



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

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

Vol 34 • Nº 2B
Abril/Junho 2009

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

EDITORES / EDITORS

Editor Chefe (Chief Editor)

Helena Canhão

Editores Associados (Associated Editors)

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

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

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

EDITOR TÉCNICO / TECHNICAL EDITOR

J. Cavaleiro

Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

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.

Assinaturas Anuais (4 Números)

Yearly Subscriptions (4 Issues)

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

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

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

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

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

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

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

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

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



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

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Augusto Faustino
Secretário	Dr. Walter Castelão
Secretário	Dr. José Saraiva Ribeiro

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. José Vaz Patto
Relator	Dr. José Miguel Bernardes
Vogal	Dr. ^a Maria Manuela Parente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- Reumatologia portuguesa: o futuro começou ontem** 305
Portuguese rheumatology: the future began yesterday
José António Pereira da Silva

- Older patients and osteoporotic fractures – are we missing the opportunity?** 309
Viviana Tavares

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases** 313
Cascão R., Rosário H.S., Fonseca J.E.

- Novas perspectivas no tratamento da doença degenerativa discal** 327
New perspectives on degenerative disc disease treatment
Manuel Ribeiro da Silva, Cristina João Domingues, Rui Peixoto Pinto, Nuno Neves,
Rui Milheiro Matos, José Manuel Tulha

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- A realidade da reumatologia portuguesa em 2009: uma janela até 2019** 337
Portuguese rheumatology in 2009: a window towards 2019
Luis Cunha-Miranda

- Perfil de risco cardiovascular numa população portuguesa de doentes com LES** 349
Cardiovascular risk profile in a Portuguese Cohort of SLE Portuguese Patients
Cátia Duarte, Maura Couto, Cláudia Vaz, Luís Inês, Armando Malcata

- Estudo epidemiológico das fracturas do fémur proximal no distrito de Viana do Castelo – incidência e frequência de factores de risco** 358
Epidemiological study of proximal femur fractures in the Viana do Castelo area: incidence and risk factors
José A. Costa, Ana Ribeiro, Mónica Bogas, Cristina Varino, Lúcia Costa, António Rodrigues, Domingos Araújo, Raquel Lucas

- Porque fechamos os olhos enquanto o mundo cai? Um estudo sobre fracturas osteoporóticas do fémur proximal numa população portuguesa** 370
Why do we close our eyes while the world is falling? A study on proximal femur osteoporotic fractures in a Portuguese population
Margarida Cruz

SUMÁRIO / CONTENTS

Estudo comparativo entre incidências radiográficas para a osteoartrose do joelho 380

Comparative study between different radiographic plans in knee osteoarthritis

Rodrigo Pires e Albuquerque, Antônio Carlos Pires Carvalho, Vincenzo Giordano, Maria Célia Djahjah, Ney Pecegueiro do Amaral

Ecografia músculo-esquelética em reumatologia 388

Musculoskeletal ultrasonography in rheumatology

Paulo Monteiro, Eugénio de Miguel, E. Martin Mola

PRÁTICA CLÍNICA / CLINICAL PRACTICE

Guia prático de utilização de terapêuticas de biotecnologia na Artrite Reumatóide 395

Practical guide for the use of biotechnological therapies in Rheumatoid Arthritis

João Eurico Fonseca, JA Canas Silva, Helena Canhão, Maria José Santos, Anabela Barcelos, Luis Inês, Maria Lucia Costa, Mário Rodrigues, Alexandra Bernardo, Ana Cordeiro, Ana Rita Cravo, Ana Ribeiro, Ana Teixeira, Armando Malcata, Augusto Faustino, Célia Ribeiro, Dolores Nour, Domingos Araújo, Elsa Sousa, Eva Mariz, Filipa Ramos, Filipe Vinagre, Francisco Simões Ventura, Graça Sequeira, Helena Santos, Jaime Cunha Branco, João Ramos, Jorge Espírito Santo, José António Costa, JA Pereira da Silva, Luis Miranda, Luzia Sampaio, Maria Carmo Afonso, Maria João Saavedra, Maria Inês Cunha, Mário Viana Queiroz, Miguel Bernardes, Maura Couto, Patrícia Pinto, Paula Valente, Pedro Abreu, Ricardo Ornelas Figueira, Sofia Ramiro, Teresa Nóvoa e Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Amiloidose secundária e lúpus eritematoso sistémico 400

Secondary amyloidosis and systemic lupus erythematosus

Paulo Monteiro, Pedro Abreu, Maria João Salvador, Armando Malcata

Dor abdominal por enterite lúpica: causa rara de uma queixa frequente 405

Abdominal pain due to lupus enteritis: a rare cause for a frequent complaint

M. Coutinho, L. Inês, A. Malcata

Nódulos «pseudo-reumatóides» – caso clínico e revisão bibliográfica 409

«Pseudo rheumatoid» nodules – case report and literature review

Sérgio Neves, Paula Estanqueiro, Margarida Oliveira, Manuel Salgado

Síndrome doloroso regional complexo tipo I do joelho: caso clínico 414

Knee complex regional pain syndrome type I: a case report

Safira Cabete, Inês Machado Vaz, Afonso Rocha, Iva Brito

Aloenxerto ósseo cortical desmineralizado na cirurgia da osteonecrose asséptica da cabeça femoral 419

