high doses of corticosteroids and cyclophosphamide or AZA. Sporadic cases treated with infliximab and IFN- $\alpha$  have also been reported<sup>36</sup>

2) Thrombosis of the dural sinuses and increased intracranial pressure develop rather early in the disease course (25 %). It causes headaches with or without bilateral papilledema. Dural sinuses thrombi were found to be strongly associated with peripheral major vessel disease<sup>37</sup> and have a rather good prognosis compared to that of the parenchymal type.<sup>6,35</sup> This form is also empirically treated with corticosteroids and AZA. In severe cases with visual impairment, lumboperitoneal shunting should be considered.<sup>38</sup>

## Gastrointestinal Disease

Gastrointestinal involvement is relatively rare among the patients from the Mediterranean countries.<sup>39</sup> The frequency is higher among patients from Far East.<sup>40</sup> It is characterized mainly by aphthous ulcerations, found especially in terminal ileum and caecum. These ulcerations can cause ileo-cecal perforation. Thalidomide again has been shown to be effective alone<sup>41</sup> or combined with AZA.<sup>42</sup> There are few case reports suggesting that anti-TNF agents could be beneficial in intestinal disease.<sup>43</sup> In severe refractory cases, surgical resections are required.<sup>44</sup>

## Conclusions

We believe that medical management should be aggressive in the young and male patient with BS.

The treatment and management of eye disease of BS have become more effective in the last 20 years. However the management of CNS disease and vascular lesions are less satisfactory.

### Corresponding author:

Hasan Yazici, MD  
Safa sok. 17 / 7, Kadikoy/ Istanbul 81310 Turkey  
Telephone: + 902 124 143 220  
E-mail: hyazici@attglobal.net

### References:

- Fresko I, Melikoglu M, Tunc R, Yazici H. Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment in Vasculitis by Gene V. Ball, S. Louis Bridges ed. Oxford University Press, USA; 1st edition (2002).
- Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, et al. (1981). Sili-vri Fener koyu ve yoresinde Behcet hastaligi sikligi ve bu hastaligin toplum icinde taranabilmesinde kullana-bilecek bir yontem. Cerrahpasa Tip Dergisi, 12, 509-514.
- Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al.. The prevalen-ce of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988.; 15, 820-822.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical as-pects of Behcet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. J Rheumatol 2000; 27: 703-707.
- O'Duffy JD. Behcet's disease.Curr Opin Rheumatol 1994; 6: 39-43.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 60-76.
- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryu-dan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 2001; 44: 2686-2692.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, pla-cebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128: 443-450.
- Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of de-pot corticosteroids in Behcet's syndrome. Rheuma-tology (Oxford) 2006; 45: 348-352.
- Yazici H, Ozyazgan Y. Medical management of Beh-cet's syndrome. Dev Ophthalmol 1999; 31:118-131.
- Hamuryudan V, Yurdakul S, Rosenkaimer F, Yazici H. Inefficacy of topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers of Behcet's syndrome: a randomized, double blind trial. Br J Rheumatol 1991; 30: 395-396.
- Ergun T, Gurbuz O, Yurdakul S, Hamuryudan V, Beki-roglu N, Yazici H. Topical cyclosporine-A for treat-ment of oral ulcers of Behcet's syndrome. Int J Der-matol 1997; 36: 720.
- Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treat-ment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1996; 39: 2062-2065.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, pla-cebo controlled study. J Rheumatol 2005; 32: 98-105.
- Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, Ozyazgan Y, Tuzuner N, Muftuoglu A. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 1983; 42: 505-515.
- Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. Haema-tologica 1980; 65: 399-402.
- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryu-dan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 2001; 44: 2686-2692.
- Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Direskeneli H, Akoglu T, Yazici H. Syste-mic interferon alpha 2b treatment in Behcet's syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 1098-1100.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med 1990; 322: 281-285.
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Be-hcet's syndrome: effects on long-term prognosis.

- Arthritis Rheum 1997; 40: 769-774.
21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, Aktunc T, Pazarli H, Hamuryudan V, Muftuoglu A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 241-243.
  22. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106: 586-589.
  23. Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Fresko I, Yurdakul S, Mat C, Yazici H. (1996). Maintenance of visual acuity with combined cyclosporine A and azathioprine treatment among 141 Behcet syndrome patients with uveitis. In 4th International Symposium on Ocular Inflammation, London, UK; Abstract Book p. 150.
  24. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 320-335.
  25. Seyahi E, Ugurlu S, Ozyazgan Y, Melikoglu M, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Interferon  $\alpha$  2b in Behcet's Syndrome with Severe Ocular Involvement. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (supp 9): S647
  26. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-1368.
  27. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadi PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-406.
  28. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gul A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-2484.
  29. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 48-51.
  30. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004; 117: 867-870.
  31. Kalko Y, Basaran M, Aydin U, Kafa U, Basaranoglu G, Yasar T. The surgical treatment of arterial aneurysms in Behcet disease: a report of 16 patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 673-677.
  32. Cantasdemir M, Kantarci F, Islak C, Kocer N, Saltuk L, Numan F. Transcatheter coil embolization of an intercostal artery to pulmonary artery fistula. *Eur Radiol* 2002; 12: 454-457.
  33. Mouas H, Lortholary O, Lacombe P, Cohen P, Bourezak SE, Deloche A, Azorin J, Guillevin L. Embolization of multiple pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 58-60.
  34. Tuzun H, Hamuryudan V, Yildirim S, Besirli K, Yoruk Y, Yurdakul S, Yazici H. Surgical therapy of pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 733-735.
  35. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-2182.
  36. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccica F, Ferrante A, Triolo G. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 280-281.
  37. Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1693-1694.
  38. Erdem H, Dinc A, Pay S, Simsek I, Uysal Y. A neuro-Behcet's case complicated with intracranial hypertension successfully treated by a lumboperitoneal shunt. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 200-201.
  39. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 208-210.
  40. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum*. 1981;24:103-106.
  41. Postema PT, den Haan P, van Hagen PM, van Blankenstein M. Treatment of colitis in Behcet's disease with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 929-931.
  42. Celik, AF, Kural-Seyahi, E., Cosgun, S., Hamuryudan, V, Yazıcı, H. Thalidomide in Azathioprine Resistant Gastrointestinal Behcet's Syndrome; 3 Cases. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Supp 34): S 121.
  43. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-728.
  44. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 455-460.



O CONCEITO DE DISCÓLISE NAS  
DISCOPATIAS DEGENERATIVAS

Michel Revel

Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation  
de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis

---

## RESUMO

---

A degenerescência do disco intervertebral tem múltiplas expressões radiológicas e é provavelmente multifactorial, mas é considerada habitualmente como uma entidade unívoca. Dentro dos factores de deterioração, os factores mecânicos foram os mais bem estudados e parecem ser capazes de desencadear e agravar os diferentes componentes da degenerescência discal. A degenerescência discal parece depender também de influências genéticas, em relação com uma provável mutação no gene do colagénio IX, um polimorfismo no gene dos agrecanos e ainda um polimorfismo no gene dos receptores da vitamina D. As células do disco intervertebral produzem numerosas citocinas com actividade catabólica e actividade anabólica. Um dos elementos da degenerescência discal poderia ser a rotura do equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias com actividade catabólica (IL 1, TNF  $\alpha$ ...) e as citocinas com actividade anti-inflamatória e anabólica (IL 10, IL1 Ra, factores de crescimento...). O elemento motor da destruição da matriz discal é um desequilíbrio entre a acção das metaloproteinasas (colagenases, estromelisinases e gelatinases) e dos seus inibidores. É este processo de discólise que caracteriza as «discopatias activas». Estas comportam um estreitamento do disco intervertebral em poucos meses e um sinal, na RMN, de edema dos pratos vertebrais, em redor da discopatia. Elas associam-se a um quadro clínico pseudo-inflamatório com agravamento da dor matinal. As fases de discopatia activa com predomínio de condrólise constituem um quadro particular de lombalgia crónica incapacitante, sensível aos anti-inflamatórios não esteróides e à corticoterapia, particularmente local. A evidência da existência de uma discopatia activa tem, não só pertinência clínica e terapêutica, mas também científica, por permitir compreender melhor os processos de deterioração discal.

**Palavras-chave:** Lombalgias; Discopatia degenerativa; Discólise; Fisiopatologia

---

---

## ABSTRACT

---

Intervertebral disk disease has multiple radiological expressions and is probably multifactorial, although being generally considered univocal. Mechanical factors have been the best studied etiological factors and appear to be capable of starting and aggravating the different components of disk degeneration. This process also depends on genetic influences such as a collagen type IX mutation, a polymorphism in the aggrecan gene and a polymorphism in the vitamin D receptor gene. Intervertebral disk cells produce numerous cytokines with catabolic and anabolic activity. One of the elements of disk degeneration could be the unbalance between catabolic/inflammatory cytokines (IL 1, TNF  $\alpha$ ...) and anabolical/antiinflammatory cytokines (IL 10, IL1 Ra, growth factors...). The main driver force of disk matrix destruction is the unbalance between metaloproteases (collagenases, stromelysines and gelatinases) and its natural inhibitors. It is this process that characterizes the active disk disease. It implies a reduction in the radiological intervertebral space in a few months and a vertebral plate oedema sign in MRI, around degenerated disks. This is clinically manifested as pseudo-inflammatory pain, with increased severity during the morning. These periods of active disk disease respond to non steroidal anti-inflammatory drugs and to steroids, particularly when locally administered. The evidence of the existence of an active disk disease has not only clinical and management pertinence but also scientific, as it allows to better understand the process of disk destruction.

**Keywords:** Back pain; Disk degeneration; Discolysis; Physiopathology.

---

## O CONCEITO DE DISCÓLISE NAS DISCOPATIAS DEGENERATIVAS

Michel Revel\*

### Introdução

«Discopatia Degenerativa» é um termo genérico utilizado para designar a deterioração discal, não resultante de um reumatismo inflamatório ou de uma infecção. Desta forma, compreende as alterações estruturais relacionadas com o desgaste, com o envelhecimento e com a artrose, levando-nos a pensar que todos estes contextos resultam de um processo comum. A degenerescência discal tem, todavia, múltiplas expressões: anatómica (nível único ou múltiplo, predominância osteofítica ou discolítica...), evolutiva (lenta, progressiva ou rápida), clínica (dolorosa ou não). Será lógico e pertinente agrupar na mesma entidade as discopatias que surgem no adulto jovem, juntamente com as lesões vertebrais de distrofia raquidiana do crescimento, as discopatias que cursam com pouco estreitamento do disco e muita proliferação óssea na vizinhança da Doença de Forestier, as discopatias muito lentamente progressivas, associadas a uma anomalia da carneira ou de uma artrodese, ou as discopatias caracterizadas por um estreitamento discal significativo em poucos meses, bem como por erosão dos pratos vertebrais adjacentes semelhante à que podemos ver numa espondilite infecciosa?

Até ao momento, todos os estudos consagrados à discopatia comum consideraram de forma unívoca a degenerescência discal, sem ter em conta as suas particularidades anatómicas, clínicas e evolutivas. Estes vieram, sem dúvida, fornecer conhecimentos importantes sobre as modificações estruturais e funcionais do disco, bem como dos factores potenciais da deterioração, mas parece-nos necessário ir para além da noção de «degenerescência» com o objectivo de um maior rigor clínico. É no sentido da decomposição do significado da degenerescência discal que propomos o conceito de degenerescência activa.

\*Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis

### Modificações Estruturais e Funcionais na Discopatia Degenerativa

As modificações estruturais e funcionais da discopatia degenerativa integram as modificações morfológicas da estrutura discal, as modificações da biologia celular e dos seus produtos de secreção e as modificações da matriz extracelular.

#### Alterações morfológicas

A desidratação do núcleo pulposo é uma manifestação constante e precoce, enquanto que o aparecimento de fissuras e de fendas no anel fibroso é provavelmente mais tardio, bem como o aparecimento de neovascularização e inervação das zonas periféricas.

As modificações da placa da cartilagem hialina e do osso subcondral podem constituir um factor importante de perturbação do metabolismo das células discais. Sob a influência de traumatismos de repetição ou no contexto de sequelas de uma distrofia raquidiana do crescimento, podemos observar esclerose do osso subcondral, fissuras e calcificações anormais da placa de cartilagem hialina. Estes rearranjos podem constituir um obstáculo à difusão de oxigénio e da glicose para o disco, com acumulação de ácido láctico e diminuição do pH.<sup>1-4</sup>

#### Modificações celulares

No plano morfológico, verifica-se um aumento da densidade celular, com distribuição em agregados dentro do núcleo pulposo e na parte interna do anel fibroso<sup>5</sup>. Ao mesmo tempo observa-se um fenómeno de apoptose dos condrócitos da porção periférica e sobretudo dos da parte cartilaginosa.<sup>6-9</sup>

#### Alterações da matriz extracelular

A síntese de proteoglicanos diminui, em particular a dos grandes agregados (agrecanos). Assiste-se também a um aumento da razão sulfato de queratina/sulfato de condroitina e a uma síntese aumen-

tada de fibronectina dentro do núcleo pulposo e do anel fibroso.<sup>10</sup> A fibronectina poderia, através de alguns dos seus fragmentos libertados na matriz, induzir uma diminuição da síntese de agreganos e um aumento da síntese de metaloproteínas.<sup>11</sup>

No que se refere ao colagénio, após um aumento da sua expressão durante os estádios iniciais da degenerescência, assiste-se a uma perda progressiva em quantidade e a uma modificação na qualidade: o colagénio tipo I, IV e X surge no núcleo pulposo e na parte interna do anel fibroso, enquanto que o colagénio tipo II diminui no núcleo pulposo e nos pratos cartilagosos. A organização da rede de fibras de colagénio torna-se heterogénea.

### Citoquinas celulares do disco intervertebral

As células do disco são capazes de segregar a maior parte das citoquinas pró-inflamatórias implicadas em actividades catabólicas (IL1  $\alpha$  e  $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , MCP1, MIP-1a, PGE2, PLA2, NO...) e anti-inflamatórias, implicadas em actividades anabólicas (IL10, IL1 Ra, TGF $\alpha$ , EGF, IGF, FGF...). É provável que um desequilíbrio entre a síntese e a produção de mediadores do catabolismo e de mediadores de actividade anabólica possa ser um dos factores iniciais da degenerescência discal.<sup>10,12-17</sup>

### Modificações das enzimas da matriz

A matriz extracelular comporta as collagenases 1, 2 e 3, que degradam, respectivamente, os colagénios tipo I, II e III, a estromelina (MMP3), as gelatinases A e B e as agreganases que degradam os proteoglicanos. Estas metaloproteínas são normalmente inibidas pelos inibidores tecidulares das metaloproteínas presentes na matriz e possivelmente activadas localmente por factores de stress mecânico e por certas citoquinas como a IL1 e fragmentos Fn-fs da fibronectina.<sup>18,19</sup>

É possível que o estreitamento do disco induzido pela discólise resulte de um aumento da produção das metaloproteínas<sup>20</sup> ou de um desequilíbrio entre a síntese de metaloproteínas e a dos seus inibidores presentes na matriz extracelular ou de uma anormal activação dentro da matriz da IL1 ou do Fn-fs.<sup>11</sup>

### Papel das Forças Mecânicas

O papel das forças mecânicas tem sido estudado de acordo com diferentes modelos: nos últimos

discos lombares no homem<sup>21,22</sup> e nos animais,<sup>23-25</sup> a partir de sistemas de compressão localizados sobre os discos da cauda de rato,<sup>26-28</sup> a partir de pressões hidrostáticas exercidas sobre o tecido discal<sup>29</sup> e através do estiramento aplicado directamente sobre as células discais em cultura.<sup>30</sup>

Os principais efeitos observados são uma diminuição dos proteoglicanos, variável com a intensidade do estreitamento,<sup>31</sup> um aumento do colagénio tipo I e diminuição do colagénio tipo II na parte central do disco, uma activação das MMP2<sup>28,32</sup> e MMP3, apoptose celular correlacionada com a amplitude e a duração das forças aplicadas<sup>7,26</sup> e uma produção de mediadores inflamatórios, bem como um aumento da produção de NO, acompanhado por um aumento da sensibilidade à IL1.<sup>30,33</sup>

### Influência dos Factores Genéticos

A sua importância foi revelada depois dos primeiros estudos em gémeos homozigóticos.<sup>34</sup> Reforçando estes estudos, sabe-se que o aparecimento de hérnias discais precoces é cinco vezes mais frequente quando existem antecedentes familiares de hérnia discal.<sup>35</sup>

A ideia da existência de uma predisposição genética na degenerescência lombar foi reforçada pela evidência de mutações nos genes que codificam o colagénio tipo IX no homem e os colagénios tipo IX e II no animal.<sup>36-38</sup> Além disso, foi evidenciado um polimorfismo no gene do agregano<sup>39</sup> e no gene do receptor da vitamina D.<sup>40</sup>

Estas modificações genéticas parecem afectar de forma particular a placa cartilaginosa do disco e poderiam ser, numa fase inicial, causadoras de distrofia raquidiana do crescimento.<sup>41</sup> A discopatia seria então secundária às perturbações das trocas nutritivas de uma placa cartilaginosa deteriorada pela distrofia do crescimento<sup>1</sup>.

Em resumo, as duas últimas décadas trouxeram-nos numerosas descobertas no que respeita a possíveis factores mecânicos, bioquímicos e genéticos da degenerescência discal. Estas descobertas surgem-nos, todavia, como peças de um puzzle no qual falta reconstruir o desenho final. O passo mais pertinente é de as tentar relacionar com as observações clínicas e com os objectivos terapêuticos estabelecidos. De facto é provável que a discopatia degenerativa seja multifactorial e um certo número de quadros clínicos poderiam resultar da influência de factores causais específicos:

- as compressões mecânicas repetidas e os processos de envelhecimento poderiam ser determinantes nas discopatias lentas, progressivas e com predominância da produção osteofítica;
- as discopatias que surgem no indivíduo jovem, junto a pratos vertebrais modificados por uma distrofia raquidiana do crescimento, poderiam ser induzidas por determinantes genéticos que geram anomalias do colagénio e dos proteoglicanos. A discopatia seria então resultante dos distúrbios de difusão do osso para o disco;
- a discólise rápida poderia resultar principalmente de uma rotura do equilíbrio entre as proteases da matriz e os seus inibidores naturais, sob a influência de um excesso de citocinas pró-inflamatórias e pró-catabólicas, e de uma insuficiência de factores de crescimento.

Mesmo que esta separação com base nos factores fisiopatológicos supostamente causais seja hipotética e pouco sistemática, ela permite distinguir os diferentes contextos de lombalgias discais clinicamente pertinentes e melhorar as decisões terapêuticas. É neste contexto que o conceito de discólise activa parece-nos enriquecer a marcha diagnóstica de uma lombalgia comum persistente e incapacitante.