Demineralised cortical bone allografting in femoral head necrosis

Fernando Judas, Portela da Costa, Jorge Garcia, Maria João Saavedra

SUMÁRIO / CONTENTS

Síndrome de Löfgren: a importância da radiografia torácica <i>Lofgren syndrome: the relevance of the chest X-ray</i> Catarina Ambrósio, Armando Malcata	426
--	------------

Um caso invulgar de dor generalizada: paramiloidose simulando fibromialgia <i>An unusual case of generalized pain: Paramyloidosis simulating fibromyalgia</i> Cláudia Vaz, Maura Couto, Cátia Duarte, Maria João Salvador, Luís Inês, Armando Malcata	431
--	------------

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Artropatia de Charcot em doente com paramiloidose familiar <i>Charcot arthropathy in a patient with hereditary paramyloidosis</i> Cátia Duarte, Pedro Ruas Serrano, João Cura Mariano	436
--	------------

Schwannoma do sacro em canal lombar estreito – uma situação rara <i>Sacral schwannoma in a lumbar spinal stenosis – a rare condition</i> Paulo Monteiro, Jorge Garcia, Maria João Salvador, Armando Malcata	438
--	------------

Diástase congénita da sínfise púbica <i>Congenital diastasis of pubic symphysis</i> Cláudia Vaz, Maria João Salvador, Armando Malcata	441
--	------------

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

A coincidence of FMF and vitiligo, a case report Meltem Alkan Melikoglu, Mehmet Melikoglu	442
---	------------

AGENDA	444
---------------	------------

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS	445
---	------------

REUMATOLOGIA PORTUGUESA: O FUTURO COMEÇOU ONTEM

José António Pereira da Silva*

Neste número da Acta é incluído um trabalho de Luís Miranda sobre os recursos humanos da Reumatologia portuguesa e sua evolução previsível nos próximos 10 anos. O tema é, só por si, merecedor de atenção e aplauso na medida em que traduz a preocupação de um reumatologista com o ecossistema em que se move (ao invés do seu próprio microclima) e porque o aborda numa perspectiva de futuro – postura rara num país paralisado nos lamentos do presente, sem cuidar de lhes entender as raízes no passado ou perscrutar as soluções no futuro.

É fundamental pensar-se o futuro da reumatologia portuguesa, não só porque amamos esta especialidade, mas sobretudo porque sabemos o profundo impacto que o seu destino terá na qualidade de vida da população que integramos e servimos. E o futuro começou já ontem, nas decisões que temos tomado e o condicionarão inevitavelmente, nas inércias e omissões a que, individual e colectivamente, nos temos autorizado. Felizmente, recomeça hoje, e amanhã, e depois – outras tantas oportunidades para o moldarmos. Quanto mais cedo começarmos mais teremos de que nos orgulhar, menos haverá a lamentar.

Onde estamos?

O número de reumatologistas disponível no país é, naturalmente, decisivo para a qualidade do serviço que podemos prestar. Por mais dedicados que sejamos há um limite ao número de actos de assistência médica que podemos prestar e se este número é muito inferior ao necessário a ruptura é inevitável («só em 2032 poderemos atingir um número suficiente para atingir 50% do número de consultas de reumatologia necessárias para a po-

pulação» – A realidade da reumatologia portuguesa em 2009: uma janela até 2019. Acta Reumatol Port. 2009;34:337-347). O número de reumatologistas existente em Portugal é obviamente deficitário. Em nenhuma outra especialidade é tão gritante o contraste entre os recursos humanos disponíveis e o impacto epidemiológico, social e económico das patologias de que cuidam.

Importa ainda reconhecer que as actividades dos reumatologistas se não podem limitar à assistência médica sob pena de colocarem em risco a qualidade e a sustentabilidade dessa mesma assistência. É indispensável que se dediquem à formação de novos reumatologistas e à formação reumatológica dos médicos em geral, com especial destaque para a Medicina Geral e Familiar. É ainda nuclear que se ocupem de investigar e conhecer bem a sua própria realidade clínica e epidemiológica, por forma a que a possam influenciar positivamente. Cabe-lhe, por fim, contribuir para o esforço global de progresso no conhecimento científico nesta área.