### O Conceito de Discopatia Activa

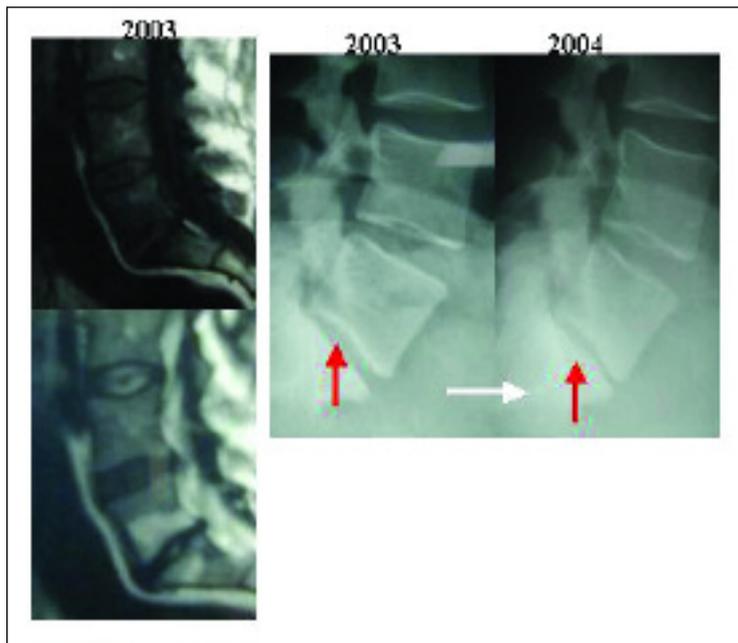
Se considerarmos a degenerescência discal segundo uma definição simplesmente descritiva e estática com base na sua expressão radiológica (com diminuição da altura do disco, osteofitose e esclerose do osso subcondral) ela não se correlaciona com a presença de uma lombalgia. Contudo, foi sugerido que a rapidez do estreitamento do espaço intervertebral, avaliado pela comparação da altura discal em radiografias sucessivas, é variável de um indivíduo para outro e num mesmo indivíduo ao longo da evolução da lombalgia, podendo existir uma relação entre a rapidez do estreitamento e a intensidade das dores.<sup>42</sup> Não é raro observarmos, fora do contexto de reumatismos inflamatórios, microcristalinos, de infecção, de terapêutica intradiscal ou cirurgia, estreitamentos discais de aparecimento rápido, que surgem simultaneamente à recrudescência da lombalgia. Tínhamos proposto o termo de discopatia destrutiva rápida (DDR) para os estreitamentos discais superiores ou iguais a 50% da altura inicial em menos de dois anos.<sup>43</sup> Estas discólises rápidas relembram as con-

dropatias periféricas rápidas como a coxopatia destrutiva rápida (CDR) e sugerem uma abordagem da discopatia degenerativa próxima daquela cada vez mais praticada na artrose dos membros. Admite-se, efectivamente, que a destruição da cartilagem periférica corresponda às fases agudas da artrose (surtos inflamatórios), as quais não são acompanhadas por parâmetros biológicos e histológicos de inflamação, mas apresentam um padrão de dor, derrame articular e participação de citocinas pró-inflamatórias que caracterizam um estado evolutivo da artrose muito próximo da artrite.

As dificuldades encontradas relativamente aos discos intervertebrais prendem-se com o facto destes não possuírem uma cavidade articular e, conseqüentemente, não possuírem líquido sinovial (contrariamente às articulações interapofisárias posteriores).

Para além da rápida redução do espaço intervertebral, revelada pela comparação de duas radiografias de perfil com intervalo de alguns meses, o sinal da RMN no osso subcondral e as modificações clínicas da lombalgia permitem considerar a possibilidade de uma progressão «activa» da discopatia semelhante ao «surto inflamatório» da artrose.

A presença, na RMN, de um hiposinal em T1 e de um hipersinal em T2, nos pratos vertebrais adjacentes a uma discopatia, com pouco ou nenhum sinal de água no interior do tecido discal, designado como estágio 1 na classificação de Modic,<sup>44</sup> poderia ter o mesmo significado que o sinal observado no osso subcondral de certas artroses periféricas com surtos inflamatórios e diminuição do espaço articular. As relações entre estas modificações de sinal na RMN e a discólise propriamente dita são contudo difíceis de precisar. Quando a discopatia está muito evoluída, este sinal na RMN poderia traduzir uma reacção edematosa, microtraumática, do osso dos pratos vertebrais devido à diminuição da capacidade de absorção discal dos choques mecânicos. Contudo, o sinal de edema poderá também ser encontrado no início do estreitamento, enquanto o disco é ainda capaz de desempenhar o seu papel de amortizador (Figura 1). A sua presença, nestas condições, sugere que o osso subcondral participa no processo da discólise. Qualquer que seja o seu significado, na ausência de radiografias anteriores que permitam assegurar com certeza uma DDR, a associação de uma lombalgia permanente, invalidante, pseudo-inflamatória e de um sinal de tipo Modic 1 na RMN, pode-nos levar a considerar que se trata de um



**Figura 1.** Processo de discólise rápida visualizada em ressonância magnética e em radiologia convencional.

processo de discólise activa e, sobretudo, que o disco é o responsável pelos sintomas. Efectivamente, todos os estudos de RMN efectuados nos indivíduos assintomáticos parecem confirmar as características patológicas deste sinal; são referidas anomalias discais variadas, nomeadamente protusões, hérnias, desidratação do disco, zonas de hipersinal no seio de fragmentações discais, artropatias articulares posteriores, sinais de aumento da gordura dos corpos vertebrais, mas quase nunca discopatias acompanhadas de um sinal de edema dos pratos vertebrais adjacentes.<sup>45-48</sup>

O quadro clínico contemporâneo do período de discopatia activa inclui um conjunto de características observadas no decurso da DDR e a presença de um sinal típico de tipo Modic I. Constata-se um predomínio do sexo feminino, numa faixa etária que vai dos 30 aos 70 anos. A lombalgia é habitualmente considerada bastante mais intensa do que as dores que os doentes sofreram anteriormente. Ela é permanente, exacerbada pelas actividades físicas, mas está presente também em 2/3 dos casos durante a noite, causando despertares nocturnos. O momento do dia em que a dor é mais incapacitante é de manhã, ao acordar, acompanhada de rigidez, por vezes durante cerca de 1 hora. Assim, à questão: «qual é o pior momento do dia para si?» o doente responde na maioria dos casos: «de ma-

nhã ao acordar».

No exame objectivo, todos os movimentos da coluna lombar são dolorosos e o Índice de Schöber é, em alguns casos, inferior a 3 cm.

Os parâmetros biológicos de inflamação são normais. Quando a gravidade da dor, a rapidez do estreitamento discal e o contexto clínico colocam a hipótese de uma infecção concomitante, levando à realização de uma biópsia discal, o anatomopatologista não encontra células inflamatórias. Existem apenas algumas placas necróticas no seio do tecido degenerativo fibrocartilágneo.

A evolução da fase activa da discólise tem uma duração na ordem dos 9 a 12 meses. Durante este período, os anti-inflamatórios não esteróides, mesmo que bastante menos eficazes que numa espondilartropatia seronegativa, têm uma

eficácia superior à dos analgésicos. Os corticóides têm, em geral, uma eficácia semelhante. A injeção intradiscal de corticóides tem eficácia em 8 de cada 10 casos, embora transitória, com retorno das dores após um mês, na maioria dos doentes. Não são observadas complicações a longo prazo.<sup>49</sup>

Em resumo, o conceito genérico de discopatia degenerativa não é suficiente, nem para o rigor clínico, nem para a pesquisa fundamental dos mecanismos biológicos envolvidos. A evidência de uma fase activa de discopatia com discólise rápida e/ou edema vertebral na RMN facilita o diagnóstico e a terapêutica nas lombalgias crónicas comuns. Permite eliminar, com base na clínica, uma suspeita de espondilodiscite infecciosa, conduzindo apenas excepcionalmente ao recurso da biópsia discal. Permite identificar com elevada exactidão esta entidade e prever, na maior parte dos casos, o retorno ao estado clínico anterior em alguns meses. Nos casos em que a evolução não é favorável, a artrodese assume nesta situação a sua indicação mais vantajosa.<sup>50,51</sup>

Em resumo, trata-se de um contexto privilegiado para estudar os mecanismos da discólise, o desequilíbrio entre as metaloproteases discais e os seus inibidores naturais, assim como o papel de diversas citocinas pró-inflamatórias dentro deste desequilíbrio. O tratamento ideal que podemos esperar no fu-

turo resultará de uma melhoria dos conhecimentos sobre os mecanismos biológicos da discólise.

Múltiplos ensaios de terapêutica genética em modelos animais mostraram já que é possível estimular a expressão de factores que se opõem à degeneração discal. É possível, por exemplo, induzir a expressão do TGF-beta e obter um aumento da síntese de proteoglicanos pelas células discais.<sup>52</sup> A discólise activa é provavelmente o terreno ideal para estas terapêuticas no futuro.

#### Endereço para correspondência

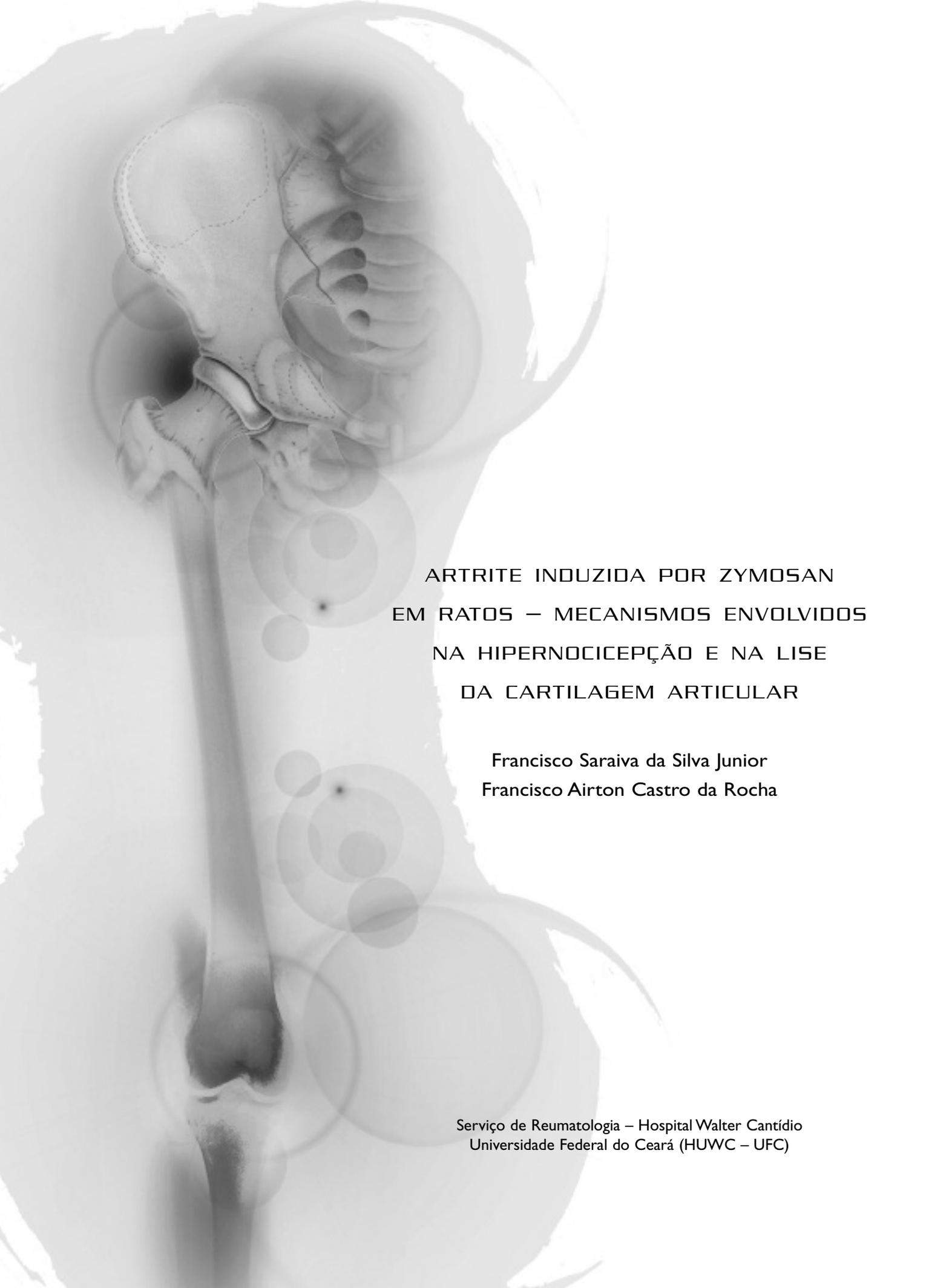
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis  
27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS  
Tél. : 33 (1) 58 41 25 41, Fax : 33 (1) 58 41 25 45  
E-mail: michel.revel@cch.ap-hop-paris.fr

#### Artigo traduzido do francês para o português por Elsa Sousa – Interna de Reumatologia do Hospital de Santa Maria

#### Referências

- Urban MR, Fairbank JC, Etherington PJ, Loh FRCA L, Winlove CP, Urban JP. Electrochemical measurement of transport into scoliotic intervertebral discs in vivo using nitrous oxide as a tracer. *Spine* 2001; 26: 984-990.
- Urban JP, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:120-130.
- Bibby SR, Jones DA, Ripley RM, Urban JP. Metabolism of the Intervertebral Disc: Effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells. *Spine* 2005;30:487-496.
- Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine* 2001; 26: 2543-2549.
- Johnson WE, Eisenstein SM, Roberts S. Cell cluster formation in degenerate lumbar intervertebral discs is associated with increased disc cell proliferation. *Connect Tissue Res* 2001; 42: 197-207.
- Gruber HE, Hanley EN Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine* 1998; 23: 751-757.
- Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine* 2000; 25:1477-1483.
- Ariga K, Miyamoto S, Nakase T, Okuda S, Meng W, Yone-nobu K, Yoshikawa H. The relationship between apoptosis of endplate chondrocytes and aging and degeneration of the intervertebral disc. *Spine* 2001; 26:2414-2420.
- Gruber HE, Ma D, Hanley EN Jr, Ingram J, Yamaguchi DT. Morphologic and molecular evidence for gap junctions and connexin 43 and 45 expression in annulus fibrosus cells from the human intervertebral disc. *J Orthop Res* 2001; 19: 985-989.
- Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression of fibronectin and TGF- $\leq$ 1 mRNA and protein suggest altered regulation of extracellular matrix in degenerated disc tissue. *Eur Spine J* 2005; 14:17-26.
- Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, Ogilvie JW. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc. *Spine* 2000;25:2742-2747.
- Grang L, Gaudin P, Trocme C, Phelip X, Morel F, Juvin R. Intervertebral disk degeneration and herniation: the role of metalloproteinases and cytokines. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 547-553.
- Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine* 2000; 25: 3005-3013.
- Roberts S, Evans H, Menage J, Urban JP, Bayliss MT, Eisenstein SM, Rugg MS, Milner CM, Griffin S, Day AJ. TNF-alpha-stimulated gene product (TSG-6) and its binding protein, (alpha), in the human intervertebral disc: new molecules for the disc. *Eur Spine J* 2005;14:36-42.
- Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, Jang SH, Sohn YK, Kim HS. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002; 27:911-917.
- Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, Jeziorska M, Hoyland JA. Current understanding of cellular and molecular events in intervertebral disc degeneration: implications for therapy. *J Pathol* 2002; 196: 374-379.
- Saal JS. The role of inflammation in lumbar pain. *Spine* 1995; 20: 1821-1827.
- Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, Katsuura A, Nishioka J. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs. *Spine* 1996; 21:1-8.
- Shen B, Melrose J, Ghosh P, Taylor F. Induction of matrix metalloproteinase-2 and -3 activity in ovine nucleus pulposus cells grown in three-dimensional agarose gel culture by interleukin-1beta: a potential pathway of disc degeneration. *Eur Spine J* 2003;12:66-75.
- Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J* 2002; 11: 308-320.
- Videman T, Nurminen M, Troup JD. 1990 Volvo Award in clinical sciences. Lumbar spinal pathology in cadaveric material in relation to history of back pain, occupation, and physical loading. *Spine* 1990; 15: 728-740.
- Videman T, Sarna S, Battie MC, Koskinen S, Gill K, Paananen H, Gibbons L. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. *Spine* 1995; 20: 699-709.
- Puustjarvi K, Lammi M, Kiviranta I, Helminen HJ, Tammi M. Proteoglycan synthesis in canine intervertebral discs after long-distance running training. *J Orthop Res* 1993; 11: 738-746.
- Saamanen AM, Puustjarvi K, Ilves K, Lammi M, Kiviranta I, Jurvelin J, Helminen HJ, Tammi M. Effect of running exercise on proteoglycans and collagen content in the interver-

- tebral disc of young dogs. *Int J Sports Med* 1993; 14: 48-51.
25. Sobajima S, Kempel JE, Kim JS, Wallach CJ, Robertson DD, Vogt MT, Kang JD, Gilbertson LG. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology. *Spine* 2005; 30:15-24.
  26. Hutton WC, Ganey TM, Elmer WA, Kozłowska E, Ugbo JL, Doh ES, Whitesides TE Jr. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine* 2000; 25: 2993-3004.
  27. Lotz JC, Hsieh AH, Walsh AL, Palmer EI, Chin JR. Mechanobiology of the intervertebral disc. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 853-858.
  28. Adams CS, Shapiro IM. Mechanisms by which extracellular matrix components induce osteoblast apoptosis. *Connect Tissue Res* 2003; 44 suppl 1: 230-239.
  29. Liu GZ, Ishihara H, Osada R, Kimura T, Tsuji H. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. *Spine* 2001; 26:134-141.
  30. Rannou F, Corvol M, Revel M, Poiraudou S. Disk degeneration and disk herniation: the contribution of mechanical stress. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 543-546.
  31. Taylor TK, Melrose J, Burkhardt D, Ghosh P, Claes LE, Kettler A, Wilke HJ. Spinal biomechanics and aging are major determinants of the proteoglycan metabolism of intervertebral disc cells. *Spine* 2000; 25: 3014-3020.
  32. Takaishi H, Nemoto O, Shiota M, Kikuchi T, Yamada H, Yamagishi M, Yabe Y. Type-II collagen gene expression is transiently upregulated in experimentally induced degeneration of rabbit intervertebral disc. *J Orthop Res* 1997; 15: 528-538.
  33. Rannou F, Richette P, Benallaoua M, Francois M, Genies V, Korwin-Zmijowska C, Revel M, Corvol M, Poiraudou S. Cyclic tensile stretch modulates proteoglycan production by intervertebral disc annulus fibrosus cells through production of nitrite oxide. *J Cell Biochem.* 2003; 90: 148-157.
  34. Heikkilä JK, Koskenvuo M, Heliövaara M, Kurppa K, Riihimäki H, Heikkilä K, Rita H, Videman T. Genetic and environmental factors in sciatica. Evidence from a nationwide panel of 9365 adult twin pairs. *Ann Med* 1989; 21:393-398.
  35. Varlotta GP, Brown MD, Kelsey JL, Golden AL. Familial predisposition for herniation of a lumbar disc in patients who are less than twenty-one years old. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:124-128.
  36. Paasilta P, Lohiniva J, Goring HH, Perala M, Raina SS, Karppinen J, Hakala M, Palm T, Kroger H, Kaitila I, Vanharanta H, Ott J, Ala-Kokko L. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease. *JAMA* 2001; 285:1843-1849.
  37. Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J, Perala M, Pihlajamäa T, Karppinen J, Tervonen O, Kroger H, Lahde S, Vanharanta H, Ryhanen L, Goring HH, Ott J, Prockop DJ, Ala-Kokko L. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999; 285: 409-412.
  38. Sahlman J, Inkinen R, Hirvonen T, Lammi MJ, Lammi PE, Nieminen J, Lapveteläinen T, Prockop DJ, Arita M, Li SW, Hyttinen MM, Helminen HJ, Puustjarvi K. Premature vertebral endplate ossification and mild disc degeneration in mice after inactivation of one allele belonging to the Col2a1 gene for Type II collagen. *Spine* 2001; 26: 2558-2565.
  39. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999; 24: 2456-2460.
  40. Videman T, Gibbons LE, Battie MC, Maravilla K, Vanninen E, Leppavuori J, Kaprio J, Peltonen L. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine* 2001; 26: E7-E12.
  41. Karppinen J, Paakko E, Paasilta P, Lohiniva J, Kurunlahti M, Tervonen O, Nieminen P, Goring HH, Malmivaara A, Vanharanta H, Ala-Kokko L. Radiologic phenotypes in lumbar MR imaging for a gene defect in the COL9A3 gene of type IX collagen. *Radiology* 2003; 227:143-148.
  42. Vignon E, Vial B, Mathieu P, Bazin T, Vignon G. Mesure des variations avec le temps de l'épaisseur des disques lombaires chez les lombalgiques. *Rev Rhum Mal Ostéo-artic* 1989; 56: 369-374.
  43. Revel M, Poiraudou S, Roux C, Amor B. La discopathie destructrice rapide. *Rev Med Orthop* 1990; 20:19-22.
  44. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988; 166: 193-199.
  45. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 331: 69-73.
  46. Schellhas KP, Pollei SR, Gundry CR, Heithoff KB. Lumbar disc high-intensity zone. Correlation of magnetic resonance imaging and discography. *Spine* 1996; 21: 79-86.
  47. Videman T, Battie MC, Gill K, Manninen H, Gibbons LE, Fisher LD. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine* 1995; 20: 928-935.
  48. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology* 1998;209:661-666.
  49. Benyahya R, Lefevre-Colau MM, Fayad F, Rannou F, Demaille-Wlodyka S, Mayoux-Benhamou MA, Poiraudou S, Revel M. Infiltrations intradiscales d'acétate de prednisolone dans les lombalgies sévères. Recherche de complications radiologiques. *Ann Readapt Med Phys* 2004; 47: 621-626.
  50. Chataigner H, Onimus M, Polette A. La chirurgie des discopathies lombaires. Faut-il greffer le disque noir? *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar. Mot.* 1998;84:583-589.
  51. Berlemann U, Gries NC, Moore RJ. The relationship between height, shape and histological changes in early degeneration of the lower lumbar discs. *Eur Spine J* 1998; 7: 212-217.
  52. Chung SA, Khan SN, Diwan AD. The molecular basis of intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2003; 34: 209-219.