A Reumatologia portuguesa tem muitas razões para se orgulhar do que tem feito com tão escassos recursos humanos:

- A formação científica e a atitude profissional média dos reumatologistas portugueses merece o nosso profundo reconhecimento. A comparação com outros países a que o intercâmbio internacional nos tem exposto (por exemplo: iniciativa 3e) demonstra-o. A apreciação que nos é feita por profissionais que têm que lidar com múltiplas especialidades em Portugal é sistematicamente lisonjeira;
- Temos um conjunto de jovens reumatologistas e internos extremamente talentosos e dedicados que constituem o mais precioso recurso com que podemos enfrentar os desafios do futuro;
- Somos representados na Universidade por oito Doutorados (6% dos reumatologistas!) e mais se aprestam a abraçar esta carreira;
- Produzimos um grande número de reuniões científicas anuais de muito bom nível;

*Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

- Temos a única revista indexada de reumatologia em todo o mundo ibero-americano e a única revista de especialidade indexada em Portugal;
- Publicamos internacionalmente com razoável regularidade – estamos seguramente entre as especialidades portuguesas com maior impacto científico internacional por número de especialistas (uma afirmação que carece de prova...). É aqui que estamos e muito embora pudéssemos repousar-nos nos últimos parágrafos, sabemos que podemos fazer muito mais e a isso nos sentimos, por imperativo ético, obrigados.

Onde queremos chegar?

Ao correr da pena elegeria, entre muitos outros, os seguintes objectivos a médio prazo (5~10 anos).

- Reumatologistas em número suficiente para garantir acessibilidade atempada da população a cuidados especializados (referência Plano Reumatológico Nacional);
- Qualificação reumatológica dos cuidados primários de saúde, de forma a garantir uma abordagem diagnóstica razoável, identificação precoce de artropatias inflamatórias, orientação terapêutica básica de patologias comuns e comunicação eficaz com a especialidade;
- Conhecimento profundo da realidade reumatológica nacional;
- Investigação básica, clínica e translacional de nível internacional;
- Reconhecimento e prestígio da reumatologia portuguesa, a nível nacional internacional.

Como poderemos lá chegar?

Venham mais cinco

A Reumatologia Portuguesa deverá encontrar mecanismos que lhe permitam monitorizar e influenciar positivamente a abertura anual de vagas para treino da especialidade. Esta actividade não pode deixar-se ao livre e ocasional arbítrio de cada centro mas deve antes exigir uma política articulada com visão de futuro, centrada, a nosso ver, no Colégio da Especialidade da Ordem dos Médicos. O trabalho apresentado, neste número da ARP, por Luís Miranda constitui uma orientação valiosa para este fim.

Cremos também importante que desenvolva-

mos uma estratégia articulada para veicular aos mais novos o fascínio da Reumatologia e oportunidade de realização pessoal e profissional que ele encerra. O objectivo primário é que nenhuma vaga de reumatologia fique por preencher. O objectivo mais alto reside em recrutar para a Reumatologia os melhores e mais talentosos de entre os jovens médicos. A excelência da prática de Reumatologia será, em cada centro, a melhor publicidade para a especialidade mas impõe-se reflectir sobre as estratégias mais válidas para este fim a nível nacional. O valor inestimável do capital humano para o nosso futuro justifica esse esforço.

Igualmente relevante será o contributo de todos para a disseminação da Reumatologia ao maior número possível de hospitais do país. Os grandes centros têm que assumir esta responsabilidade, explorando toda a sua capacidade formativa e eliminando-se de práticas centralistas que fazem definhir o todo em benefício do brilho local.

Qualidade e exigência

A qualidade da prática dos reumatologistas, em todas as suas dimensões, constituirá, sem sombra de dúvida, o principal determinante do sucesso da especialidade a médio e longo prazo. Ainda mais do que o seu número. Importa, para isso, que, além de tentar recrutar os melhores, dediquemos uma especial atenção à qualidade da formação e da avaliação dos nossos internos. O *European Rheumatology Curriculum Framework* da UEMS (<http://www.uems-rheumatology.net/>) pode (deve?) constituir uma fonte de inspiração que nos permita planear e apreciar todas as dimensões relevantes do Reumatologista, para além da sua qualidade como «medical expert». Competências em comunicação, gestão, apreciação crítica da evidência, auto-avaliação, profissionalismo, serão, entre outras, indispensáveis para que a Reumatologia portuguesa se integre, sem reticências, nos padrões de modernidade da prática médica e possa ombrear com outros países em areópagos internacionais. Os nossos internos estarão, muito provavelmente, preparados para aceitar esses desafios a muito curto prazo. Haverá, contudo, necessidade de equipar os centros de treino com os meios e estratégias de ensino/aprendizagem adequados a este novo paradigma. Haverá ainda que reflectir sobre a necessidade de treinar os especialistas seniores nas competências que lhes permitam ensinar e avaliar estas novas dimensões com rigor e exigência. Colégio da Especialidade e Sociedade

Portuguesa de Reumatologia poderão encontrar aqui, oportunidades para oferecer contributos valiosos para o futuro.

Parceria com Medicina Geral e Familiar

Sendo impossível e dispensável que todos os doentes sejam observados por um reumatologista, temos que assumir a responsabilidade de contribuir para a qualidade do atendimento reumatológico ao nível dos cuidados de saúde primários. A Reumatologia portuguesa deve aprofundar e expandir as linhas de cooperação já encetadas com as organizações representativas dos Médicos de Família. Parece-nos justo e oportuno trabalhar conjuntamente para reavaliar a adequação do treino reumatológico nos actuais programa de internato em Medicina Geral e Familiar. Deveremos ainda explorar novas formas de comunicação com o Médico prático que nos permitam exercer uma influência positiva no seu quotidiano, através de linhas de apoio, sites na Web, informação «on demand», etc. Um Médico de Família conhecedor de doenças reumáticas será o melhor aliado do Reumatologista, na orientação atempada dos casos e no reconhecimento da mais-valia da especialidade.