ARTRITE INDUZIDA POR ZYMOSAN  
EM RATOS – MECANISMOS ENVOLVIDOS  
NA HIPERNOCICEPÇÃO E NA LISE  
DA CARTILAGEM ARTICULAR

Francisco Saraiva da Silva Junior  
Francisco Airton Castro da Rocha

Serviço de Reumatologia – Hospital Walter Cantídio  
Universidade Federal do Ceará (HUWC – UFC)

---

## RESUMO

---

Os autores relatam a experiência do grupo no estudo de mecanismos de hipernociceção (dor) e lesão da cartilagem articular no modelo de artrite induzida por zymosan em ratos.

**Palavras-Chave:** Artrite; Zymosan; Óxido Nítrico; Dor; Cartilagem.

---

---

## ABSTRACT

---

The authors present the experience of the group in the study of the mechanisms of hypernociception (pain) and articular cartilage lesion in the zymosan-induced arthritis model in rats.

**Keywords:** Arthritis; Zymosan; Nitric Oxide; Pain; Cartilage

---

## ARTRITE INDUZIDA POR ZYMOZAN EM RATOS – MECANISMOS ENVOLVIDOS NA HIPERNOCEPÇÃO E NA LISE DA CARTILAGEM ARTICULAR

Francisco Saraiva da Silva Junior\*, Francisco Airton Castro da Rocha\*\*

### Introdução

Dentre as artropatias crônicas inflamatórias, a artrite reumatóide (AR) é a mais prevalente e a maior responsável por invalidez, quer temporária, quer permanente. Embora se tenha avançado na compreensão da etiopatogenia dessa doença, muito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda estão por ser elucidados. O fato de não existir artrite reumatóide, tal como a vemos em humanos, em outras espécies, representa uma dificuldade técnica no estudo da AR. Entretanto, vários modelos animais têm sido empregados como ferramentas úteis na compreensão dos mecanismos de lesão em artrites. De fato, mesmo a introdução dos agentes biológicos na terapêutica da AR se fundamentou nos resultados obtidos em modelos experimentais em animais, antes de serem testados em ensaios clínicos.

Nosso grupo tem trabalhado com artrite experimental, particularmente com o modelo de artrite induzida por zymosan (AZy) em ratos, nos últimos 12 anos. Recentemente, também padronizamos um método para estudo da hipernocicepção em um modelo de osteoartrite em ratos. No presente artigo, discorreremos brevemente sobre os modelos experimentais de artrite que mimetizam a AR e exploraremos alguns dos resultados que obtivemos ao cabo desses anos de trabalho, empregando o modelo de AZy, enfocando a hipernocicepção e a lesão da cartilagem articular.

### Modelos Experimentais de Artrite

Vários modelos foram descritos no intuito de induzir artrite em animais tentando reproduzir achados da AR. A rigor, um modelo ideal de artrite deveria

preencher os seguintes requisitos: ter achados clínicos, radiológicos e histopatológicos semelhantes aos observados na AR, sem sistematização; apresentar mínimas alterações de «artrite não-reumatóide»; ser de fácil indução, baixo custo, boa reprodutibilidade, utilizando animal de fácil acesso; ter confiabilidade quanto ao início, incidência e avaliação da gravidade das alterações; responder a agentes terapêuticos de forma semelhante ao observado na AR; ter parâmetros de alterações imunológicas e de atividade mensuráveis.<sup>1</sup> Nenhum dos modelos atualmente disponíveis satisfaz plenamente todas essas condições, embora todos se aproximem razoavelmente do objetivo pretendido.

A Artrite Induzida por Adjuvante consiste na injeção intradérmica de Adjuvante completo de Freund, em ratos susceptíveis. Entre 14 e 21 dias após a injeção do estímulo, os animais desenvolvem artrite generalizada e uma resposta sistêmica, podendo envolver inclusive a cartilagem das orelhas. O aspecto histológico lembra a sinovite reumatóide humana, encontrando-se hiperplasia sinovial, infiltrado linfomononuclear, neoformação vascular e, em fases posteriores, lise da cartilagem articular e reabsorção óssea. A invasão da cartilagem e do espaço subcondral assemelha a sinovite desse modelo ao *pannus* reumatóide. Uma desvantagem, entretanto, é a segregação em cepas de ratos e a dificuldade em se precisar o início da artrite.

A Artrite induzida por colágeno tipo II foi classicamente estabelecida utilizando camundongos, mas também pode ocorrer em ratos e primatas. Além de reproduzir achados histológicos e evolutivos da AR humana, esse modelo apresenta a vantagem de utilizar um animal que vem sendo empregado em técnicas de biologia molecular, permitindo modificações genéticas. A especificidade para o colágeno tipo II, admitindo-se ser essa proteína um auto-antígeno importante no desencadeamento do processo inflamatório crônico é, ao mesmo tempo, uma limitação, uma vez que existe segregação por cepa de camundongo, além de não se ter defi-

\*Médico Reumatologista – HUWC – UFC e Pós-graduando da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – SP.

\*\*Professor Adjunto – Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da UFC.

nido o colágeno como um auto-antígeno relevante na fisiopatologia da AR.

Outros modelos também têm sido empregados, como a artrite induzida por proteoglicanos, pristano (óleo mineral), a artrite induzida por antígeno, que consiste em uma reação intra-articular à injeção de um antígeno (p.ex.: ovalbumina metilada) ao qual o animal é previamente sensibilizado, além dos modelos empregando agentes infecciosos (p.ex.: *Mycoplasma*, parede de estreptococos), para citar alguns. Em comum, os modelos apresentam a similaridade histológica com a sinovite da AR humana, mecanismos imunológicos na sua fisiopatologia, além de resposta terapêutica similar à observada na AR.

Por último, vale destacar que manipulações genéticas, gerando animais transgênicos ou *knock-out*, vieram agregar uma nova ferramenta aos modelos animais, permitindo avaliar o papel de genes individuais na fisiopatologia da AR, na homeostasia normal e no desenvolvimento de auto-imunidade, bem como de citocinas envolvidas na fisiopatologia dessa doença. Como exemplo dessa estratégia, estudo recente demonstrou que uma mutação pontual em um único gene, chamado ZAP70, pode desencadear artrite crônica autoimune espontânea em uma cepa de camundongos.<sup>2</sup> Esses animais apresentam substituição de triptofano por cisteína no resíduo 163 (W163C) do domínio carboxi-terminal SH2 do produto do gene ZAP70. Nesses animais, linfócitos T auto-reativos que sofreriam seleção negativa no timo durante o desenvolvimento normal, passam a ser selecionados positivamente. Esse tipo de mutação pode estar presente em um pequeno subgrupo de pacientes com AR,<sup>2</sup> possivelmente com repercussão no desencadeamento ou na evolução da doença. Por outro lado, o ressurgir do interesse na participação de linfócitos B e autoanticorpos na fisiopatologia da AR é reforçado por outro modelo de artrite espontânea em camundongos. Animais K/BxN, apresentam produção de anticorpos anti-G6PI (glicose-6-fosfato isomerase), que seriam «artritogênicos». Tais anticorpos produzem artrite transitória, quando administrados (passivamente) a camundongos normais. O fato de que anticorpos anti-G6PI podem ser detectados no soro de até 64% de pacientes com AR estabelece um possível vínculo entre essa alteração vista em um modelo animal e a doença em humanos.<sup>4</sup> Ainda, a participação de citocinas pró-inflamatórias como *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), cujo bloqueio é alvo da terapêutica mais

efetiva atualmente em artropatias inflamatórias, pode ser ilustrada em modelos animais. Camundongos transgênicos expressando excesso de TNF- $\alpha$ , como a linhagem Tg197, desenvolvem artrite crônica semelhante à AR e melhoram com a administração de anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$ .<sup>5</sup>

### Artrite Induzida por Zymosan

O zymosan é um polissacarídeo derivado do fungo *Saccharomyces cerevisiae*, cuja administração em tecidos promove intensa reação inflamatória. Originalmente, a AZy foi descrita por Keystone, em 1977.<sup>6</sup> A injeção intra-articular de zymosan promove sinovite erosiva grave. Na fase aguda, até três dias após a indução, ocorre aumento de permeabilidade vascular e migração celular. A seguir, desenvolve-se sinovite com infiltrado mononuclear e reação fibroblástica lembrando a sinovite crônica que caracteriza o *pannus* reumatóide.

Estudando a fase crônica do modelo, nós evidenciamos, até 28 dias após a injeção do zymosan, que a sinovite persiste, havendo formação de células gigantes, ao lado de intensa proliferação linfomonocitária na sinóvia. As células gigantes podem ser observadas a partir dos 14 dias de artrite e a extensão da sinovite lembra o *pannus* reumatóide, levando à lise da cartilagem articular e do osso subcondral.<sup>7</sup>

Inicialmente, a inflamação associada à injeção do zymosan foi atribuída à ativação do complemento e liberação de enzimas lisossomiais a partir de células inflamatórias migradas para o local. Estudo recente, utilizando camundongos *knock-out* para o receptor do tipo *type II toll-like receptors* (TLR2), demonstrou que houve redução significativa da sinovite, quando comparados a animais normais.<sup>8</sup> Esse resultado sugere um importante componente de imunidade adquirida participando na fisiopatologia da AZy.

Empregando esse modelo, padronizamos o estudo da hipernocicepção na fase aguda, além da quantificação da lesão da cartilagem articular, através da determinação da perda de glicosaminoglicanos da matriz, à medida que prossegue a artrite.

### Estudo da Hipernocicepção na Artrite Induzida por Zymosan em Ratos

A limitação de movimentos representa um proble-

ma importante para pacientes portadores de artropatias inflamatórias. Embora o alívio da dor seja frequentemente o principal objetivo no tratamento agudo dessas condições, muito pouco se conhece dos mecanismos de desencadeamento da dor em artropatias.

O teste de incapacitação articular (IA) para ratos foi desenvolvido para estudar a IA, definida como a inabilidade de um animal (rato) para deambular, depois de submetido à injeção intra-articular de um agente inflamatório. Na descrição original, foi usado carragenina como estímulo inflamatório.<sup>9</sup> Nesse teste, a IA presume-se ser devida à alteração da nocicepção decorrente da injeção do estímulo (p.ex. carragenina, zymosan) na junta dos animais. Após a injeção de zymosan no joelho direito, os animais são postos para deambular sobre um cilindro metálico (30cm largura × 50cm diâmetro), coberto com uma malha de arame inoxidável, que gira a uma velocidade de 3rpm. Colocam-se sapatilhas metálicas em volta das patas traseiras dos animais, que são postos para deambular para se habituarem. A pata direita é conectada a um circuito simples computadorizado, para aquisição de dados. O Tempo de Suspensão da Pata (TSP) é definido como o tempo que o animal deambula sem tocar o cilindro com a pata injetada, por um período de 60 segundos, o qual é tomado como diretamente proporcional à incapacitação articular. A incapacitação articular é admitida como refletindo hipernocicepção.

Empregando esse modelo, demonstramos que a IA está associada à ativação de nociceptores localizados em estruturas periarticulares e não na sinóvia *per se*. Ainda, o desenvolvimento da IA (hipernocicepção) se associou diretamente com a migração de neutrófilos à cavidade articular, que é máximo na sexta hora após a injeção do estímulo.<sup>7</sup> Esse fato foi corroborado pela abolição da IA quando se bloqueou a migração de neutrófilos, quer usando agentes inibidores da quimiotaxia dessas células, como o inibidor de síntese de leucotrienos MK866,<sup>6</sup> quer quando se induziu neutropenia nos animais através da administração de um anticorpo anti-neutrófilos (dados não publicados). Ainda nesse modelo, demonstramos que o edema sinovial ou a presença de derrame articular *per se* não parecem ser responsáveis pela hipernocicepção.<sup>7</sup>

Demonstrando o caráter multifatorial da modulação da dor, demonstramos que citocinas pró-inflamatórias estão associadas à hiperalgisia, ao passo que citocinas ditas anti-inflamatórias, asso-

ciadas com resposta do tipo Th2, promovem anti-nocicepção na AZy. De fato, a administração de antisoro anti-interleucina 4 (IL-4), anti-IL-10 ou anti-IL-13 a animais submetidos à AZy promoveu aumento da hipernocicepção, ao passo que a administração de IL-4, IL-10 ou IL-13 inibiu esse fenômeno.<sup>11</sup>

O papel do óxido nítrico (NO) no modelo de AZy tem sido extensamente investigado por nosso grupo. Demonstramos que existe liberação de NO no líquido sinovial, que é máxima 6 horas após a injeção do zymosan. É interessante salientar que essa liberação está associada ao pico de migração de neutrófilos para a cavidade articular, sugerindo que essas células estão associadas à produção de NO no ambiente articular. Ainda, demonstramos que existe aumento da expressão da enzima NO sintase indutível (NOSi) na sinóvia inflamada, particularmente nos sinoviócitos e nos neutrófilos migrados, embora outras células, como as endoteliais e condrócitos, também possam contribuir para essa liberação.<sup>12,13</sup>

O papel do NO nos mecanismos de dor é controverso, havendo relatos de pró e anti-nocicepção associados a esse mediador. Através de modulação farmacológica, demonstramos que inibidores da NOS promovem analgesia apenas quando administrados antes da injeção do zymosan (profilaticamente). Quando a administração desses compostos é feita após a indução da artrite (terapeuticamente), os compostos não são efetivos em inibir a hipernocicepção. Esse resultado foi obtido tanto quando se fez a administração dos compostos de forma sistêmica, quanto intra-articular. Entretanto, quando administramos doadores de NO de forma terapêutica, obtivemos inibição significativa da hipernocicepção.<sup>12</sup> Os dados apontam para o potencial analgésico de doadores de NO em artrites. Concordando com nossos resultados, já havia sido demonstrado que doadores de NO promoveram analgesia em pacientes portadores de periartrite de ombro.<sup>14</sup>

Em outra linha de pesquisa, padronizamos recentemente o método de registro da incapacitação articular para avaliação da dor em um modelo de osteoartrite experimental. No modelo de transecção do ligamento cruzado anterior (TLCA) de ratos, padronizamos o estudo da hipernocicepção (dor) usando dados paramétricos, independentes do observador. Nossos primeiros resultados mostram que a dor no modelo de TLCA é inibida pela administração de inibidores de ciclooxigenase e por

morfina. Ainda, existe uma associação do aparecimento da dor com elevação dos níveis de NO no lavado articular dos animais. Esses dados, recém-publicados, estabelecem um modelo reprodutível de estudo da dor em osteoartrite experimental, associada com a deambulação dos animais, o que em parte mimetiza a dor experimentada por humanos portadores de osteoartrite.<sup>15</sup>

### Estudo dos Mecanismos de Lesão da Cartilagem Articular na Artrite Induzida por Zymosan

Os modelos de artrite, em geral, empregam análises histológicas para mensurar a lesão estrutural da cartilagem. Embora reflita imagens de razoável comparação, a histologia dos tecidos fornece dados não paramétricos de avaliação, passíveis de influência subjetiva pelo observador. No intuito de estabelecer um critério objetivo, reprodutível, de fácil quantificação, baseado em uma variável contínua, fornecendo dados paramétricos para avaliação, estudamos a variação da quantidade de glicosaminoglicanos (GAG) da cartilagem articular. Nossos resultados mostraram associação entre a evolução e gravidade da sinovite na AZy com a redução na quantidade de GAG na matriz da cartilagem, de tal sorte que a partir dos 7 dias de artrite essa quantidade é significativamente menor em comparação aos valores basais (controles), persistindo reduzida até os 21 dias de artrite.<sup>13</sup>

Após essa padronização, considerando o nosso interesse no estudo do envolvimento do NO na fisiopatologia da AZy, estudamos o efeito da administração de inibidores de NOS sobre a lesão da cartilagem articular, avaliada por esse método. Nossos resultados mostraram que, embora a administração de inibidores de NOS promovesse redução da migração celular para a cavidade articular na fase aguda e do infiltrado inflamatório na sinovite crônica da AZy, a quantidade de GAG não era alterada. Ao contrário, os animais tratados com os inibidores de NOS, quer não-seletivos, quer seletivos para a NOS indutível, apresentavam menor quantidade de GAG, em relação aos animais submetidos a AZy e tratados apenas com o diluente.<sup>13</sup>

Efeitos deletérios atribuíveis ao NO tem sido associados com a geração de espécies reativas de nitrogênio, formadas após a liberação do NO. Isso pode ocorrer por combinação do NO com outras substâncias, incluindo espécies reativas como o

ânion superóxido. O peroxinitrito, um produto formado a partir da combinação do NO com superóxido, foi associado com efeitos lesivos decorrentes da nitrosilação de proteínas, tais como promovendo desestabilização de membranas e quebras de DNA.<sup>16</sup> Também se detectou a presença de 3-nitrotirosina, um marcador da formação de peroxinitrito, na placa aterosclerótica em humanos,<sup>17</sup> em rins provenientes de pacientes que apresentaram reação enxerto-hospedeiro,<sup>18</sup> bem como no líquido sinovial de artrites.<sup>19</sup> Em cultura de osteoblastos humanos, demonstramos que a presença de peroxinitrito inibe a proliferação e a diferenciação. Entretanto, níveis elevados de NO não eram lesivos, uma vez que a produção de peroxinitrito estivesse bloqueada. Ainda, a adição de um inibidor de NOS, reduzindo drasticamente os níveis basais de NO, impedia a proliferação celular. Em conjunto, esses dados apontaram para um papel crucial do NO, em baixos níveis, para a homeostase celular em osteoblastos humanos, ao passo que espécies reativas de nitrogênio estariam associadas com dano a funções celulares.<sup>20</sup>

Em consonância com esses resultados obtidos em estudos *in vitro*, pode-se admitir que *scavengers* de peroxinitrito bloqueiem a ação dessa substância. De fato, foi demonstrado que a elevação dos níveis séricos de ácido úrico, um antioxidante natural que age como *scavenger* de espécies reativas de nitrogênio, como o peroxinitrito, reduziu a lesão tecidual no modelo de encefalomielite experimental em camundongos.<sup>21</sup>

Em vista do exposto, administramos ácido úrico aos ratos submetidos à AZy. Obtivemos redução significativa do infiltrado celular na sinóvia, na fase crônica. Mais interessante, verificamos que a quantidade de GAG foi restaurada, protegendo esses animais da lesão da cartilagem que ocorre na AZy. Esses resultados foram associados com a elevação dos níveis séricos de ácido úrico nos animais e com a redução dos níveis de peroxinitrito no lavado articular na AZy.<sup>13</sup> Em conjunto, os dados demonstram um efeito protetor de *scavengers* de espécies reativas de nitrogênio, como o peroxinitrito, na lesão tecidual (cartilagem articular) em artrites.

É interessante destacar que a coexistência de gota e artrite reumatóide é muito abaixo do que seria esperado pela prevalência das duas doenças na população geral. Ainda, mulheres praticamente não desenvolvem gota, enquanto homens são menos acometidos de artrite reumatóide. Assim, nos-

sos resultados sugerem, de maneira inédita, que os níveis endógenos de antioxidantes (p.ex. ácido úrico) podem influenciar o desencadeamento e/ou a gravidade de artrites crônicas.

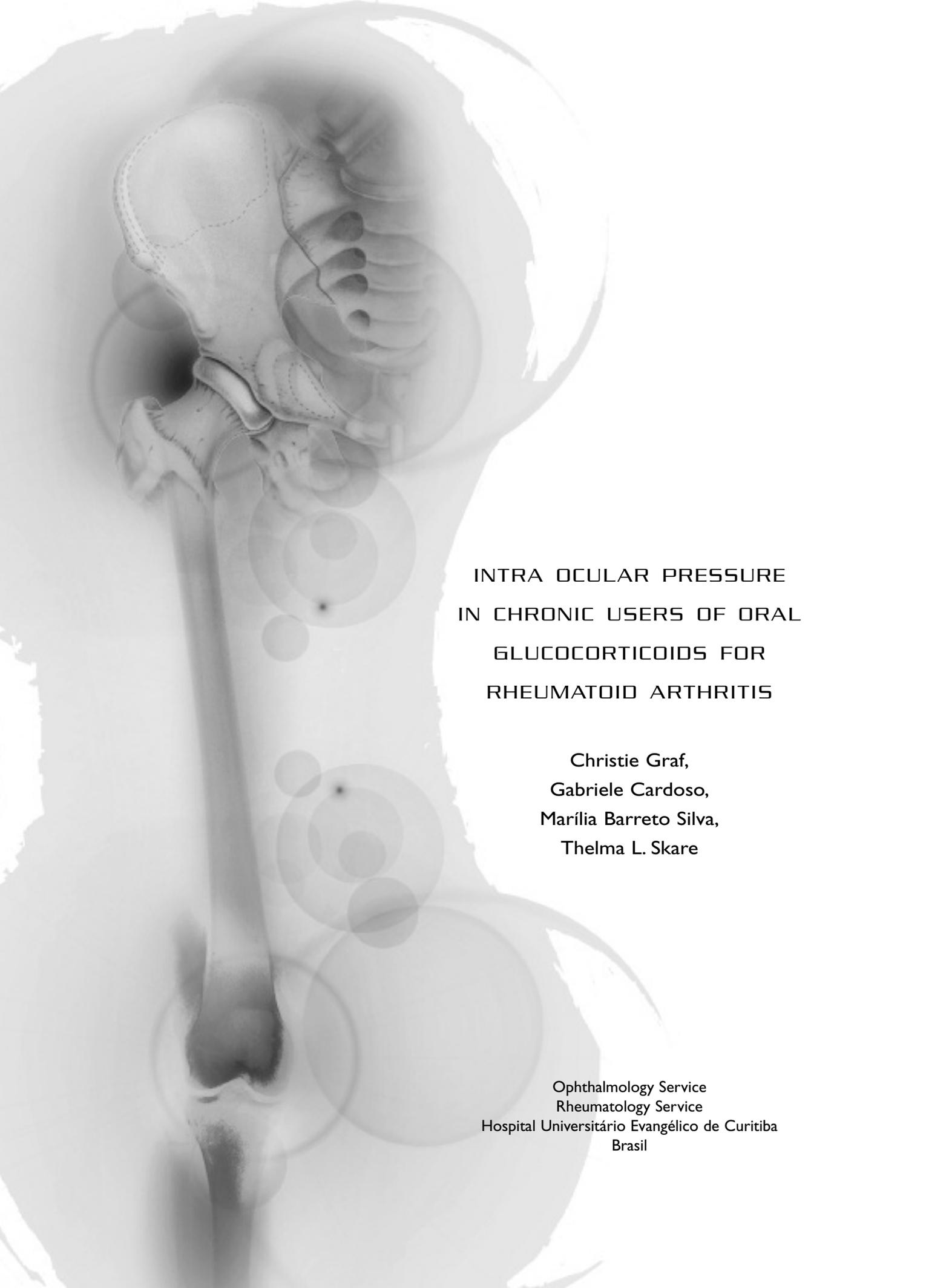
Em resumo, nossos estudos no modelo de AZy permitiram-nos demonstrar o efeito de mediadores inflamatórios tanto em uma lesão funcional (hipernocicepção) quanto em uma lesão estrutural (lise da cartilagem articular) em artrites. O baixo custo, boa reprodutibilidade e acessibilidade desse modelo constituem, no nosso entendimento, requisitos fundamentais que nos possibilitam desenvolver pesquisas relevantes e originais em reumatologia. A ampliação da divulgação dos nossos resultados aqui permitida pela Acta Reumatologica Portuguesa é uma oportunidade interessante de estabelecer parcerias com pesquisadores da comunidade reumatológica lusitana que vislumbrem objetivos comuns que possamos partilhar.

#### Endereço para correspondência:

Francisco Airton Castro da Rocha  
Rua Dr. José Lourenço, 1930 – CEP 60115-281  
Fortaleza – Ceará - Brasil  
Telef: 55 85 32446215; FAX: 55 85 32446215.  
E-mail: arocha@ufc.br

#### Referências

1. Oliver SJ, Brahn E. Combination therapy in rheumatoid arthritis: the animal model perspective. *J Rheumatol* 1996; 23: 56-60.
2. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003; 426 (6965): 454-460.
3. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, Degott C, Benoist C, Mathis D. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell* 1996; 87: 811-822.
4. Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 746-753.
5. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;10:4025-4031.
6. Keystone EC, Schorlemmer HU, Pope C, Allison AC. Zymosan-induced arthritis: a model of chronic proliferative arthritis following activation of the alternative pathway of complement. *Arthritis Rheum* 1977; 20:1397-1401.
7. Rocha FAC, Aragão Jr. AGM, Oliveira RC, Pompeu MML, Vale MR, Ribeiro RA. Periarthritis promotes gait disturbance in zymosan-induced arthritis in rats. *Inflamm Res* 1999; 48: 485-490.
8. Frasnelli ME, Tarussio D, Chobaz-Péclat V, Busso M, So A. TLR2 modulates inflammation in zymosan-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R370-R379.
9. Tonussi CR, Ferreira SH. Rat knee-joint incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain* 1992; 48:421-427.
10. Rocha FAC, Teixeira MM, Rocha JCS, Girão VCC, Bezerra MM, Ribeiro RA, Cunha FQ. Blockade of Leukotriene B4 prevents articular incapacitation in rat zymosan-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 2004; 497:81-86.
11. Vale ML, Benevides VM, Sachs D, Brito GA, Rocha FAC, Poole S, Ferreira SH, Cunha FQ, Ribeiro RA. Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2004; 143(7):833 - 844.
12. Bezerra MM, Brain SD, Greenacre S, Jerônimo SMB, Melo LB, Keeble J, Rocha FAC. Reactive nitrogen species scavenging, rather than nitric oxide inhibition, protects from articular cartilage damage in rat zymosan-induced arthritis. *Br J Pharmacol* 2004;141(1): 172-182.
13. Rocha JCS, Peixoto MEB, Jancar S, Cunha FQ, Ribeiro RA, Rocha FAC. Dual effect of nitric oxide in articular inflammatory pain in zymosan-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2002; 136:588-596.
14. Berrazueta JR, Losada A, Poveda J et al. Successful treatment of shoulder pain syndrome due to supraspinatus tendinitis with transdermal nitroglycerin. A double blind study. *Pain* 1996; 66: 63-67.
15. Castro RR, Cunha FQ, Silva Jr FS, Rocha FAC. A quantitative approach to measure joint pain in experimental osteoarthritis - evidence of a role for nitric oxide. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006 Mar 29 [Epub ahead of print]
16. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good. *Free Rad Res* 1999; 31:651-659.
17. Beckman JS, Ye YZ, Anderson PG et al. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1994; 375: 81-88.
18. MacMillan-Crow LA, Crow JP, Kerby JD, Beckman JS. Nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in chronic rejection of human renal allografts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:11853-11858.
19. Kaur H, Halliwell B. Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation. Nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBBS Lett* 1994; 350:9-12.



INTRA OCULAR PRESSURE  
IN CHRONIC USERS OF ORAL  
GLUCOCORTICOIDS FOR  
RHEUMATOID ARTHRITIS

Christie Graf,  
Gabriele Cardoso,  
Marília Barreto Silva,  
Thelma L. Skare

Ophthalmology Service  
Rheumatology Service  
Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
Brasil

---

## ABSTRACT

---

**Objective:** To evaluate intra ocular pressure (IOP) among rheumatoid arthritis (RA) patients who are chronic oral glucocorticoid users in low to moderate doses.

**Material and methods:** We have studied 125 subjects: 72 glucocorticoid users and 53 controls. The glucocorticoid users were RA patients treated with 5 to 40 mg/day of prednisone or equivalent. Controls were patients with osteoarthritis or with soft tissue rheumatic syndromes who had never used glucocorticoid orally or locally. The IOP was measured three times with Perkins tonometer in both eyes and the mean value was compared between groups. For statistical analysis we used the mean value between the IOP of both eyes.

**Results:** Among RA glucocorticoid users the mean dose was 9.7 mg of prednisone daily during a mean period of 71.1 months. The IOP of glucocorticoid users was 5.8% higher than controls. This difference did not reach statistical significance. The rise in IOP was not affected by the duration of glucocorticoid treatment or by the dose. No RA patient using oral glucocorticoids was found to have abnormal IOP in this study.

**Conclusions:** Low dose glucocorticoids causes a small (5.8%), non significant increase in intraocular pressure.

**Keywords:** Glucocorticoid; Glaucoma; Eye Diseases; Rheumatoid Arthritis.

---

---

## RESUMO

---

**Objetivo:** Estudar a pressão intra ocular (PIO) em portadores de artrite reumatóide (AR) em uso de doses moderadas e baixas de glicocorticoide por via oral.

**Casuística e métodos:** Foram estudados 125 indivíduos: 72 em uso de glicocorticoide e 53 controles. Os usuários de glicocorticoide eram pacientes com AR tratados com doses de 5 até 40 mg/prednisona/dia ou equivalente. Os controles eram pacientes com afecções reumáticas de partes moles e portadores de osteoartrite que nunca haviam feito uso de glicocorticoídes orais ou tópicos. A PIO foi medida em ambos os olhos com tonômetro de Perkins por três vezes, sendo utilizada, para fins de estudo, uma média das três medidas. Para análise estatística considerou-se a média de PIO dos dois olhos.

**Resultados:** A dose média de glicocorticoide usada pelos pacientes com AR era de 9,7 mg/prednisona/dia por um tempo médio de 71,1 meses. A PIO dos usuários de glicocorticoide era 5,8% acima daquela dos controles. A diferença não atingiu significância estatística. Nenhum dos portadores de AR em uso de glicocorticoide tinha PIO anormal.

**Conclusões:** Doses baixas de glicocorticoídes, usadas oralmente, causam um aumento pequeno (5,8%) e não significante da PIO.

**Palavras chave:** Glicocorticoídes; Glaucoma; Doença Ocular; Artrite Reumatóide.

---

# INTRACULAR PRESSURE IN CHRONIC USERS OF ORAL GLUCOCORTICOIDS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Christie Graf<sup>\*</sup>, Gabriele Cardoso<sup>\*\*</sup>,  
Marília Barreto Silva<sup>\*\*</sup>, Thelma L. Skare<sup>\*\*</sup>

## Introduction

Glucocorticoids have been extensively used in rheumatology because of their immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Joint inflammation in rheumatoid arthritis (RA) patients is particularly sensible to this type of drug and many RA patients use these medications in low doses for a long period of time<sup>1</sup>. Higher doses are required for extraarticular involvement<sup>1</sup>.

Despite the positive effects of glucocorticoids in RA, patients who use them are at risk of side effects. Among such side effects is glaucoma<sup>2</sup>.

Glaucoma is a complication when patients use glucocorticoids as eye drops or sprays, but very few studies addressed this question when glucocorticoids are used orally.

The present study examines the effects of chronic oral glucocorticoid use on the intraocular pressure (IOP) of RA patients.

## Methodology

This study was approved by the local Ethics Committee and all patients gave informed consent. We studied 125 subjects: 72 RA patients on glucocorticoids and 53 as controls. The controls were patients with osteoarthritis and soft tissue rheumatic syndromes without any glucocorticoid use (oral or local). This sample corresponds to the patients who attended the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba during a recruitment period of 6 months and that were willing to participate in the study.

We considered chronic users patients that used oral glucocorticoids continuously for at least

6 months.

Both groups were submitted to three sequential measurements of IOP of each eye in the same day and the mean of these three measurements was the value considered for analysis. Patients were also questioned about relatives with glaucoma.

The measurement of IOP was taken by a single ophthalmologist using a Perkins tonometer. Patients with inflammatory ophthalmologic disease were excluded.

The data was analyzed using the mean pressure of both eyes. As the IOP obtained values followed Gaussian distribution, we used Student's t test to study the difference between pressure means. Pearson's correlation test was used for evaluation of IOP in RA glucocorticoid users according to dose and therapy duration with the help of the software Graph Pad Prism, version 4.0. The significance adopted was 5%. The sample size showed 73% power to reject a type 2 error.

## Results

The control group age range was 18 to 84 years with a mean of  $48.9 \pm 16.8$  years. In the glucocorticoid group patients' age varied from 14 to 79 years with a mean of  $45.8 \pm 17.02$  years. One patient from the control group and two from the glucocorticoid group had first degree relatives with glaucoma. None of them had previous history of high IOP.

In the RA glucocorticoid group, the dose of this drug was between 5 and 40 mg of prednisone/day (mean of  $9.7 \pm 6.6$  mg/day; median of 10 mg/day). Sixty RA patients were using up to 10mg of prednisone/day, 9 up to 20mg and 3 more than 30mg. The patients who used more than 30mg/day were doing so for extra articular manifestations of RA (none of them ocular). Demographic data is summarized in Table I.

The IOP in the control and glucocorticoid users

\*Ophthalmology Service of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

\*\*Rheumatology Service of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

**Table I. Demographic Data in Controls and Glucocorticoid Users**

	Controls	Corticoid Users
Number of patients	52	73
Mean age (years)	48.9±16.8	45.8±17.0
Number of patients with relatives with glaucoma	1	2
Gender (female:male)	42:11	60:12

groups is present in Table II.

The mean intraocular pressure was 12.8 mm in the control group and 13.4 mm in the glucocorticoid group corresponding this difference to a t value of -1.28 (p=0.20). The difference between means was of 0.58 (confident interval of 95% = -0.31 to 1.48). (Figure 1). RA glucocorticoid users showed an increase of 5.8 % in IOP (p=0.137).

No patients (RA glucocorticoid users and controls) had an IOP higher than 20 mm Hg, which is considered the upper limit of normal.

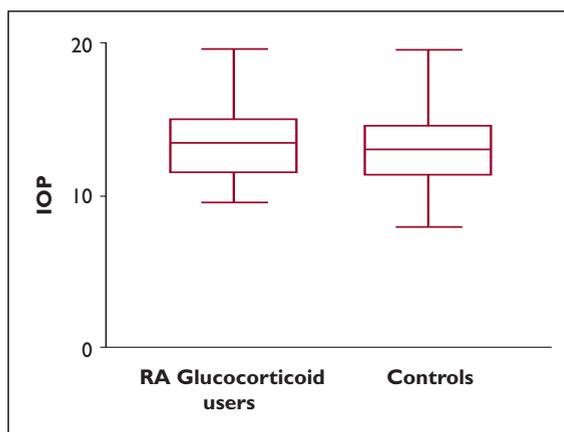
Analyzing the rise in intraocular pressure of RA patients and the duration of glucocorticoid use we found no correlation (r=0.027 and p= 0.824) between these two variables. (Figure 2).

A weak relationship (r= 0.1725 and p=0.0553) was found between IOP and the daily dose of glucocorticoid in RA glucocorticoid treated patients. This data is depicted in Figure 3.

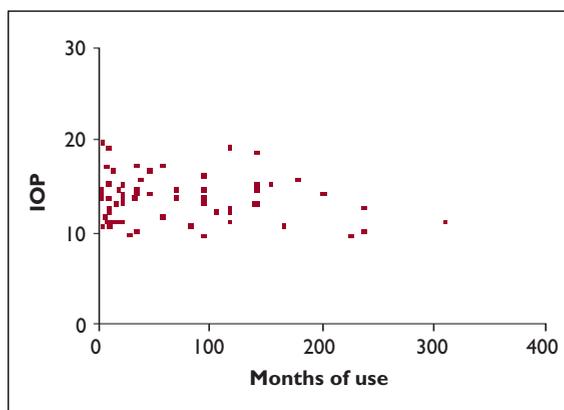
## Discussion

The mechanisms of glucocorticoid action have been divided by Buttgeret et al in three main groups<sup>3</sup>:

1) mechanisms that causes genomic modifications;



**Figure 1.** Intra ocular pressure in RA glucocorticoid users and controls.



**Figure 2.** Intra ocular pressure in RA glucocorticoid users according to use time.

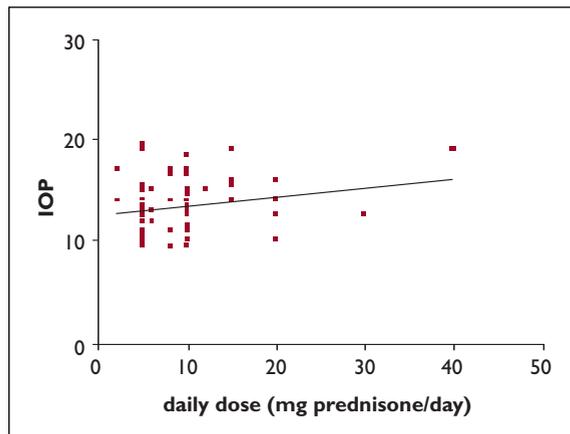
- 2) mechanisms that do not cause genomic alterations but are mediated by receptors;
- 3) physico-chemical mechanisms.

The first mechanism is the most studied one. It happens when the glucocorticoid molecule binds to intra cytoplasmatic receptors. After this the complex is transferred to the cell nucleus where it

**Table II. Distribution of Intraocular Pressure in the Studied Population**

IOP	8-10mm Hg	11-12mm Hg	13-14mm Hg	15-16mm Hg	16-20mm Hg
With glucocorticoid	3	17	21	19	12
n (%)	(4.17%)	(23.61%)	(29.17%)	(26.39%)	(16.67%)
Without glucocorticoid	6	14	13	14	5
n (%)	(11.54%)	(26.92%)	(25.0%)	(26.96%)	(9.62%)

n = number of studied patients; IOP = intra ocular pressure; mmHg = millimeters of mercury



**Figure 3.** Intraocular pressure in RA glucocorticoid users according to daily use.

binds to DNA and acts by increasing or decreasing the RNA messenger transcription (RNAm). The therapeutic actions, as well as the side effects of glucocorticoids, are caused by the increased or decreased synthesis of chemical mediators-controlled by DNA transcription into RNAm<sup>3,4</sup>.

The other mechanisms are less studied, but it is known that they require higher doses of glucocorticoid in order to appear. The physico-chemical mechanisms are seen only in cases of glucocorticoid pulse therapy<sup>2</sup>. This mechanism is mediated by changes in the passage of ions through the cytoplasmic membrane<sup>2</sup>.

The time required to act through each of the mechanisms follows the reverse order of the needed dose<sup>2</sup>.

There are doubts on which of the mechanisms might be involved in glaucoma appearance. According to Underwood et al glucocorticoids raise the production of ZO-1 - a protein present in the intercellular gaps of Schlemm Canal, causing increased resistance to transendotelial flow of aqueous humor<sup>5</sup>. This results from genomic action by glucocorticoid which requires low doses to occur. There is a very interesting observation by Mc Carthy et al. referring that people with open angle glaucoma have higher levels of endogenous corticoids<sup>6</sup>.

Our findings showed that no RA patient using glucocorticoid had abnormal IOP. Corticosteroid in doses below 40mg/day given orally caused just a small rise in the intraocular pressure (5.8% above baseline) without statistical significance. One must be careful in the interpretation of these data as they can be due to chance or statistical underpower as

the sample size gave only a 73% chance to rejected a type 2 error.

The literature has many observations stating that locally used corticosteroid increases the intra ocular pressure with considerable morbidity<sup>7, 8, 9</sup>. This may be explained by the fact that local use can cause higher concentrations, firing some type of mechanism other than the genomic action. As far as we know, no study has addressed the question of IOP during the oral use of this drug.

We could not find any influence of daily glucocorticoid use in the value of IOP. However, one should note that, in this study, the median used dose was low (10mg/day of prednisone). Studies with a higher number of patients and a higher dose may be able to demonstrate this.