Conhecer a realidade nacional

O conhecimento profundo da realidade reumatológica nacional, através de estudos epidemiológicos continuados, afigura-se indispensável para que possamos reivindicar, com propriedade e fundamento, a dedicação às doenças reumáticas de recursos proporcionais à sua relevância económica e social. Estes estudos servem ainda o objectivo de tornar mais visível a Reumatologia e o seu contributo. Os registos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia representam um passo importante nesse sentido mas não poderão representar a realidade existente em locais onde não há, e devia haver, um Reumatologista. Acreditamos que a construção de um núcleo profissionalizado e dedicado de estudos epidemiológicos se contaria entre os investimentos mais valiosos que poderemos fazer para o futuro.

Investigar

A Reumatologia portuguesa tem que fazer um esforço profundo de integração em projectos de investigação a nível internacional, sob pena de continuarmos marginais e de nos afastarmos cada vez mais da linha da frente. O objectivo não reside apenas em darmos contributos para o conhecimento

de que beneficiam os nossos doentes. Trata-se também de darmos aos nossos internos oportunidades de desenvolver o seu espírito crítico e criativo, de nos mantermos a par dos desenvolvimentos, de anteciparmos tendências e de dar à especialidade o protagonismo e visibilidade de que necessita para concitar apoios e aumentar a sua capacidade reivindicativa, em nome dos doentes.

1+1>2

A chave para o sucesso, em todas estas dimensões, reside em COLABORAR.

Perante a nossa escassa dimensão é inevitável reconhecer que só juntos teremos uma vós audível. É fundamental que partilhemos as nossas qualidades, recursos e dados. É essencial e urgente fazer cair as barreiras tradicionais entre serviços e abrirmos os nosso centros (e sobretudo as nossas cabeças) a um novo paradigma de transparência e cooperação, quer na escala nacional quer internacional. Esta postura é particularmente premente no estudos de índole clínica mas também essencial ao progresso em investigação nas ciências básicas.

Por fim, é muito importante reforçar o reconhecimento que a Reumatologia portuguesa entre as suas congéneres a nível internacional mas também entre as especialidades em Portugal. Não se pode esperar que esse reconhecimento nos seja dado por direito natural, nem se pode reivindicar com base em *direitos de fronteira*. Ninguém se sentirá tentado a escavar um jardim bem cuidado mas ninguém poderá ser criticado por o cuidar se estiver abandonado, por mais altos que sejam os muros que o rodeiam. O respeito conquista-se: pela qualidade, pela intervenção científica e social, pela visibilidade do que fazemos. É indispensável realçar a importância das doenças que tratamos e o sofrimento dos doentes que servimos. É essencial que façamos bem o que fazemos e que tornemos isso visível.

Todos e cada um de nós.

OLDER PATIENTS AND OSTEOPOROTIC FRACTURES – ARE WE MISSING THE OPPORTUNITY?

Viviana Tavares*

Osteoporotic fractures represent an important public health problem, a major cause of disability and mortality among older patients and a burden to health care budgets in most countries.

Although being recognized as one of the chronic diseases that affects older people and that needs to be screened as part of their evaluation, generally speaking, osteoporosis is under-diagnosed in elderly individuals.¹ Likewise, despite the increasing awareness on the importance of fracture prevention in older adults, the evidence shows that the number of patients at risk who are not receiving treatment is increasing. Implementation of approved screening, prevention and treatment policies and measures appears to be universally low, especially in the geriatric population, and even many orthopedic surgeons do not see the need to investigate or treat osteoporosis in elderly patients, even after a hip fracture has occurred. Reported treatment rates for osteoporosis in elderly persons vary from 5-69% and this decreases with age.^{2,3} Even supplementation with calcium and vitamin D is relatively rare in elderly patients following a fracture.⁴

The two articles published in this issue of *Acta Reumatologica* report a similar reality in our country. Costa et al in a one year observational study of hip fractures found that despite the large prevalence of risk factors only 12.6% of the women and 6.4% of the men had a previous bone mass measurement.⁵ In a retrospective study of hip fractures occurring from 2004 to 2006 in an elderly high risk population, Cruz reports that none of the patients received treatment for osteoporosis at the time of discharge.⁶ These findings cause some concern especially if we consider that national guidelines have been issued by scientific societies⁷, more than 400 thousand DXA scans are performed every year (and raising more than 10% annually)⁸ and the use of anti-osteoporotic drugs has increased 68% from 2003 to 2007.⁹

This apparently universal tendency to forget that

intervention to avoid osteoporotic fractures is mainly important in older people is probably due to a combination of factors. Most of the resources, interventions and clinical trials have focused on the prevention of vertebral fractures, which are more common in “younger” post-menopausal women in contrast with hip and other non-vertebral fractures, which are more prevalent in the older population. However, the mean age of patients in most of the clinical trials was 70 years, which can hardly be considered young. Although all approved treatments have shown to be effective in reducing the risk of vertebral fractures, most have failed to show efficacy in non-vertebral fractures, which can lead to a false perception that “there is nothing to be done” in the elderly patients. Ageism can also play an important role. Lastly, a “marketing” effect pushing for a very early intervention may also merit some consideration.