Another question to be taken into account is that glucocorticoid glaucoma as well as juvenile glaucoma and open angle glaucoma suffer genetic influence, such as allelic variations of myocilin gene (MYOC)<sup>10</sup>. In the studied population the positive history for familial glaucoma was very low, so we cannot exclude the risk of greater increase in IOP with oral corticosteroids in these families.

## Conclusion

In this study all RA patients under glucocorticoid treatment had normal IOP. Low dose oral glucocorticoid use in RA patients causes a small, non significant increase in the IOP.

## References

1. Kirwan JR. Systemic glucocorticosteroids in rheumatology. In Klippel JH, Dieppe PA (eds) Rheumatology, 2nd Ed, Mosby Ed, London, 1998: S3:6.1-6.
2. Lester RE, Wolwe SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatology Clinics* 1998; 16:277-88.
3. Buttgerit F, Wehling M, Burmester G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998; 41:61-767.
4. Bloom J. New insights into molecular basis of glucocorticoid action. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:653-670.
5. Underwood JL, Murphy CG, Chen J et al. Glucocorticoids regulate transendotelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 277: C-330-342.
6. GR McCarty and B Schwartz Increased plasma non-cortisol glucocorticoid activity in open-angle glaucoma *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32:1600-1608.
7. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone

- acetamide injection. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:286-287.
8. Garrott HM, Walland MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32: 224-226.
  9. Kaushik S, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Singh R. Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 758-760.
  10. Clark AF, Steely T, Dickerson Jr JE et al. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 42:1769-1780.

**Author for correspondence:**

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



ADAPTAÇÃO CULTURAL E  
VALIDAÇÃO DO «FIBROMYALGIA  
IMPACT QUESTIONNAIRE» –  
VERSÃO PORTUGUESA

Maria da Lapa Rosado  
José Pascoalinho Pereira  
João Pedro da Fonseca  
Jaime C. Branco

Unidade de Fisioterapia – Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão  
Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, SA  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

---

## RESUMO

---

**Objectivos:** Traduzir, validar e adaptar o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) para português de Portugal, para ser utilizado por profissionais de saúde da área músculo-esquelética na população de doentes com Fibromialgia. Avaliar os aspectos da validade de conteúdo, validade simultânea e consistência interna.

**Material e Métodos:** Após o processo de tradução – retroversão, o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* – versão portuguesa (FIQ-P) foi administrado a 68 doentes com Fibromialgia, em conjunto com uma declaração de consentimento informado, o *Health Assessment Questionnaire* – versão portuguesa (HAQ-P) e uma grelha para caracterização sócio – demográfica e da duração dos sintomas. A validade de conteúdo, obteve-se pela consulta a um painel de peritos. A validade simultânea, verificou-se através da correlação dos resultados obtidos pelo preenchimento do item de capacidade funcional do FIQ-P e do HAQ-P. A consistência interna, através da qual se verificou a homogeneidade do instrumento, realizou-se através do coeficiente  $\alpha$  de Cronbach.

**Resultados:** A validade de conteúdo apresentou um elevado nível de consenso. Obteve-se uma correlação de Spearman com valor de 0,531 para  $p = 0,001$ . A consistência interna apresentou um valor  $\alpha = 0,814$ .

**Conclusões:** O *Fibromyalgia Impact Questionnaire* – versão portuguesa, possui um elevado nível de consenso, no que respeita à validade de conteúdo; contém homogeneidade no que diz respeito à avaliação da fiabilidade e apresenta uma correlação estatisticamente significativa, em relação à comparação com o instrumento padrão, na amostra estudada. Este instrumento de medida, fica disponível para ser utilizado na prática clínica.

**Palavras-chave:** Fibromialgia; Validade; Consistência interna; FIQ-P.

---

---

## ABSTRACT

---

The aim of this study was to translate the *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) into Portuguese (Portugal) and to evaluate its reliability and validity by use with Portuguese – speaking patients with *Fibromyalgia*. After translating the FIQ into Portuguese we administered it to 68 patients with *Fibromyalgia* together with an informed consent, a Portuguese version of the *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) and a formulary with the socio-demographic characteristics and duration of the complaints.

The content validity was assessed with a panel of experts, with high consensus. In the concurrent validity, we obtained significant correlations between the FIQ first item and the HAQ [ $r = 0,531$  ( $p = 0,001$ )].

Cronbach's alpha was 0,814, indicating an acceptable level of internal consistency.

In conclusion, the Portuguese version of the FIQ is a reliable and valid instrument for measuring health status and physical functioning in Portuguese patients with *Fibromyalgia*. This instrument is available for use in the clinical practice.

**Keywords:** *Fibromyalgia*; Validity; Internal consistency, FIQ.

---

## ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DO « FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE » – VERSÃO PORTUGUESA

Maria da Lapa Rosado\*, José Pascoalinho Pereira\*\*,  
João Pedro da Fonseca\*\*, Jaime C. Branco\*\*\*

### Introdução

A Fibromialgia (FM) é caracterizada por dor músculo-esquelética generalizada, um padrão previsível de pontos dolorosos, rigidez, fadiga e distúrbios de sono<sup>1</sup>. São comuns alterações emocionais na FM e a qualidade de vida está diminuída<sup>2</sup>. Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia desenvolveu os critérios para a classificação desta entidade clínica<sup>1</sup>.

A FM é uma síndrome de elevada prevalência entre as disfunções músculo-esqueléticas<sup>3</sup>. Não existe tratamento específico, estão indicados vários programas de intervenção que têm sido propostos para lidar com os diferentes aspectos da síndrome, particularmente alterações psicológicas, má qualidade de vida, incapacidade funcional<sup>2</sup>, diminuição da contração voluntária máxima e resistência muscular<sup>2</sup> e baixos níveis de capacidade física<sup>2</sup>. Um doente bem informado e educado sobre a síndrome, no centro da equipa de intervenção, é um elemento de sucesso para os programas de auto-gestão destes doentes<sup>2</sup>. Estes programas enfatizam a comunicação e a combinação de técnicas cognitivo-comportamentais com a actividade física, como por exemplo, exercícios em piscina, em conjunto com marcha, uma vez que são bem tolerados por estes doentes<sup>2</sup>.

Devido à variedade de sintomas experimentados pelos doentes reumáticos, vários profissionais podem estar envolvidos na intervenção em cada um deles em qualquer momento. As funções da equi-

pa multidisciplinar são a prestação de cuidados de saúde, educação e investigação. As doenças reumáticas, por vezes são complexas e afectam vários aspectos da vida dos doentes; um programa eficiente necessita de esforços coordenados de um grupo de vários indivíduos. Tendo o doente como centro, o papel da equipa multiprofissional<sup>4</sup> é avaliar os sintomas e os efeitos na capacidade física, psicológica e social, de forma a elaborar um plano de intervenção. As prioridades da intervenção são determinadas em conjunto com o doente<sup>5</sup>, resultando num plano de tratamento que vai levar ao melhor controlo da doença e dos seus sintomas, e aumentar a capacidade funcional do doente<sup>5</sup>.

As repercussões da FM a nível económico, quer em termos de incapacidade laboral e funcional<sup>6</sup>, quer nos custos das prestações de serviços de saúde, são elevadas<sup>2,7</sup>.

Existem vários estudos sobre o impacto da FM nos doentes com esta síndrome.

Em diferentes estudos<sup>8</sup> verificou-se que alguns doentes se apresentavam incapacitados para cumprir a sua semana de trabalho, outros não eram capazes de realizar as tarefas domésticas necessárias, mudaram de trabalho ou recebiam pensões de invalidez.

Henriksson *et al.*<sup>9</sup>, num estudo com 58 doentes, verificaram a existência de um efeito adverso no cumprimento das tarefas motoras. A maioria dos doentes referiu dores persistentes mas considerou a fadiga como o sintoma mais incapacitante, em especial no grupo de pessoas sem trabalho regular. As actividades de lazer revelaram um carácter predominantemente sedentário, passivo, tal como ver televisão. A dor e a fadiga mostraram ter uma influência muito negativa no dia a dia destes doentes especialmente nas tarefas motoras.

Noutros estudos<sup>9</sup>, realizados com mulheres, verificou-se que estas se mostraram mais inseguras, fragilizadas e com menor auto-estima. Também foram referidas limitações nas capacidades motoras,

\*Fisioterapeuta Licenciada; Unidade de Fisioterapia – Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão.

\*\*Professor Adjunto – Escola Superior de Saúde do Alcoitão.

\*\*\*Fisioterapeuta Licenciado; Unidade de Fisioterapia – Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão.

\*\*\*\*Chefe de Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, SA; Professor Agregado de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Trabalho realizado na Escola Superior de Saúde do Alcoitão.

com interferência importante nas actividades do dia a dia. Os esforços físicos revelaram uma associação muito estreita com os sintomas dolorosos. As expectativas de futuro eram globalmente pessimistas, dada a impossibilidade de concretização dos objectivos de vida traçados para cada caso individual.

Na investigação<sup>9</sup> sobre as consequências da FM nas actividades do dia a dia, verificou-se que as mulheres que conseguiram adaptar os seus horários de trabalho à percepção das suas capacidades revelaram-se menos exaustas durante os períodos de lazer e referiram uma maior satisfação com as suas actividades diárias. Existe uma grande variabilidade entre os doentes e, apesar das suas incapacidades e limitações, muitos são capazes de viver uma vida satisfatória.

A avaliação do estado de saúde e capacidade funcional é essencial nos doentes com disfunções músculo-esqueléticas e tornou-se uma abordagem importante na avaliação dos resultados<sup>8</sup> das várias intervenções terapêuticas. Instrumentos de avaliação do estado de saúde, como o *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*<sup>11,12</sup> e o *Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)*<sup>13, 14</sup>, avaliam as repercussões da patologia<sup>8</sup> e a eficácia de diferentes intervenções em doentes com FM<sup>10</sup>.

Na clínica, uma das etapas fundamentais da sua intervenção é o processo de avaliação. Esta, refere-se à informação recolhida sobre o doente ou relacionada com o seu problema actual<sup>5</sup> devendo basear-se na utilização de instrumentos de medida da avaliação de resultados<sup>5</sup>.

Burckhardt e colegas (1991) desenvolveram um instrumento de medida para avaliar o estado de saúde e capacidade funcional dos doentes com FM: o FIQ.

O FIQ tem sido usado para avaliar pessoas na comunidade com dor crónica<sup>14</sup>, para determinar o impacto da FM na vida diária<sup>14</sup> e a incapacidade resultante<sup>14</sup> e para medir resultados em estudos com fármacos. Na área de intervenção não farmacológica, o FIQ tem sido utilizado em estudos de intervenção pelo exercício, abordagens multidisciplinares e para avaliação do programa de tratamento<sup>14</sup>. Um estudo que avaliou a sensibilidade à mudança de vários resultados medidos, concluiu que o FIQ é a medida mais sensível à mudança no tratamento da FM e é recomendada para ser usada em estudos clínicos futuros<sup>14</sup>. O FIQ é um questionário de auto-preenchimento, com 10 itens, que mede a capacidade funcional, capacidade para o

trabalho, depressão, ansiedade, sono, dor, rigidez, fadiga e bem-estar. O FIQ foi traduzido em várias línguas, incluindo versões publicadas em Sueco, Turco, Francês, Alemão, Coreano, Italiano e Espanhol, entre outras, mantendo as suas características métricas<sup>10, 15, 16, 17, 18, 19, 20</sup>.

O objectivo deste estudo é adaptar culturalmente para a realidade portuguesa o FIQ verificando a validade de conteúdo, a consistência interna e a validade simultânea.

## População e Método

Trata-se de um estudo metodológico, realizado na Escola Superior de Saúde de Alcoitão, com a colaboração da Associação Nacional de Luta contra a Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crónica – MYOS, durante o ano de 2004.

### Doentes

Solicitou-se por escrito e via telefone a colaboração da Associação Nacional de Luta contra a Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crónica – MYOS. Foi permitida a presença dos autores do estudo nas reuniões de membros da MYOS, nas delegações contactadas (Lisboa, Porto, Coimbra, Setúbal e Santarém), para solicitar a participação voluntária dos membros com FM, da referida Associação.

Os critérios de exclusão para a recolha da amostra foram: analfabetismo e alterações cognitivas.

A amostra foi seleccionada por conveniência, num total de 72 pessoas adultas (> 18 anos) sócios doentes da MYOS. Após os expurgos dos dados foram seleccionados 68 questionários.

## Instrumentos

### FIQ

O FIQ é um instrumento que foi desenvolvido para medir o estado de saúde e a capacidade funcional dos doentes com FM, e para avaliar a sua progressão clínica e os resultados terapêuticos<sup>13,14</sup>. Contém 20 questões agrupadas em 10 itens. O primeiro item, contém 11 sub-itens e centra-se na capacidade do doente executar as tarefas diárias (cozinhar, limpar, andar, mobilidade, entre outras). As respostas estão distribuídas numa escala tipo *Likert* de 0 (capaz de fazer sempre) a 3 (incapaz de fazer). Os 11 sub-itens são somados e divididos pelo número de resultados obtidos, para se obter o resultado

da capacidade funcional. Os dois itens seguintes, pedem ao doente para assinalar o número de dias, na semana anterior, em que se sentiu bem e em que faltou ao trabalho. Os últimos sete itens – a capacidade de trabalho, a dor, a fadiga, o cansaço matinal, a rigidez, a ansiedade e a depressão – são medidos através de uma escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (10 cm), com 10 indicando a incapacidade máxima. Os valores do FIQ variam de 0 a 100, com 100 a indicar o impacto máximo da FM.

### HAQ-P

A capacidade funcional dos doentes foi medida pelo HAQ – versão portuguesa (HAQ-P)<sup>21</sup>. O HAQ é um instrumento validado e frequentemente utilizado para medir a incapacidade física entre os doentes com artrite reumatóide. O HAQ foi traduzido em várias línguas, incluindo uma versão adaptada para a língua portuguesa. É constituído por 20 itens, divididos em 8 grupos de limitações funcionais. O HAQ surge da área da reumatologia, mas tem sido administrado em diferentes áreas e em diferentes culturas, com as devidas adaptações, sem alterar a sua fiabilidade e validade. É considerado um instrumento genérico, uma vez que avalia dimensões que não são específicas de uma só doença<sup>11</sup>.

### Desenvolvimento do Estudo

Após o contacto com a MYOS, procedeu-se à elaboração da declaração de consentimento informado e à elaboração da folha para recolha de dados de caracterização sócio-demográfica (sexo, idade, estado civil, situação laboral, escolaridade) e duração dos sintomas.

De seguida, procedeu-se à tradução e adaptação do FIQ, em que se realizaram as adaptações culturais e obteve-se a versão portuguesa do FIQ (FIQ-P), a qual se aplicou à amostra do estudo. Os questionários estavam acompanhados com as instruções escritas, a declaração de consentimento informado e a folha de caracterização sócio-demográfica e duração dos sintomas.

A validade de conteúdo foi verificada por painel de peritos. A validade simultânea verificou-se por comparação entre o FIQ-P e outro questionário já validado para a realidade portuguesa, o HAQ-P<sup>21</sup> e a consistência interna pelo coeficiente  $\alpha$  (alfa) de Cronbach.

Para verificar a validade simultânea do FIQ-P com o HAQ-P utilizámos o teste de correlação do coeficiente de Spearman.

Para a avaliação da fiabilidade, foi escolhida a medida de consistência interna, em que se pretende verificar a homogeneidade do conteúdo do FIQ-P.

### Resultados

A escala a que se refere este estudo já passou pelo processo de tradução – retroversão realizado por um dos autores (Jaime C. Branco), em 1994: *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ-1)<sup>8</sup>.

Em 1997 os autores da escala original acrescentaram alterações. No presente estudo, estas alterações foram acrescentadas à primeira versão portuguesa, através dum processo de tradução – retroversão, por dois fisioterapeutas bilingues (Língua Inglesa e Língua Portuguesa), chegando a uma versão de consenso relativo à equivalência semântica. Esta versão foi retrovertida por outros dois fisioterapeutas bilingues, chegando a uma nova versão de consenso *Fibromyalgia Impact Questionnaire* – (FIQ-2) aprovada pela Dra. Carol Burckhardt, através da versão de consenso da retroversão.

Após este processo, verificou-se a validade de conteúdo, na qual participaram oito profissionais de saúde, de diferentes áreas, que constituíram o painel de peritos, seleccionados por conveniência e qualidade.

Os sujeitos que integraram o painel de peritos tiveram os seguintes critérios de inclusão: profissionais de saúde com experiência clínica em FM; graus académicos; publicações; apresentação de estudos.

O painel de peritos sugeriu as seguintes adaptações culturais:

*Walk several blocks*, manteve-se a mesma questão, mas acrescentou-se uma distância mensurável (200 a 500 metros).

*Do yard work*, adaptou-se por «tratar das plantas ou praticar o seu passatempo», uma vez que em Portugal nem todas as pessoas têm jardim e praticam outros passatempos.

*Drive a car*, adaptou-se por «foi capaz de se deslocar, no seu próprio carro ou em transportes públicos sem problemas», porque nem todas as pessoas têm viatura própria.

*How many days last week did you miss work, including housework, because of fibromyalgia*, adaptou-se por «na última semana, quantos dias faltou ao trabalho e/ou não realizou as tarefas do-

mésticas, devido à fibromialgia», porque as tarefas domésticas também são consideradas trabalho, embora não seja remunerado.

*When you worked, how much did pain or other symptoms of your fibromyalgia interfered with your ability to do your work, including housework*, adaptou-se por, «nos dias que trabalhou, quanto é que a sua doença – fibromialgia – interferiu no seu trabalho», para que o doente ao responder ao questionário não se disperse por outra sintomatologia não associada à FM.

Após a análise dos resultados da validade de conteúdo, chegou-se à versão final do FIQ-P, e realizou-se um pré-teste, com o objectivo de verificar a clareza e simplicidade da linguagem e compreensão da mesma. Utilizou-se uma amostra de 14 doentes da Unidade de Fisioterapia – Adultos, a realizar tratamento em regime ambulatorio, na área de disfunções músculo-esqueléticas, no Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão.

A análise descritiva das características clínicas e sócio-demográficas dos 68 doentes (66 mulheres e 2 homens) mostra-se no Quadro I. A idade média dos doentes com fibromialgia foi de 48,63 anos

**Quadro I. Características clínicas e sócio-demográficas dos doentes com fibromialgia**

<b>Número de doentes</b>	<b>68</b>
Feminino/Masculino	66/2
Idade Média (anos)	48,63
Tempo médio de duração dos sintomas (anos)	11,34
<b>Estado civil %</b>	
Solteiro	8,8
Casado	75,0
Divorciado	11,8
Viúvo	2,9
<b>Situação laboral %</b>	
Empregado a tempo inteiro	42,6
Empregado em part-time	7,4
Desempregado	13,2
Reformado	17,6
Doméstico	14,7
<b>Escolaridade %</b>	
4º ano	29,4
7º ano	8,8
9º ano	13,2
12º ano	25,0
> 12º ano	22,1

(limites: 25 – 70) e o tempo médio de duração dos sintomas foi 11,34 anos (limites: 1 – 40).

A validade simultânea para verificar a correlação entre o FIQ-P e o HAQ-P, através do coeficiente de correlação de Spearman, obteve um valor de 0,531 ( $p = 0,001$ ). Verificou-se assim uma correlação estatisticamente significativa.

A consistência interna obteve um valor  $\alpha = 0,814$ , indicando um bom nível de homogeneidade.

## Discussão

Na adaptação para língua portuguesa do FIQ encontrou-se um elevado nível de consenso, sem necessidade de fazer grandes alterações. Algumas das adaptações culturais são semelhantes às verificadas noutros estudos do FIQ. A questão *Walk several blocks*, foi adaptada nas versões coreana<sup>8</sup>, francesa<sup>18</sup> e espanhola<sup>20</sup>; as questões: *Do yard work* e *Drive a car*, também foram adaptadas na versão coreana<sup>10</sup>.