Whatever the reasons, the final result is that we are probably using costly resources in a low risk population and forgetting the older high risk population that would benefit the most from intervention. Hopefully, the recent introduction of the WHO Fracture Risk Assessment Tool – FRAX® will help us to better evaluate the probability of fracture in clinical practice,¹⁰ although much work has still to be done till this instrument can be fully used in our country.

An important issue that was also addressed in the articles of Cruz and of Costa et al is the role that falls play in hip and non-vertebral fractures. For a long time considered as natural accidents that occur to old people, falls are now regarded as a syndrome with concomitant risk factors and etiologies that need to be evaluated and corrected. This is especially true for the geriatric population, which is the fastest growing age group and the group with the greatest fall risk. A systematic clinical assessment and strategies based on individualized multi-factorial or single interventions is of utmost importance and needs to be implemented in clinical practice.

*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

Hip fractures are usually considered a good indicator for osteoporosis epidemiology and quality of clinical care. Incidence of hip fractures is increasing in almost every country. In Portugal, estimated incidence of hip fractures in 2006 was 9.26 per 10.000 inhabitants, representing more than a 20% increase in incidence since 1998.⁸ Future projections indicate a worldwide increase in hip fractures, which in part is explained by prolonged life expectancy and the absolute increase of the oldest segment of the population in many countries. Nevertheless, we have effective drugs and non-pharmacological interventions that can prevent fractures and disability in an aging population. We should not miss more opportunities.

Correspondence to

Viviana Tavares
Serviço de Reumatologia,
Hospital Garcia de Orta, Almada
E-mail: tavares.viviana@gmail.com

References

1. Delmas PD, van de Langerit L, Watts NB et al. IM-PACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT Study. *J Bone Min Res* 2005; 20:557-563
2. Bahl S, Coates PS, Greenspan SL. The management of osteoporosis following hip fracture: have we improved our care? *Osteoporos Int* 2003;14: 884-888
3. Boonen S. Medical treatment of age-related osteoporosis: present and future. In: Duque G & Kiel DP, ed. *Osteoporosis in older persons*. London: Springer, 2009: 137-152
4. Kamel HK, Hussain MS, Tariq S et al. Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. *Am J Med* 2000; 109: 326-328
5. Costa JA, Ribeiro A, Bogas M et al. Estudo Epidemiológico das fracturas do fémur proximal no distrito de Viana do castelo - Incidência e frequência de factores de risco. *Acta Reuma Port* 2009; 34: 358-366
6. Cruz M. Porque fechamos os olhos enquanto o mundo cai? Um estudo sobre fracturas osteoporóticas do fémur proximal numa população portuguesa. *Acta Reuma Port* 2009; 34: 370-377
7. Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Acta Reuma Port* 2007; 32:45-59
8. Data from the General-Directorate of Health available at Osteoporosis in the European Union 2008 - Country reports - Portugal. http://www.iofbone-health.org/download/osteofound/filemanager/policy_advocacy/EU-country-reports-08/portugal-report-10-08.pdf
9. Alves A & Furtado C. Prevenção e Tratamento da Osteoporose: Evolução da Utilização e Despesa em Medicamentos em Portugal Continental entre 2003 e 2007. Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - Direcção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde. Infarmed. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorizacao_do_mercado/observatorio/introducao_de_ficheiros/maomc-relatorio.pdf
10. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734-743

NEUTROPHILS: WARRIORS AND COMMANDERS IN IMMUNE MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES

Cascão R.* Rosário H.S.,** Fonseca J.E.***

Abstract

Neutrophils are critical effector cells in the immune system. They not only play crucial roles in pathogenic defense but are also able to modulate the function of other immune cells and consequently contribute to the immune response fate. The herein review is focused in neutrophil biology in a general perspective and its contribution to the course of immune mediated inflammatory diseases.

Keywords: Neutrophil; Inflammation; Trafficking; Activation; Apoptosis; Rheumatoid arthritis.

Resumo

Os neutrófilos são células efectoras centrais no sistema imune. Estas células além de serem cruciais para a defesa do organismo contra agentes patogénicos, são também capazes de controlar as funções de outras células do sistema imune e, consequentemente, contribuir para a resolução da resposta imune. Este artigo de revisão apresenta a biologia dos neutrófilos sob uma perspectiva geral e a sua contribuição para o desenvolvimento de doenças inflamatórias autoimunes.

Palavras-chave: Neutrófilos; Inflamação; Recrutamento; Ativação; Apoptose; Artrite reumatóide.

Introduction

Neutrophils are key cells in the immune response

*Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa.