Ao analisar o valor do  $\alpha$  de Cronbach, constatou-se que os 10 itens da escala FIQ-P, apresentam um valor considerado como um bom indicador e semelhante ao valor apresentado por outros estudos de adaptação e validação: *FIQ-T* (turca)<sup>16</sup>  $\alpha = 0,72$ ; *FIQ-G* (alemã)<sup>17</sup>  $\alpha = 0,92$ ; *FIQ-K* (coreana)<sup>10</sup>  $\alpha = 0,80$ ; *FIQ-I* (italiana)<sup>19</sup>  $\alpha = 0,90$ . Em relação à versão original<sup>13</sup> da escala em estudo, o valor de consistência interna não foi verificado pelos seus autores, não sendo, por isso, possível comparar o resultado obtido pelo nosso estudo.

Os valores totais obtidos no primeiro item do FIQ-P, foram correlacionados com os valores totais obtidos pelo HAQ-P. A correlação foi realizada entre o primeiro item (11 sub-itens) – capacidade funcional, e o total do HAQ-P, que avalia a incapacidade funcional dos doentes com artrite reumatóide, uma vez que os itens: fadiga, cansaço matinal, rigidez, ansiedade e depressão, não são correlacionáveis com o HAQ<sup>10</sup>. Ao analisar o valor do coeficiente de correlação obtido ( $r = 0,531$ ), pode-se dizer que se trata de uma correlação moderada mas estatisticamente significativa ( $p = 0,001$ ), indo de encontro aos resultados obtidos por outros autores<sup>10, 16, 17, 19</sup>.

Ao longo do desenvolvimento deste estudo, surgiram algumas limitações, que se enumeram: relativamente à validade externa, não se pode garantir a representatividade da população portuguesa, e em particular, da população masculina.

No entanto tentou-se minimizar esta limitação, ao eleger cinco delegações da MYOS, em áreas geográficas diferentes (Coimbra, Santarém, Setúbal, Lisboa e Porto), de forma a evitar o enviesamento do estudo. Relativamente à validade interna, poderão ser levantadas questões como a adequabilidade do instrumento padrão: Será que os membros do painel de peritos tiveram um funcionamento sólido (informação conferida e reflexão sobre a informação) e disponível? Será que a aplicação do instrumento terá sido adequada à amostra, para que os aspectos da validade interna tivessem o menor enviesamento possível dos dados?

## Conclusões

Os profissionais de saúde necessitam de instrumentos de medida válidos e fiáveis para comunicarem nos mesmos termos enquanto medem o estado de saúde, progressão clínica e resultados terapêuticos dos doentes com FM, para que se possam comparar os resultados de diferentes estudos<sup>10</sup>. A tradução de um instrumento de uma língua para outra pode apresentar problemas, especialmente se as culturas e as características sócio-económicas da população diferirem.

Como conclusão deste estudo, pode-se afirmar que o FIQ (Anexo 1), apresenta uma versão Portuguesa com validade de conteúdo, consistência interna e validade simultânea.

Com os resultados obtidos pela aplicação do instrumento FIQ-P, pensamos que a escala FIQ-P é um instrumento de medida que se encontra adaptado e validado para a realidade portuguesa, podendo ser utilizado pelos profissionais de saúde na sua prática clínica, para a avaliação de indivíduos com FM.

Com este estudo, o FIQ-P fica disponível para ser utilizado pelos diferentes profissionais de saúde que lidam no seu dia a dia com doentes com FM, facilitando a aquisição do perfil individual de cada doente, definindo qual o seu estado de saúde e capacidade funcional, permitindo planear a estratégia de intervenção adequada a cada um.

Para estudos futuros sugere-se: avaliar a sensibilidade do FIQ-P; avaliar a implementação de um programa de intervenção nestes doentes; verificar a correlação dos itens do FIQ-P, não verificados neste estudo, com instrumentos de medida específicos e já validados para a realidade portuguesa, como por exemplo o MOS SF-36 e o AIMS2; e a re-

aplicação deste estudo em doentes com FM provenientes de outros contextos.

Com este estudo, procurou-se dar uma resposta a uma necessidade sentida na prática clínica dos profissionais de saúde, na área das disfunções músculo-esqueléticas, facultando a estes profissionais um instrumento caracterizado metodologicamente.

## Agradecimentos

Agradece-se a colaboração de todos os elementos que constituíram o painel de peritos, para a verificação da validade de conteúdo: Prof. Dr. Jaime C. Branco, Prof. Dr. Manuel João Quartilho, Dr.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Manuela M. Costa, Dr.<sup>a</sup> Ana Cristina S. Albuquerque, Mestre Miguel Lóio, Ft. Ana M.<sup>a</sup> Santos, Ft. Fernando Carrega e T. O. Rui Pedro Alexandre.

E à Associação Nacional de Luta contra a Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crónica – MYOS pela sua colaboração.

## Referências

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160-172.
2. Cedrashi C, Desmeules J, Rapiti E, et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self-management. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 290-296.
3. Branco J. Fibromialgia. In: Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral (Eds.), *Regras de ouro em Reumatologia.* Lisboa: Pfizer, 2004: 39-48.
4. Association of Rheumatology Health Professionals. The role of interdisciplinary team in the management of rheumatic disease. 2002. <http://www.rheumatology.org/arhp/briefing/team.html>. Acedido em 29-08-2003.
5. Associação Portuguesa de Fisioterapeutas. *Fisioterapia - Padrões de Prática (2ª Ed.)*. Lisboa; 2003: 15-17.
6. Abraham VJ, Remensone EI, Shapira IT, et al. What is the Fibromyalgia Syndrome and Why is it important. *American College of Rheumatology.* 1998; 1: 7-18. <http://www.rheumatology.org/publications/primarycare/number1/toc.asp>. Acedido em 12-07-2004.
7. Beck A, Breth G, Ellis J, Hays R, Miller C, Reaven N. Multidisciplinary group intervention for Fibromyalgia: A study of psychiatric symptom and functional disability outcomes. *The Permanent Journal* 2002; 6. <http://www.kaiserpermanente.org/medicine/perjournal/sum00pj/fibro.html>. Acedido em 08-10-2003.
8. Branco J. Fibromialgia: modelo humano de dor, fadiga e incapacidade crónicas. Lisboa: Dissertação de Doutoramento em Medicina apresentada à Facul-

- dade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; 1997: 47.
9. Quartilho MJ. Fibromialgia e Somatização. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra; 1999: 93-97.
  10. Kim Y, Lee S, Park K. Validation of a Korean version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Korean Med Sci.* 2002; 17: 220-224.
  11. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2003; 1: 20. [www.hqlo.com/content/1/1/20](http://www.hqlo.com/content/1/1/20). Acedido em 03-11-2003.
  12. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003; 30: 167-178.
  13. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and Validation. *J Rheumatol.* 1991; 18: 728-733.
  14. Burckhardt CS. The Fibromyalgia Impact Questionnaire - An Historical and Methodological Primer. [www.myalgia.com/FIQ/FIQ\\_burckhardt.htm](http://www.myalgia.com/FIQ/FIQ_burckhardt.htm). Acedido em 07-08-2004.
  15. Hedin PJ, Hamne M, Burckhardt CS, Engstrom-Laurant A. The Fibromyalgia Questionnaire, a Swedish Translation of a new tool for evaluation of the fibromyalgia patient. *Scand J Rheumatol.* 1995; 24: 61-63.
  16. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology Int.* 2000;20:9-12.
  17. Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol.* 2000; 27: 1984-1988.
  18. Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: Validation of the QIE; the french version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1054-1059.
  19. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Fiorini T, et al. Validation of an Italian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-I). *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 459-464.
  20. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernández-Ballart J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reumatol.* 2004; 31 (9): 507-513.
  21. Santos RA, Reis P, Rebelo L, Dias FC, Rosa CM, Viana de Queiroz M. "Health Assessment Questionnaire" (versão curta): Adaptação para língua portuguesa e estudo da sua aplicabilidade. *Acta Reumatológica Portuguesa.* 1996; 76: 15-20.

**Endereço para correspondência**

Maria da Lapa Rosado  
 Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão.  
 Unidade de Fisioterapia  
 2649-506 Alcabideche  
 Tel.: 214608300 (ext. 228)  
 E-mail: maria.rosado.4@netvisao.pt

## ANEXO 1

### Versão portuguesa do FIQ (FIQ-P).

NOME \_\_\_\_\_  
 DATA \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (VERSÃO PORTUGUESA) – FIQ-P

**INSTRUÇÕES:** Nas perguntas 1 a 11 por favor faça um círculo no número que, em relação à **última semana**, melhor descreve a maneira como, **em geral**, foi capaz de executar as tarefas indicadas. Se habitualmente não faz uma dessas tarefas risque essa pergunta.

	Sempre	Quase Sempre	Quase nunca	Nunca
<b>Foi capaz de:</b>				
1. Ir às compras?	0	1	2	3
2. Tratar da roupa na máquina de lavar / secar?	0	1	2	3
3. Cozinhar?	0	1	2	3
4. Lavar louça à mão?	0	1	2	3

	Sempre	Quase Sempre	Quase nunca	Nunca				
5. Aspirar a casa?	0	1	2	3				
6. Fazer as camas?	0	1	2	3				
7. Andar vários quarteirões (200 a 500 metros)?	0	1	2	3				
8. Visitar a família ou os amigos?	0	1	2	3				
9. Tratar das plantas ou praticar o seu passatempo?	0	1	2	3				
10. Se deslocar, no seu próprio carro ou em transportes públicos?	0	1	2	3				
11. Subir as escadas?	0	1	2	3				
12. Na última semana, em quantos dias se sentiu bem?	0	1	2	3	4	5	6	7
13. Na última semana, quantos dias faltou ao trabalho e/ou não realizou as tarefas domésticas, devido à fibromialgia?	0	1	2	3	4	5	6	7

**INSTRUÇÕES:** Nas perguntas que se seguem, assinale um ponto na linha que melhor indica o modo como, **em geral**, se sentiu na **última semana**.

14. Nos dias que trabalhou, quanto é que a sua doença – Fibromialgia - interferiu no seu trabalho?

Trabalhei sem problemas      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Tive grande dificuldade no trabalho

15. Que intensidade teve a sua dor?

Não tive dor      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Tive dor muito intensa

16. Que cansaço sentiu?

Não senti cansaço      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Senti um cansaço enorme

17. Como se sentiu quando se levantava de manhã?

Acordei bem repousada      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Acordei muito cansada

18. Que rigidez sentiu?

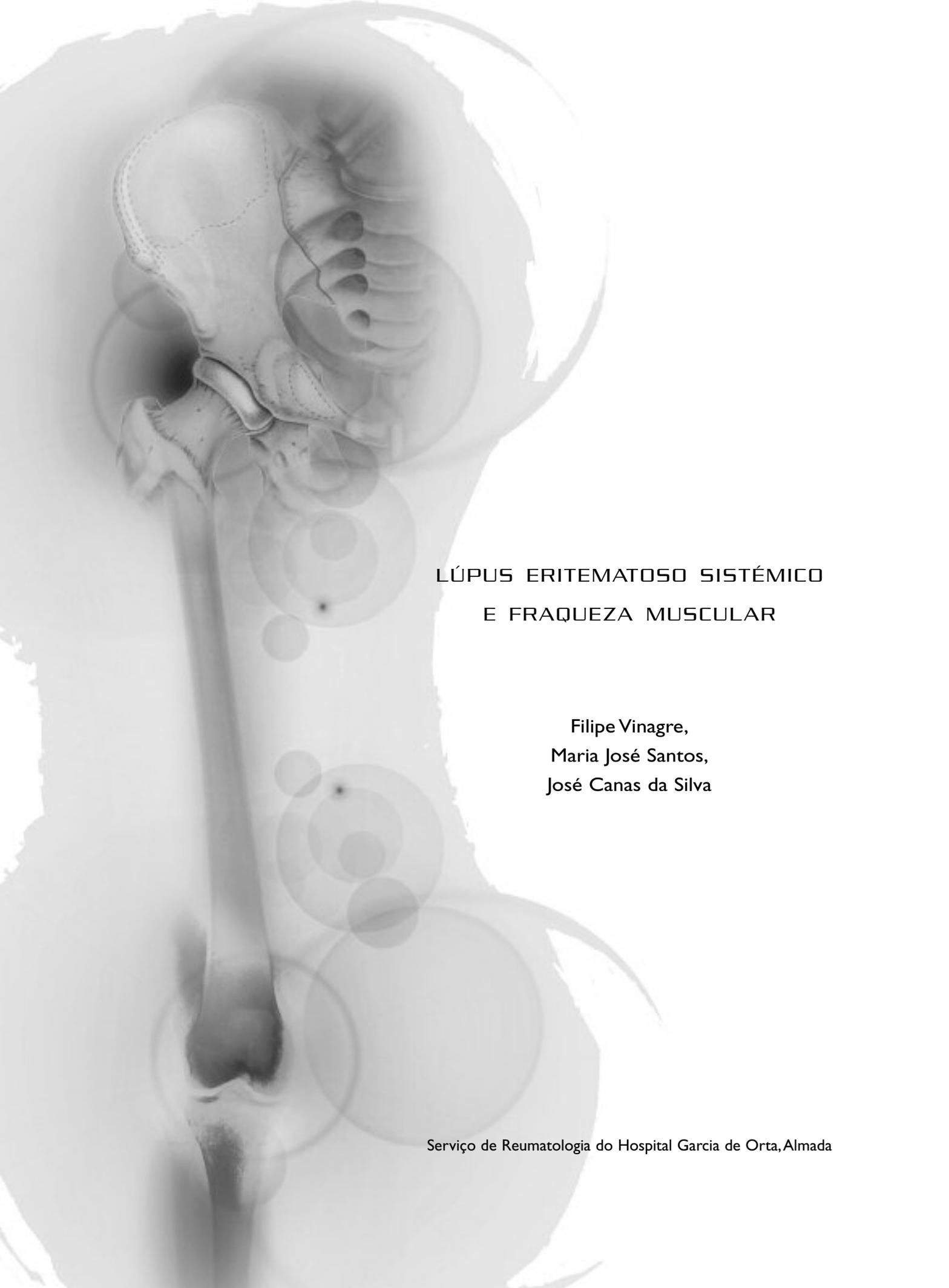
Não tive rigidez      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Senti muita rigidez

19. Sentiu-se nervosa ou ansiosa?

Não tive ansiedade      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Senti-me muito ansiosa

20. Sentiu-se triste ou deprimida?

Não me senti deprimida      • \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | •      Senti-me muito deprimida



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
E FRAQUEZA MUSCULAR

Filipe Vinagre,  
Maria José Santos,  
José Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

---

## RESUMO

---

Os autores descrevem o caso de uma jovem de 13 anos, com o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil, que desenvolve diminuição generalizada da força muscular. A investigação permitiu estabelecer o diagnóstico de Miastenia Gravis. Discutem-se as principais causas de diminuição da força muscular num doente com lúpus.

**Palavras Chave:** Lúpus Eritematoso Sistémico; Miastenia Gravis; Miopatia; Antipalúdicos.

---

---

## ABSTRACT

---

We report a case of a 13-year old young girl, with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and recent onset of muscle weakness. Investigations lead to the diagnosis of Myasthenia Gravis. The most important causes of muscle weakness in lupus patients are discussed.

**Key Words:** Systemic Lupus Erythematosus; Myasthenia Gravis; Myopathy; Antimalarials.

---

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E FRAQUEZA MUSCULAR

Filipe Vinagre\*, Maria José Santos\*\*, José Canas da Silva\*\*\*

### Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica, cuja prevalência é de cerca de 5 casos por cada 10.000 indivíduos<sup>1</sup>. O LES juvenil representa 15 a 17% dos doentes, com um pico de incidência entre os 10 e os 14 anos. Tal como na idade adulta, existe uma predominância no sexo feminino<sup>2</sup>. Febre, fadiga, emagrecimento, *rash* malar e artrite constituem sintomas frequentes. A diminuição da força muscular pode ser um sintoma do LES, mas também pode surgir como complicação da terapêutica ou como manifestação de doença associada.

### Caso Clínico

NSG, sexo feminino, caucásica, 12 anos e 6 meses, estudante do 7º ano de escolaridade, praticante de ciclismo federado, sem antecedentes médicos relevantes, é referenciada à consulta de Reumatologia Pediátrica em Novembro de 2003 por artralguas das articulações metatarsofalângicas, joelhos e pequenas articulações das mãos, de ritmo inflamatório com cerca de 3 semanas de evolução. Estas queixas eram acompanhadas de rigidez matinal e cianose dos dedos das mãos desencadeada pela exposição ao frio.

Objectivamente tinha um bom estado geral, estava apirética, normotensa e normocárdica. Apresentava um *rash* eritematoso da face atingindo a região malar e dorso do nariz, acrocianose dos dedos das mãos e artrite da 5ª interfalângica proximal da mão esquerda e da 3ª e 5ª metatarso-falângica bilateralmente. A palpação abdominal evidenciou ligeira hepatomegália indolor, com bordo hepático rombo, 2 cm abaixo do rebordo costal direito.

Dos exames complementares de diagnóstico solicitados salienta-se: Hemograma com discreta linfopenia ( $1484 \times 10^9/L$ ); VS – 31 mm/h; AST – 60 UI/L; ALT – 88 UI/L;  $\gamma$ -GT – 38 UI/L; função renal e sedimento urinário sem alterações; aumento da alfa-1 e gamaglobulina; ANA – 1/2560; anti-dsDNA – 102 (VR - <10 UI/ml); anti SSA – positivo e diminuição das fracções C3 e C4 do complemento. A ecografia hepato-bilio-pancreática, a radiografia de tórax e o ecocardiograma transtorácico eram normais.

Foi estabelecido o diagnóstico de LES e a doente medicada com hidroxiquina 200 mg/dia, deflazacort 15 mg/dia, naproxeno e aconselhada protecção solar.

Na consulta seguinte apresentava-se assintomática, com normalização dos valores das transaminases e das fracções do complemento, tendo iniciado redução do deflazacort até à dose de manutenção de 3 mg/dia. Manteve-se assintomática e sem evidência clínico-laboratorial de actividade lúpica durante 15 meses.

Em Março de 2005 recorre à consulta por fadiga, episódios de diplopia e dificuldade na mastigação de carácter flutuante, com cerca de 2 semanas de evolução, de agravamento progressivo e que condicionava limitação funcional, particularmente da actividade desportiva. A observação revelou ptose palpebral bilateral com diminuição da força de encerramento palpebral, diplopia e dificuldade no olhar vertical, força muscular grau IV, massas musculares indolores à palpação, reflexos osteo-tendinosos vivos e simétricos e ausência de alterações da sensibilidade.

Face a este quadro inicia-se investigação etiológica da fraqueza muscular. O hemograma completo, fracções do complemento, ionograma, calcémia, fosfatémia, magnesiémia, função tiroideia e enzimas musculares apresentavam valores dentro da normalidade. Realizou electromiograma que revelou padrão de contracção decremental com a estimulação repetida, compatível com Miastenia Gravis (MG). Foram então requisitados anticorpos anti receptores da acetilcolina que apresentavam

\* Interno do Internato Complementar de Reumatologia

\*\* Assistente Graduada de Reumatologia

\*\*\* Chefe de Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada



**Figura 1.** Ligeira densificação em topografia da loca tímica, aspectos relacionados com resquícios da glândula; ausência de formações ganglionares mediastínicas de significado patológico (TAC torácica).

um título de 26,36 mmol/l (VR <0,15mmol/l) e tomografia axial computadorizada (TAC) torácica que mostrou ligeira densificação tecidual na loca mediastínica, provavelmente relacionada com resquícios do timo (Figura 1).

Com base nestes resultados é efectuado o diagnóstico de Miastenia Gravis e medica-se com piridostigmina em doses crescentes até 60 mg 6/6h.

Na consulta seguinte a doente apresentava-se sem diplopia, ptose palpebral ou dificuldade na mastigação, com força muscular grau V em repouso e grau IV após esforço repetido, mas com humor depressivo, referindo queixas flutuantes, pelo que foram discutidas com a doente e família outras possibilidades terapêuticas, nomeadamente a timectomia, a que esta aceita submeter-se em Julho de 2005. O exame histológico da peça operatória revelou hiperplasia folicular do timo.

Na avaliação após a cirurgia apresentava-se melhorada, mantendo alguma limitação na actividade desportiva. Associou-se azatioprina na dose de 2 mg/kg/dia e foi possível reduzir a dose de piridostigmina para 30 mg 3 a 4 vezes por dia.

## Discussão

Existem diversas causas de diminuição da força muscular nos doentes com LES. As mais frequentes estão relacionadas com a doença de base ou com o seu tratamento. Contudo, estes doentes podem apresentar fraqueza muscular causada por outra doença neuro-muscular associada. A miosite lúpica ocorre em 5 a 11% dos doentes e manifesta-se por mialgias, diminuição da força muscular proximal e elevação das enzimas musculares. Os achados electromiográficos são semelhantes aos encontrados nas miopatias inflamatórias idiopáticas e a biópsia muscular pode ser normal ou

apresentar inflamação intersticial, necrose e degeneração das fibras musculares<sup>3</sup>. O electromiograma e a biópsia muscular podem ser necessários para diferenciação da miopatia iatrogénica induzida pelos anti-palúdicos de síntese (APS) ou pelos corticóides, fármacos frequentemente prescritos no LES. Os efeitos adversos dos APS, ainda que raros, incluem alterações neurológicas (síndrome miasténico, sintomas extra-piramidais, polineuropatia periférica sensitivo-motora) e musculares (miopatia vacuolar)<sup>4</sup>. Algumas vezes este efeito neuro-muscular manifesta-se por miopatia semelhante à MG. A regressão das queixas após a interrupção do fármaco e um teste com anticolinérgicos (teste de Tensilon) negativo são achados típicos. Em última análise o diagnóstico pode ser feito por biópsia muscular, que evidencia uma miopatia vacuolar em microscopia óptica, mas é em microscopia electrónica que se observam as alterações características como os corpos mielóides e curvilíneos no interior das fibras musculares. Casado *et al* num estudo prospectivo com 119 doentes medicados com cloroquina e hidroxicloroquina, estimaram a prevalência e a incidência da miopatia dos APS em 9,2% e 1,2% respectivamente<sup>5</sup>. Os corticóides também podem induzir um quadro miopático em 7 a 60% dos doentes, sendo este um efeito idiossincrático<sup>6</sup>. O tratamento de curta duração com doses elevadas de corticóides pode resultar numa miopatia aguda, o uso crónico pode induzir o padrão clássico miopático, com fraqueza muscular proximal, atrofia e mialgias. As enzimas musculares podem estar normais ou ligeiramente elevadas. O exame histológico apresenta alterações inespecíficas, comuns a outras miopatias, com variação das dimensões das fibras musculares, centralização do núcleo, ausência de infiltrado inflamatório e necrose ocasional. Este quadro é mais frequente com o uso de corticóides fluorinados (dexametasona, betametasona, triamcinolona), no entanto foram descritos casos com a prednisolona e a hidrocortisona<sup>6</sup>. O tratamento consiste na descontinuação do fármaco, mas a recuperação pode levar semanas a meses.

A disfunção tiroideia e as alterações iónicas, particularmente do cálcio e do potássio podem causar uma síndrome miopática com fraqueza muscular proximal e câibras, reversível com a correcção iónica ou normalização hormonal.

Nesta doente foi também considerada, ainda que menos provável, a hipótese de miopatia metabólica. As miopatias primárias constituem um

grupo heterogéneo de doenças metabólicas raras, causadas por defeitos enzimáticos congénitos, que se manifestam por disfunção muscular. Classicamente, dividem-se em doenças do armazenamento do glicogénio, do metabolismo lipídico, das purinas e doenças mitocondriais. A forma de apresentação clínica mais frequente inclui intolerância ao esforço, câibras e mioglobínúria. Algumas miopatias metabólicas primárias podem causar fraqueza muscular proximal progressiva semelhante à polimiosite ou um quadro de *limb girdle muscular dystrophy*. Em algumas destas entidades as enzimas musculares podem estar elevadas. O diagnóstico depende da suspeição clínica e da demonstração do defeito enzimático específico através de testes bioquímicos<sup>7</sup>.

A MG é uma doença auto-imune adquirida, provocada pela diminuição do número de receptores da acetilcolina na placa neuromuscular mediada por auto-anticorpos contra a subunidade alfa do receptor nicotínico da acetilcolina. Caracteriza-se por fraqueza e fatigabilidade dos músculos esqueléticos ao esforço<sup>8</sup>. Ocorre uma vez em cada 10.000 indivíduos. O início na infância e adolescência é pouco frequente, correspondendo a 10-20% dos doentes com MG, sendo mais frequente no sexo feminino com um rácio de 1,8:1<sup>9</sup>. Cerca de 10% dos doentes com MG sofrem de outra doença auto-imune. A associação mais comum é com tiroidite auto-imune, seguida das doenças do tecido conjuntivo (DTC), nomeadamente a Artrite Reumatóide, LES, Polimiosite, Síndrome de Sjögren e Esclerodermia<sup>8</sup>. A prevalência de LES em doentes com MG varia entre 2,2 e 8,3%, sendo que a prevalência de MG em doentes com LES não é conhecida. A forma de apresentação clínica destas doenças em associação não difere das formas isoladas, embora a MG tenha tendência a ser mais grave quando associada ao LES<sup>1</sup>.

A coexistência de LES e MG em idade juvenil é excepcional. Na maior parte dos casos descritos o diagnóstico de LES é posterior à timectomia realizada para o controle da MG, o que levanta hipóteses sobre o papel protector do timo na génese da auto-imunidade em indivíduos geneticamente susceptíveis<sup>8,10</sup>.

A terapêutica deve ser feita de forma progressiva. A opção inicial são os inibidores da acetilcolinesterase que controlam os sintomas, mas não impedem a evolução da doença, nem a depleção dos receptores da acetilcolina. Em caso de falência ou resposta inadequada, a imunossupressão é

o passo seguinte. Corticóides, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina são eficazes na MG. Mais recentemente o micofenolato mofetil mostrou ser seguro e bem tolerado, com uma taxa de resposta sobreponível à azatioprina<sup>11</sup>. A timectomia é aceite de forma consensual como parte do tratamento, estando indicada em todos os doentes de idade inferior a 55 anos e com MG generalizada, independentemente da presença de timoma, podendo induzir remissão em 35% e melhoria em 60%<sup>8</sup>. A resposta à timectomia surge geralmente nos dois anos seguintes à cirurgia, ainda que o benefício máximo possa demorar mais tempo a ocorrer<sup>11,12</sup>. Os factores associados a maior taxa de resposta são o curto intervalo desde o início dos sintomas até à cirurgia, a idade jovem e a ausência de timoma<sup>12</sup>. Nos doentes com DTC a taxa de resposta à timectomia (melhoria ou remissão) é de cerca de 50%, isto é, inferior ao que sucede na MG isolada<sup>8</sup>.

## Conclusão

Após avaliação clínica e laboratorial apenas a miopatia dos APS e a MG permaneceram como diagnósticos prováveis nesta doente. A ausência de melhoria clínica após interrupção da hidroxiquina, os achados electromiográficos e a positividade serológica para os anticorpos contra o receptor da acetilcolina, bem como a resposta clínica aos anticolinesterásicos, favoreceram o diagnóstico de MG. A associação destas duas doenças autoimunes em crianças é rara. Apesar da resposta à timectomia ser inferior nos doentes com MG associada a DTC, tendo em consideração que pode ser curativa, deve ser considerada como parte do tratamento nas formas generalizadas.

## Referências:

1. Carvalho MF, Abrahão TC, Assaf M. Lupus eritematoso sistémico associado a miastenia gravis. Arq Neuropsiquiatr 1998; 56:137-140.
2. Faller G, Thomson PD, Kala UK, Hahn D. Demographics and presenting clinical features of childhood systemic lupus erythematosus. S Afr Med J. 2005;95:424-427.
3. Di Cesare PE, Valle CJ, Zuckerman JD. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG. Systemic Lupus Erythematosus. San Diego: Elsevier; 2004:1037-1063.
4. Becerra-Cuñat JL, Coll-Cantí J, Gelpí-Mantius E et al. Miopatia y neuropatía inducida por cloroquina: tetraparesia progresiva con arreflexia que simula

- polirradiculopatia - Rev Neurol 2003; 36: 523-526.
5. Casado E, Gratacos J, Tolosa C et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. Ann Rheum Dis 2006;65:385-390.
  6. Owczarek J, Jasńska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. Pharmacological Rep 2005; 57: 23-34.
  7. Katirgi B, Sabry M. Metabolic myopathies. www.emedicine.com/neuro/topic 672htm 2003
  8. Zenteno JF, Troche JM, Alvarado AM, Ramos GG, Estañol B, Boada FV. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases - Effects of thymectomy in six cases. Neurología 2003; 18: 54-58.
  9. Morita MP, Gabbai A, Oliveira AS, Penn AS. Myasthenia gravis in children. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 681-685.
  10. Park MJ, Kim YA, Lee SS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case Reports. J Korean Med Sci 2004; 19:134-136.
  11. Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. Lupus 2005; 14: 46-49.
  12. El-Medany Y, Hajjar W, Essa M, Al-Kattan K, Hariri Z, Ashour M. Predictors of outcome for myasthenia gravis after thymectomy. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2003; 11:323-327.

**Endereço para correspondência:**

Filipe Vinagre – Serviço de Reumatologia  
Av Prof. Torrado da Silva  
Hospital Garcia de Orta  
2805 - 267 Almada  
Tlm: 962783401  
E-mail: filipevinagre@netcabo.pt

---

## 12th APLAR Congress 2006

Malásia, Kuala Lumpur  
1-5 de Agosto de 2006

---

## 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

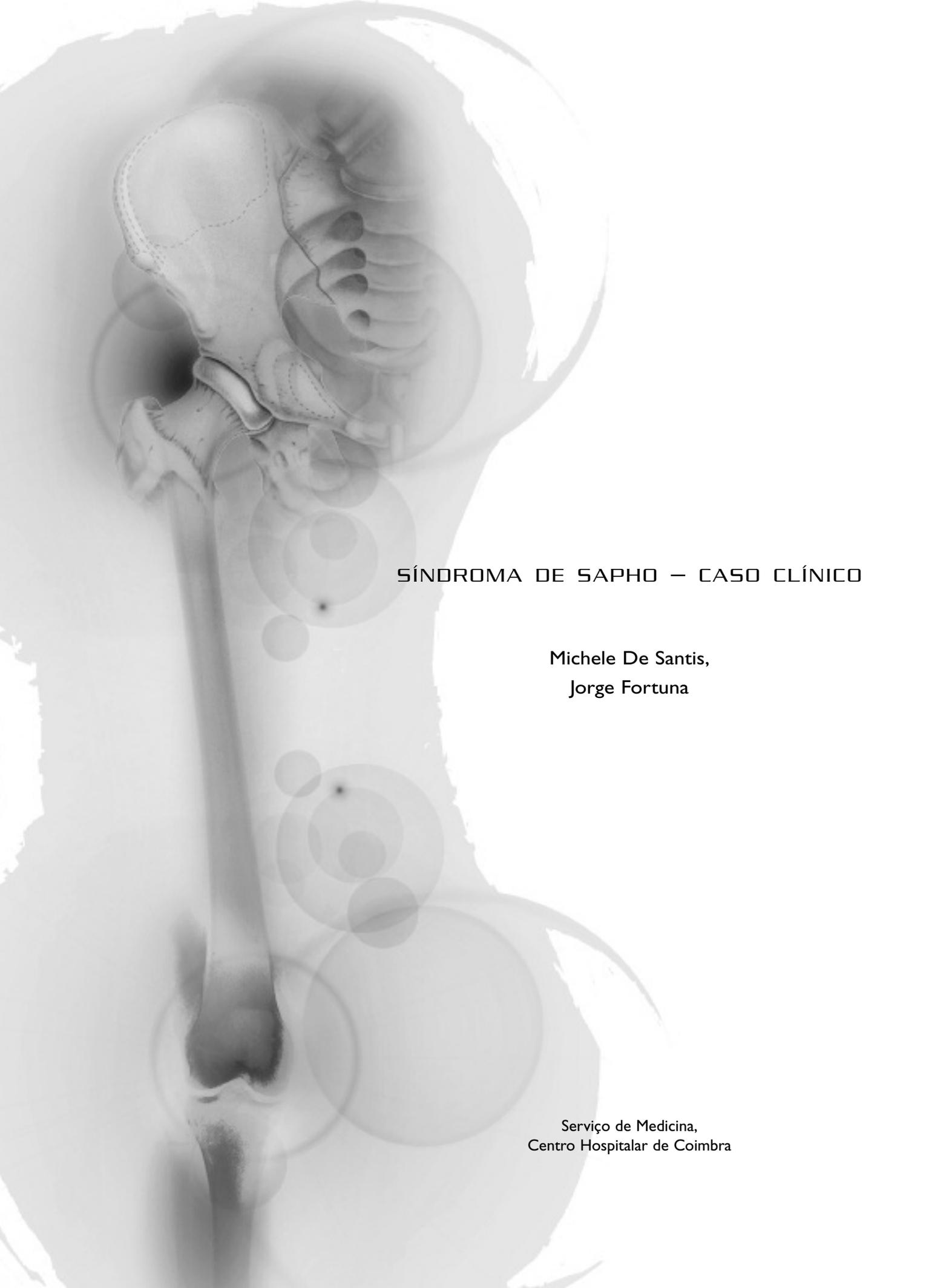
EUA, Philadelphia  
15-19 de Setembro de 2006

---

## 12th International Conference on Behcet's Disease

Portugal, Lisboa  
20-23 Setembro de 2006

**Limite de Envio de Resumos:**  
**1 de Julho de 2006**



SÍNDROMA DE SAPHO – CASO CLÍNICO

Michele De Santis,  
Jorge Fortuna

Serviço de Medicina,  
Centro Hospitalar de Coimbra

---

## RESUMO

---

A Síndrome de SAPHO (Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose, Osteite) descrita pela primeira vez na década de 80 por Chamot e Kahn, caracteriza-se pelo compromisso simultâneo cutâneo e ósseo, principalmente da grelha costal e da parede anterior do tórax (*Skin-Bone Disease*). As manifestações clínicas diferem consoante a idade de início e a resposta ao tratamento é variável. Considera-se uma patologia rara, apesar de não se conhecer a sua real prevalência, que afecta ambos os sexos, em qualquer idade, mas sendo menos frequente no idoso. Neste artigo apresentamos um caso de Síndrome de SAPHO e procedemos à revisão dos aspectos mais relevantes da literatura.

**Palavras Chave:** Síndrome de SAPHO; *Skin-Bone Disease*; Osteomielite Multifocal Crónica Recorrente; Espondilartrite Hiperostótica Pústulo-Psoríatica.

---

---

## ABSTRACT

---

SAPHO Syndrome (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) was first described in the 80s by Chamot and Kahn. This disease affects both skin and bones, mainly in the costal area and anterior chest wall (*Skin-Bone Disease*). Clinical symptoms vary according to the age of onset and response to the treatment is uncertain. This is considered a rare disease, although its real prevalence is not known. SAPHO syndrome may occur in any age and both sexes are equally affected. In this article, we present a case of SAPHO Syndrome and review the most relevant aspects of the literature.

**Keywords:** SAPHO Syndrome; Skin-Bone Disease; Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; Pustulo-Psoriatic Hyperostotic Spondylarthritis.

---

## SÍNDROMA DE SAPHO – CASO CLÍNICO

Michele De Santis\*, Jorge Fortuna\*\*

**Introdução**

Em 1984 Chamot e Kahn utilizaram a designação de Síndrome de SAPHO para agrupar uma série de patologias pouco frequentes e de etiologia desconhecida que tinham como achado comum o envolvimento ósseo, principalmente da grelha costal e da parede anterior do tórax, associado a comprometimento cutâneo (SKIBO=*Skin Bone Disease*)<sup>1,2,3,4</sup>.

As iniciais do acrónimo SAPHO representam cada uma das características da Síndrome: **S**inovite, **A**cne, **P**ustulose, **H**iperostose, **O**steite.

As manifestações clínicas da Síndrome são variáveis consoante a idade de aparecimento, mas uma das características principais é a dor a nível da região torácica anterior. O curso da doença é crónico evoluindo geralmente por períodos de recrudescência e remissão com intervalos variáveis. O diagnóstico é essencialmente clínico, como estipulado por Kahn<sup>3,4,5</sup>, complementado por alguns exames imagiológicos. O diagnóstico é mais fácil quando estão presentes as lesões cutâneas e articulares, sendo mais difícil nas formas incompletas (somente com envolvimento articular ou cutâneo) ou nas formas não completamente desenvolvidas, visto que o compromisso pode não ser simultâneo. O tratamento é empírico e tem que ser adaptado ao doente e à forma clínica de apresentação. Administram-se anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e corticóides como tratamento sintomático. O seguimento do doente com SAPHO necessita de cooperação interdisciplinar<sup>3</sup>.

**Caso Clínico**

Doente do sexo masculino, 49 anos, raça caucasiana, trabalhador numa empresa de produtos de higiene, sem antecedentes pessoais ou familiares sig-

nificativos, que recorre ao Serviço de Urgência com um quadro com cerca de 4 anos de evolução caracterizado por lesões pustulosas palmo-plantares e dor a nível da região esterno-costoclavicular esquerda. O doente referia períodos de remissão e fases de recrudescência tendo no máximo duas crises por mês. Referia ainda lombalgia de ritmo inflamatório e desconforto a nível da cintura escapular e pélvica. Negava febre ou emagrecimento em qualquer altura da evolução das queixas. Durante estes 4 anos tinha recorrido várias vezes ao médico assistente tendo sido referenciado a vários dermatologistas. Medicado com uma grande variedade de fármacos (nomeadamente corticóides tópicos e sistémicos), nunca apresentou melhoria das queixas. À exploração apresentava lesões em placas descamativas no interior das quais se observavam pústulas a nível palmo-plantar (Figura 1 e 2). Na parede anterior do tórax apresentava tumefacção dolorosa aproximadamente a nível do terço médio da clavícula esquerda. Ao exame do aparelho locomotor apresentava limitação da abdução dos membros superiores (90° à direita e 120° à esquerda), diminuição da expansão torácica e teste de Schöber 12/15 cm.

Os exames de laboratório (integrando os realizados no internamento e os recolhidos nos anos anteriores) revelaram uma velocidade de sedimentação (VS) ligeiramente elevada (10-40 mm/h), leucocitose moderada (10,5-12000/ $\mu$ L), uma proteína C reactiva (PCR) persistentemente negativa, HLA B27 negativo, HIV 1 e 2 negativos, VDRL negativo, serologias para Clamydia e Ureaplasma negativas. Nos exames de imagem solicitados encontraram-se os seguintes achados: radiografias - sacroileíte à esquerda; cintigrafia - aumento da captação a nível do tórax, sacroilíaca esquerda, mãos e joelhos (figura 3, 4 e 5).

Face aos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos fez-se o diagnóstico de Síndrome de SAPHO. O doente iniciou tratamento com Metotrexato 7,5 mg/semana e programa de fisioterapia, apresentando melhoria significativa, objectivada por desaparecimento das lesões palmo-plantares,

\*\*Interno de Pneumologia do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra

\*\*Assistente Graduado Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra



**Figura 1.** Lesões pustulosas a nível da mão esquerda



**Figura 2.** Lesões pustulosas a nível do pé direito

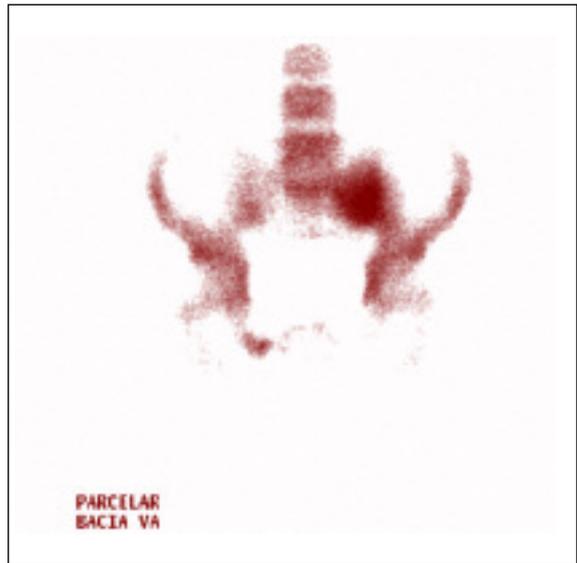
diminuição acentuada da dor e tumefacção costoclavicular e ausência de limitação à mobilidade dos membros superiores.