**Microvascular Biology and Inflammation Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa.

***Department of Rheumatology and Bone Metabolic Diseases, Santa Maria Hospital, CHLN, Lisboa.

due to their dual role as anti-infectious and pro-inflammatory cells, being critical effectors in both innate and humoral immunity. Neutrophils generate chemotactic signals and cytokines that recruit, differentiate and activate B and T lymphocytes and program antigen presenting cells (APCs), thus establishing a “bridge” between the innate and adaptive immune system. Neutrophils are present in high numbers in areas of inflammation, where they constitute an important source of cytokines and other immune mediators, and can therefore participate in immune decision making.¹ Neutrophils’ rate of production and retention in the bone marrow are in turn controlled through a reciprocal feedback mechanism which involves different molecules produced by the adaptive immune system.¹ This complex network of communication exists between innate and adaptive effectors cells throughout the immunological response and evolves until its resolution.¹ Neutrophils are important decision-shapers in this complex system and further understanding of the specific roles of these cells may well help to answer one of the main questions in the immune system domain: “What triggers an immune response?”¹

With this question in mind this review will focus on the characteristics, functions and pathogenic properties of neutrophils and their contribution to the development of immune mediated inflammatory diseases such as Rheumatoid arthritis (RA).

Neutrophil Biology

Neutrophils have two important roles in the immune system: immune surveillance and elimination of microorganisms. These functions require a quick transition from a circulating/inactive to an adhesive/active phenotype to allow migration towards inflamed tissues. In order to achieve their main goals, neutrophils must pass through different and complex phases, as described below.

Granulopoiesis

Neutrophils differentiate from myeloid precursors through a process named granulopoiesis, which comprises the promyelocyte, myelocyte and metamyelocyte stages. This is a multistage process which results in the continuous production of high numbers of mature neutrophils from a small number of hematopoietic stem cells.² Granulopoiesis is closely regulated by several cytokines and intrinsic myeloid transcription factors. Recently, it has been shown that lymphoid enhancer-binding factor (LEF)-1 is an important transcription factor in the regulation of proliferation and differentiation of granulocytes,³ specifically in the differentiation of myeloid progenitors to mature neutrophils under granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) control.² Expression of G-CSF by macrophages, fibroblasts and endothelial cells is stimulated by inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-17 and tumor necrosis factor (TNF).⁴ Also important for granulopoiesis are β -integrins, particularly β_2 -integrin that supports cell retention and β_1 -integrin which is necessary for neutrophils release.⁵

In normal conditions, only a small percentage of neutrophils are released from the bone marrow into circulation, where they have a very short half-life and are rapidly cleared by constitutive apoptosis. This process is crucial to keep neutrophil production balanced.⁶ In a situation of inflammation the production of neutrophils increases and these cells are mobilized both in mature and immature stages. This response is designated as "emergency or stress granulopoiesis".⁷ Once activated, neutrophils contribute to the recruitment of immune cells, amplification of inflammation and tissue damage by generation of reactive oxygen species (ROS) and secretion of proteases, chemokines and cytokines. Upon resolution of inflammation, neutrophils die by apoptosis and are phagocytosed by macrophages, downregulating IL-23. Consequently, a suppression of IL-17 expression occurs, which results in a decreased G-CSF level and therefore reduces neutrophil production and release. Another relevant molecule is SDF-1 (CXCL12), which is a chemoattractant for neutrophils⁸ that binds to CXCR4 receptor and is present constitutively at high concentrations in the bone marrow, where it provides a signal for cell retention.⁵ G-CSF can disrupt SDF-1/CXCR4 signaling, thus contributing to neutrophil mobilization.⁵ On the other hand, CXCR4 expression increases during neutrophil ageing leading to

the preferential homing of senescent cells into the bone marrow.^{8,9} Therefore, SDF-1/CXCR4 signaling has a dual role in the regulation of cell retention and homing, being an important player in neutrophil homeostasis.⁵

Trafficking

Neutrophils in the peripheral blood are present in two pools: a circulating pool in large blood vessels and axial stream of small vessels, and a marginating pool.¹⁰ In the absence of inflammation the marginating pool comprises granulocytes transiently arrested in narrow capillaries, mainly in the lungs.¹⁰ Circulating neutrophils contact and transiently interact with endothelial cell surface molecules in a roll-and-release tumbleweed-like motion.¹¹

Rolling

In case of inflammation, rolling constitutes the first step of neutrophil recruitment and allows for tight interactions with endothelial cells that consequently lead to the migration to tissues and sites of inflammation.¹¹ The main participants in the rolling process are selectins.¹¹ These molecules are type 1 membrane-glycoproteins characterized by a NH₂-terminal C-type lectin and an EGF-like domain. L-selectin, present on the surface of neutrophils, interacts with endothelial cells and other neutrophils via P-selectin glycoprotein ligand (PSGL)-1.¹² Endothelial cells express P-selectin (present in the Weibel-Palade granules) just a few minutes after stimulation by thrombin, histamine or ROS and E-selectin one to two hours following cell stimulation with IL-1, TNF or lipopolysaccharide (LPS) which cause increased gene transcription.¹³ E-selectin counter-receptors include PSGL-1 and E-selectin ligand (ESL)-1, both located on neutrophil microvilli.¹⁴ In opposite to P- and E-selectins receptors, which are only expressed on endothelial cell after activation, L-selectin is constitutively presented on the leukocyte surface and its binding capacity is increased upon cell activation, possibly through receptor oligomerization.¹⁵ PSGL-1, which binds L-selectin, P-selectin and E-selectin, is also important for the triggering of intracellular signaling pathways upon ligand engagement, leading to neutrophil activation, as well as activation of β_2 -integrins,¹⁶ tyrosine phosphorylation, secretion of cytokines,¹⁷ transcriptional activation,¹⁸ and cytoskeleton rearrangement.¹⁹ Furthermore, as PSGL-1