## Discussão

O acrónimo SAPHO (Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose, Osteíte) foi proposto em 1987 por reumatologistas franceses<sup>1</sup> para descrever a associação entre patologias osteoarticulares e várias alterações dermatológicas com características clínicas, radiológicas e histológicas peculiares que previamente tinham sido descritas sob múltiplas denominações<sup>2</sup>. O envolvimento das estruturas osteoarticulares da parede torácica anterior é o que define fundamentalmente o SAPHO, tendo como característica principal tumefacção e dor a nível das articulações esterno-costoclaviculares, mas a expressão clínica da síndrome pode variar grandemente<sup>3,4,6</sup>, podendo haver também compromisso das articulações sacroilíacas (em 13-52% dos casos, unilateral e associado a hiperostose<sup>5,7,8,9,10</sup>), da coluna cervical e dorsal (com espondilodiscite assépti-



**Figura 3.** Aumento da captação a nível de ambas as mãos na cintigrafia.



**Figura 4.** Aumento da captação a nível da articulação sacroilíaca esquerda

ca, osteoesclerose dos corpos vertebrais, formação de sindesmófitos no ligamento anterior<sup>9,10</sup>), dos ossos longos (porção distal do fémur e proximal da tíbia<sup>10</sup>) e da mandíbula<sup>10,11</sup>. A artrite periférica tem sido reportada em mais de 36% dos casos<sup>10</sup>. As manifestações cutâneas associadas ao SAPHO são a pustulose palmo-plantar e o acne nas formas conglobata ou *fulminans*. O aparecimento das lesões ósseas e cutâneas pode ser simultâneo, como no caso do nosso doente, mas na maioria dos casos existe um tempo de latência que pode chegar aos 20 anos<sup>3,12</sup>. Outras possíveis manifestações ou complicações são a síndrome do desfiladeiro torácico, a trombose da veia subclávia e o síndrome da veia cava superior por envolvimento dos tecidos moles imediatamente adjacentes aos ossos e articulações



**Figura 5.** Imagem em «cabeça de touro» devida à captação aumentada de ambas as articulações esternocostoclaviculares.

acometidas<sup>7,10,13</sup>. Como estipulado por Kahn, 3 critérios diagnósticos caracterizam a Síndrome de SAPHO:

- 1) Osteíte multifocal com ou sem manifestações cutâneas;
  - 2) Artrite aguda ou crónica estéril associada a pústulas ou psoríase palmoplantar, acne ou hidradenite;
  - 3) Osteíte estéril na presença de uma das manifestações cutâneas referidas anteriormente
- Qualquer uma das 3 apresentações é suficiente para o diagnóstico<sup>3,4,5</sup>.

De acordo com estes critérios, desde 1986 foram descobertas e documentadas pelo menos duas formas independentes da Síndrome de SAPHO:

- 1) Osteomielite Multifocal Crónica Recorrente (CRMO) do adulto, com ou sem manifestações cutâneas, que responde ao 1º critério diagnóstico mencionado por Kahn;
- 2) Espondilartrite hiperostótica pústulo-psoriática (PPHS) que combina sintomas dos 2º e 3º critérios diagnósticos<sup>3</sup>.

A PPHS constitui a forma clínica de apresentação da Síndrome de SAPHO no nosso doente, uma espondilartropatia seronegativa da idade adulta constituída pela tríade:

1. Hiperostose esterno-costoclavicular com fibroosteite costo-clavicular e periosteite ossificante dolorosa, frequentemente unilateral e complicada por estenose da veia subclávia;

2. Espondiloartropatia «produtiva» (com formação de sindesmófitos ou parasindesmófitos);
3. Pustulose palmo-plantar.

Pode ainda ser associada a artrite e sacroileíte<sup>3</sup>.

As restantes entidades da Síndrome de SAPHO são constituídas por formas incompletas da CRMO e PPHS.

Não existem muitos dados epidemiológicos disponíveis, mas trata-se de uma doença da criança (sobretudo na forma de CRMO) e do adulto (principalmente na forma de PPHS) com igual distribuição por sexo, rara no idoso.

A etiologia é desconhecida, mas, dada a variedade dos quadros clínicos, não pode ser explicada por um único factor. Pensa-se que um agente patogénico de baixa virulência, como o *Propionibacterium acnes* isolado em algumas amostras de biópsias ósseas, possa desencadear uma resposta inflamatória que leve ao aparecimento das alterações osteoarticulares típicas da síndrome<sup>3,10</sup>. Por outro lado, a explicação genética é insuficiente, estando o HLA B27 presente em apenas 13-30% dos casos<sup>3,10</sup>.

O diagnóstico, fundamentado em dados clínicos como referido anteriormente, pode ser confirmado por dados imagiológicos e histológicos, não existindo nenhum exame de laboratório específico para SAPHO. Os únicos achados laboratoriais, como no caso em questão, são VS discretamente elevada e leucocitose. As radiografias simples podem mostrar as lesões típicas de hiperostose e osteoesclerose, de acordo com o tempo de evolução, sobretudo a nível costo-clavicular, das sacroilíacas e da coluna lombar. Lesões osteolíticas e pagetóides podem-se evidenciar a nível dos ossos longos e mandíbula nas formas de CRMO. Mais específicos são a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM), respectivamente para definir a extensão do envolvimento, particularmente da parede anterior do tórax e determinar o grau de actividade da doença a nível do tórax, esqueleto axial e dos ossos longos<sup>10</sup>. A biópsia óssea é útil para revelar o infiltrado inflamatório, mas pode ser substituída pela realização duma cintigrafia que evidencia o típico aspecto em «cabeça de touro» por aumento da captação a nível da parede anterior do tórax e em outras localizações, mesmo assintomáticas, e que, no contexto clínico apropriado, é altamente sugestivo da Síndrome de SAPHO<sup>10,14</sup>.

Não existe terapêutica específica para a síndrome de SAPHO. Os AINES são indicados para o tra-

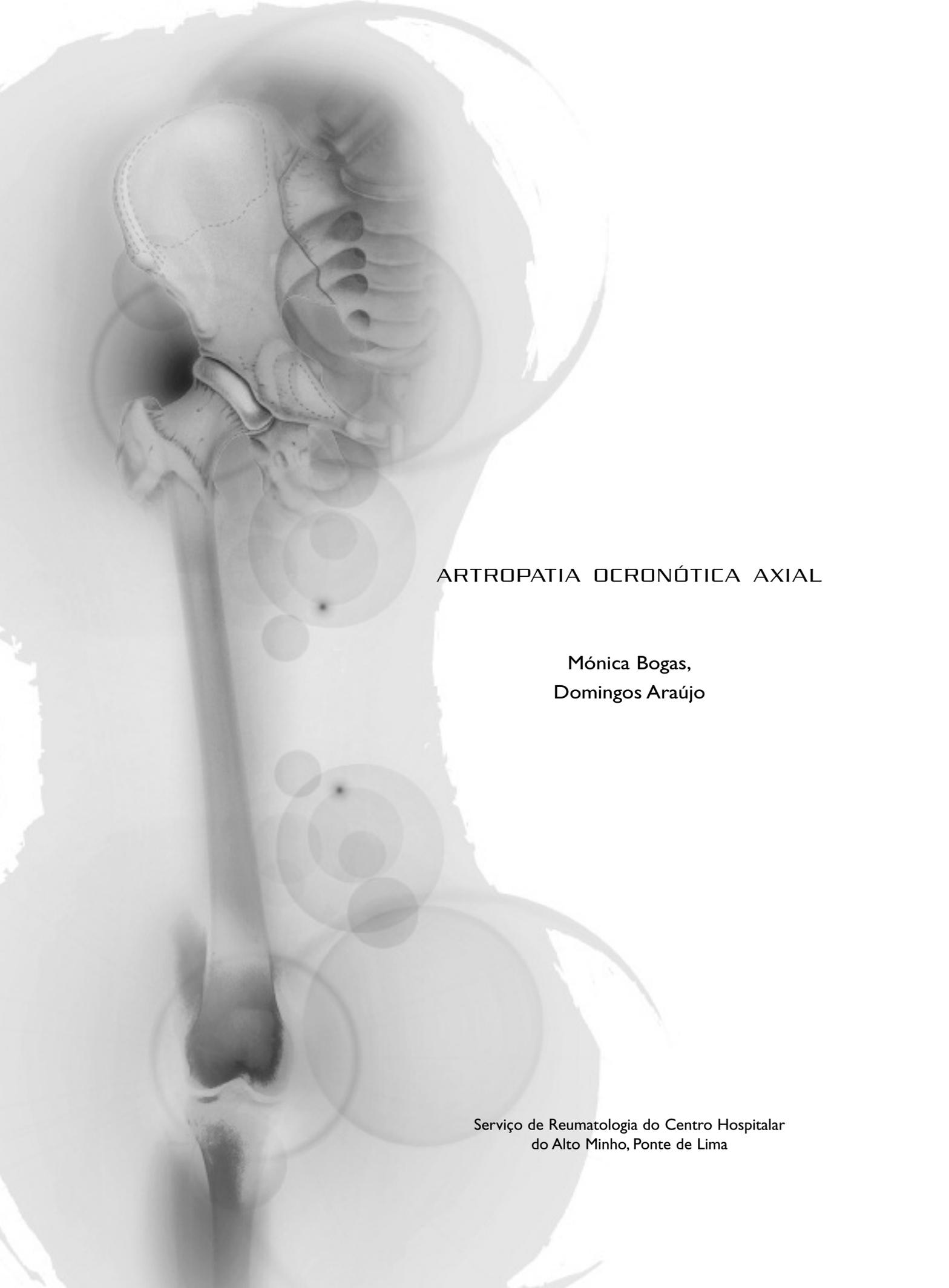
tamento sintomático da dor. A utilização de corticóides, metotrexato, sulfassalazina e ciclosporina tem sido considerada útil<sup>3,5,14,15</sup>. Existe também referência à utilização, com sucesso, de antagonistas do factor de necrose tumoral alfa<sup>3</sup>. A utilização de macrólidos, devido à sua acção antiinflamatória e imunomoduladora, foi também preconizada<sup>16</sup>. O uso de calcitonina e/ou bifosfonatos poderá estabilizar a massa óssea, impedindo os mecanismos de reabsorção e inflamação na base das lesões ósseas características da síndrome<sup>17,18</sup>. O seguimento dos doentes com Síndrome de SAPHO implica uma intervenção multidisciplinar. A cirurgia é necessária em casos raros e o tratamento das lesões cutâneas deve ser orientado por dermatologistas. Todos os doentes beneficiam de fisioterapia. O nosso doente apresentou uma resposta imediata e sustentada com o metotrexato em dose baixa, coadjuvado pela fisioterapia. Registou-se melhoria de toda a sintomatologia, inclusive das lesões cutâneas. O desafio principal será o *follow-up* do doente em termos de continuidade do tratamento e escolha de meios diagnósticos para avaliar a actividade da doença.

#### Referências:

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acné pustulose hyperostose osteíte (SAPHO). Resultats d'une enquête nationale, 85 observations. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987; 54(3):187-196.
2. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18(1): 225-246.
3. Scilling F. SAPHO syndrome. In Guilleuin L. Orphanet Encyclopedia. [s.l.]:[s.n.], 2004: 1-9. [Consultado 5 Set. 2005]. Disponível em [www: <URL:http://www.orpha.net/data/pathol/GB/UK-sapho.pdf>](http://www.orpha.net/data/pathol/GB/UK-sapho.pdf)
4. Kahn MF, Kahn MA. The SAPHO syndrome. Baillières Clin Rheumatol. 1994; 8(2):333-362.
5. Silva JA. Espondilartrites seronegativas. In Queiroz MV. Reumatologia. Vol 2. Lisboa: Lidel, 2002: 265-269.
6. Jurik AG, Helmig O, Graudal H. Skeletal disease, arthro-osteitis in adult patients with pustulosis palmoplantaris. Scand J Rheumatol 1988; 70(Suppl):3-15.
7. Canhão H. Manifestações músculo-esqueléticas de doenças não reumáticas. In Queiroz MV. Reumatologia. Vol 4. Lisboa: Lidel, 2002: 90-99.
8. Murgars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a follow-up study of 19 cases with special emphasis on entheses involvement. J Rheumatol 1995;22(11): 2135-2141.
9. Toussirot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. Ann Rheum Dis 1997; 56(1): 52-58.
10. Earwaker JW, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. Skeletal Radiol 2003; 32(6):311-327.
11. Sueti Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diagnostic points and possible origin of osteomyelitis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome: a radiographic study of 77 mandibular osteomyelitis cases. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(11): 1398-1403.
12. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions. J Rheumatol 1991; 18(7):1104-1108.
13. Van Holsbeeck M, Martel W, Dequeker J, et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthro-osteitis. Skeletal Radiol 1989;18(1):1-8.
14. Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroosteitis. Eur Radiol 1998;8(5): 807-812.
15. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. Semin Arthritis Rheum 1999; 29(3): 159-171.
16. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: An antiinflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a preliminary report. Z Rheumatol 2000;59 (5):352-353.
17. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidromate: an open-label study of 10 patients. Rheumatology 2004;43(5):658-661.
18. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. Arthritis Rheum 2004;50(9):2970-2973.

#### Endereço para correspondência:

Michele De Santis  
 Urb. Quinta das Lágrimas  
 Residências fase 2 lote 13 r/c B  
 3040-192 Coimbra  
 Tel: 239-440106  
 Tlm: 965 841 325  
 E-mail: ipericchio76@hotmail.com



## ARTROPATIA OCRONÓTICA AXIAL

Mónica Bogas,  
Domingos Araújo

Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar  
do Alto Minho, Ponte de Lima

## ARTROPATIA OCRONÓTICA AXIAL

Mónica Bogas\*, Domingos Araújo\*\*

Doente do sexo masculino, 63 anos, raça caucasiana, observado, em Outubro de 2005, por história de lombalgia intensa, de instalação recente, muito incapacitante, que teria surgido após esforço físico e que se agravava com todos os movimentos do tronco. Referia, desde longa data, episódios ocasionais, menos intensos, de raquialgia dorsal e lombar mecânicas. No exame osteoarticular constatava-se acentuada limitação da mobilidade em todos os planos e segmentos da coluna, predominantemente, dorsal e lombar, com um teste de Schöber de 10-12 cm. Não existiam sinais de mielo ou radiculopatia, nem outras alterações articulares relevantes. Ao exame geral não apresentava dados clínicos relevantes, excepto pigmentação bilateral cinzento-ocronótica das escleróticas (Figura 1). A radiologia mostrava calcificações discais múltiplas e estreitamento acentuado dos espaços intervertebrais nos segmentos dorsal e lombar (Figuras 2 e 3); sem alterações de relevo na bacia, joelhos, mãos e punhos. O estudo analítico não mostrou alterações no hemograma e na bioquímica (nomeadamente nos níveis séricos do cálcio e fósforo, na função renal e hepática e no exame sumário da urina).

O doseamento do ácido homogentísico na urina das 24 horas confirmou o diagnóstico de artropatia ocronótica.

A alcaptonúria é uma doença rara, autossómica recessiva, resultante da deficiência da enzima desoxigenase do ácido homogentísico- (HGD) interveniente na degradação da tirosina. Esta deficiência



**Figura 1.** Pigmentação ocronótica bilateral das escleróticas.

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

\*\*Chefe de serviço e Director do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

origina uma acumulação de ácido homogentísico (HGA) no plasma, acompanhado por uma eliminação excessiva na urina e deposição no tecido con-



**Figura 2 e 3.** Calcificações discais múltiplas, estreitamento do espaço intervertebral e osteofitose nas radiografias do raquis dorsal e lombar.

juntivo (ocronose). As características clínicas mais comuns resultam da deposição de pigmentos derivados do HGA na cartilagem e noutros tecidos conjuntivos (pele, escleróticas, pavilhões auriculares, válvulas cardíacas e cartilagem articular). O envolvimento das cartilagens articulares nas articulações axiais e periféricas, origina a artropatia ocrónica. Na artropatia ocrónica axial, mais rara que a periférica, a rigidez e a limitação progressiva da mobilidade da coluna lembram a da espondilite anquilosante. No entanto, os achados radiográficos, mostrando calcificações disciais, múltiplas e exuberantes, com estreitamento dos

espaços intervertebrais e osteofitose, são característicos.

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e radiológicas e no doseamento do ácido homogentísico na urina das 24 horas.

**Endereço para correspondência:**

Dr<sup>a</sup> Mónica Bogas  
Serviço de Reumatologia do Centro  
Hospitalar do Alto Minho  
Rua Conde de Bertiandos  
4900 Ponte de Lima  
E-mail: monica.bogas@sapo.pt

---

## CORRECÇÃO

1. No último número da Acta Reumatológica Portuguesa o artigo DOENÇA ÓSSEA DE PAGET DO CRÂNIO E FACE, ACTA REUM PORT 2006;31:97-9 foi publicado, por lapso, com a figura 4 seleccionada para visualização do parênquima cerebral e não do osso. A versão *online* tem a imagem correcta.
2. No último número da Acta Reumatológica Portuguesa o artigo VALORES DE REFERÊNCIA PARA UMA POPULAÇÃO URBANA PORTUGUESA DA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA POR ULTRASSONS DO CALCÂNEO, ACTA REUM PORT 2006;31:65-73 foi publicado, por lapso, com as figura 5 e 6 apresentando uma inversão na legenda: onde está homens deve ler-se mulheres e vice-versa. A versão *online* tem a legenda correcta.

---

**■ 12th APLAR Congress 2006**

**Local e Data:** Malásia, Kuala Lumpur. 1-5 de Agosto de 2006.

---

**■ 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research**

**Local e Data:** EUA, Philadelphia. 15-19 de Setembro de 2006.

---

**■ 12th International Conference on Behcet's Disease**

**Local e Data:** Portugal, Lisboa. 20-23 Setembro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:** 1 de Julho de 2006.

---

**■ 2nd European Course – Capillaroscopy and Rheumatic Diseases**

**Local e Data:** Itália, Génova. 22-24 Setembro de 2006.

---

**■ Reunião de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia,**

**Local e Data:** Portugal, Monfortinho. 6-8 de Outubro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:** 15 de Setembro de 2006.

---

**■ V Congresso Português de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas**

**Local e Data:** Portugal, Lisboa. 20-21 de Outubro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:** 15 de Setembro de 2006.

---

**■ 1st Mediterranean Workshop on Clinical Immunology**

**Local e Data:** Portugal, Évora. 26-29 de Outubro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:** 15 de Julho de 2006.

---

**■ ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting,**

**Local e Data:** EUA, Washington, D.C. 11-15 de Novembro de 2006.

**Pre-Conference Courses:** 10 e 11 de Novembro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:** 4 de Maio de 2006.

---

**■ 2007 EULAR Congress**

**Local e Data:** Espanha, Barcelona. 13-16 de Junho de 2007.

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Commitee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2005 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*) emitidos 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).

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

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

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

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

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

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

#### Instruções aos Autores

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

**Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para [jefonseca@netcabo.pt](mailto:jefonseca@netcabo.pt). Poderá ser também enviada cópia impressa para:**

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(para o biénio 2005-2006):**

**para a morada permanente:**

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

**ou para:**

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

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

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

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

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

#### Página 1

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

#### Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

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

- Palavras-chave

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

#### Página 3 e seguintes

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

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

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

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

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

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

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

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

do artigo e a indicação da parte superior da figura.

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

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

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

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

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

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

#### Minuta da carta a enviar ao Editor

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

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_  
é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são 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 Reumatológica Portuguesa publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the Internacional Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2005 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 articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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

- 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 questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.**

#### Instructions to authors

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

**All manuscripts must be sent by e-mail to [jefonseca@netcabo.pt](mailto:jefonseca@netcabo.pt).** In addition they can also be sent to:

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(for 2005-2006):**

**to the permanent address:**

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

**or to:**

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

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

#### Page 1

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

#### Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

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

- c) Keywords

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

#### Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

#### Examples:

– *Journal article*

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

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Letter draft:**

Send with manuscript to The Editor:

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

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

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

**All authors must sign.**

Name (capitals): \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_