is a counter receptor for leukocyte L-selectin, some studies revealed that neutrophil roll on previously adherent cells via L-selectin,²⁰ and this adhesion could synergistically enhance leukocyte accumulation on inflamed endothelium.¹⁰

Adhesion

After rolling on activated endothelium in areas of inflammation, the response of neutrophils to a chemoattractant gradient is tight stationary adhesion.¹¹ Neutrophil adhesion to endothelial cells or extracellular matrix is performed via the β_2 -integrin family. These receptors are composed by variable α subunits, such as CD11a, CD11b, CD11c, and a constant β subunit, named CD18, which has cytosolic domains that interact with the cytoskeleton, allowing for cell adhesion stabilization and providing a framework for signaling proteins.¹¹ The most important β_2 -integrins on neutrophil surface are CD11a/CD18 (LFA-1), which has intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and ICAM-2 as counter-ligands, and CD11b/CD18 (MAC-1 or CR3), that binds to ICAM-1, ICAM-2, fibrinogen, complement fragment iC3b and heparin, among others. Chemoattractants displayed on the endothelial membrane rapidly activate a complex network of intracellular events in neutrophils, leading to β_2 -mediated adhesion,¹¹ thus providing a mechanism that controls acute and chronic inflammation.¹⁰ MAC-1 activation can be induced by chemoattractants such as IL-8, platelet-activating factor (PAF) and complement C5a, cytokines (e.g. TNF), growth factors such as granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and microbial molecules like formylated peptides and LPS.¹⁰ Adhesion participants constitute targets for a number of therapeutic agents with anti-inflammatory actions, such as corticosteroids, which diminish the expression of adhesion molecules on the endothelium²¹ and neutrophil surface,²² or salicylates, which block the activation of MAC-1 leading to the inhibition of neutrophil adhesion.²³

Diapedesis

Diapedesis of neutrophils occurs on tight junction's discontinuities of endothelial cell borders, with necessary modifications of these adherent junctions. In fact, VE-cadherin, β -catenin, and plakoglobin become disorganized in regions of firm adhesion between neutrophil and the endothelial layer.²⁴ In leukocytes the process of diapedesis involves two adhesion molecules of the Ig-superfamily (CAMs):

platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1 or CD31) and junctional adhesion molecule (JAM).^{25,26} JAM is not present on neutrophils cell surface, being instead concentrated at inter-endothelial tight junctions.¹⁰ Contrarily, PECAM-1 forms homophilic interactions (PECAM-1/PECAM-1) and is expressed on neutrophils membrane and at endothelial cell junctions.¹⁰ This molecule also transduces intracellular signals and its dimerization increases CD11b/CD18 binding capacity.²⁷

However, not only protein-protein interactions regulate leukocyte trafficking, but also locally generated lipid mediators are involved.²⁸ For example, recently it has been shown that lipoxins (LX), in particular LXA₄, function as an innate "stop signal", controlling local inflammatory mechanisms.²⁹ In addition, the synthesis of "resolvins" by macrophages upon apoptotic cell ingestion blocks neutrophil recruitment, controlling the initiation of inflammation resolution.³⁰

Neutrophil transepithelial migration is driven by chemokines such as IL-8, which is secreted by infected epithelial cells on their basolateral face³¹ and formyl peptides secreted by bacteria which are transported across epithelial cells.³² These chemotactic factors trigger the complex adhesive and de-adhesive mechanisms that make crossing through the epithelium layer possible.¹⁰

Migration

The third step in neutrophil response is the migration to inflamed tissues due to immobilized chemoattractant gradients.¹⁰ Chemoattractants can be released by microorganisms, necrotic, stromal and epithelial cells present in locals of inflammation, and they tend, upon release, to bind to the extracellular matrix elements due to their negative charge.¹⁰ Crosstalk between chemoattractant receptors and the activated signaling pathways might cause desensitization to one attractant by another, allowing for leukocyte recruitment through their final target within a tissue.¹⁰ Migration is mediated by β_2 -integrin in concert with β_1 - and β_3 -integrins that are mainly packed in neutrophil granules and present on their plasmatic membrane upon chemoattractant activation and during migration.^{33,34} The formation of new adhesion interactions at the front of the cell and cell rear detachment from the adhesive substrate are also required for migration.³⁵ De-adhesion is facilitated by anti-adhesive membrane molecules (for example, CD43) that cluster on the cell rear.³⁶

Chemokine signaling

Neutrophils produce several chemokines, like chemokine ligand (CXCL)1, CCL3, CCL4, CXCL8 (IL-8), CXCL9 and CXCL10 in response to stimulation with LPS, TNF, interferon (IFN)- γ and G-CSF.³⁷ However, the production of cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF is still a contradictory issue.^{38,39} In order to control the production of chemoattractants, neutrophils require a relatively selective combination of stimuli.³⁷ In addition, neutrophils are able to regulate the production of both chemokines and cytokines by other immune cells.³⁷ One example is that IL-8 can release TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) from interferon-activated neutrophils,⁴⁰ which plays an immunoregulatory function on activated T cells.³⁷ At sites of inflammation there are several chemokines (such as IL-8) that are relevant players in the modulation of neutrophil function.¹¹ In fact, neutrophils express various structurally related receptors for these molecules allowing for the triggering of functional responses such as adhesion, migration, degranulation and oxidative burst. The chemokine receptors, which are G-protein-coupled seven-transmembrane glycoproteins ("serpentine"), expressed by these cells are CCR1, CCR2, CXCR2, CXCR4 and CCR6.³⁷

Cytokine production and receptors expression

Neutrophils express several cytokine receptors (e.g. for IL-1 and TNF) which lead to the amplification of many of their functions, like adhesion and ROS production. On the other hand, neutrophils are able to synthesize (constitutively or inducibly), and secrete pro- or anti-inflammatory cytokines, as well as other cytokine types and growth factors.¹⁰ These cells do not produce a wide range of cytokines, nevertheless they are an important cytokine source once present in a higher number than other leukocytes. The production of cytokines is regulated by different molecules, such as other cytokines as well as bacterial endotoxins (LPS). It is a highly controlled process dependent on the agonist and, in some cases, necessary co-stimulation by at least two agonists (e.g. the secretion of IL-12 requires both IFN- γ and LPS).⁴¹ The secretion of cytokines is also regulated by previous accumulation of mRNA. Although neutrophils have low transcriptional activity, data have pointed out that regulation of cytokine expression can be performed at the level of mRNA stability in addition to a post-transcriptional mechanism of re-

gulation. For example, IL-10 inhibits IL-8 gene transcription and activates IL-8 mRNA degradation while IL-1Ra under specific experimental conditions is controlled at the translational level.¹⁰

Neutrophil Granules

The majority of neutrophil functions, such as adhesion and phagocytosis, require the mobilization of cytoplasm granules and secretory vesicles, which contain antimicrobial proteins, enzymes, components of the respiratory burst oxidase and diverse membrane-bound receptors⁴² (see Table I.). Granules are formed in a process named granulopoiesis that follows myeloid cell differentiation, beginning at early promyelocyte state when immature transport vesicles arise from the Golgi apparatus and fuse together.⁴³ Specifically, neutrophils harbor four types of granules, named azurophilic, specific and gelatinase granules, and secretory vesicles that appear sequentially during different granulopoiesis stages. Although granules share common structural features, such as a phospholipidic bilayer membrane and an intra-granular matrix containing proteins for exocytosis or phagosome delivery, their protein content is quite different.⁴² This difference can be explained by the "targeting-by-timing" hypothesis, which proposes that the targeting of proteins into granules is determined by the time of their biosynthesis^{44,45} and their targeting efficiency.⁴⁶ Additionally, gene expression is highly regulated by combination of myeloid transcription factors present at specific stages of cell development.^{45,47}

The ability for exocytosis is different among granules. Secretory vesicles have the highest propensity for exocytosis followed by gelatinase, specific and azurophilic granules.⁴⁸ A higher ability for exocytosis is related to a higher density of vesicle-associated membrane protein (VAMP)-2, a fusogenic protein.⁴⁹ Besides the functions mentioned in the table above, some granule components, such as defensins, azuricidin and human cathelicidin hCAP-18, also have the ability to induce CD4⁺ and CD8⁺ T cells chemotaxis,⁵⁰ revealing the capacity of neutrophils to participate in the amplification of the inflammatory response and to communicate with adaptive immune cells.

Phagocytosis

Neutrophils, as well as macrophages, are pha-

Table 1. Neutrophil granular content

Granule	Granular components	Function
Azurophilic	Myeloperoxidase (MPO); serine proteases; antimicrobial proteins; granulophysin (CD63); CD68; presentin-1; stomatin; vacuole-type H ⁺ -ATPase	Phagocytosis
Specific	Cathelicidins	Antimicrobial activities (fusion with phagosome or exocytosis)
Gelatinase	Matrix-degrading enzymes and membrane receptors	Transmigration
Secretory vesicles	CD11b/CD18; complement receptor 1 (CR1); fMLP receptors; LPS/lipoteichoic acid (LTA); receptor CD14; FcγRIIR CD16; Leukolysin	Early neutrophil-mediated inflammatory response

gocytes that eliminate pathogens and cellular debris. The phagocytosis of opsonized particles has two different pathways: through Fcγ receptors (FcγRs) for immunoglobulin (IgG)-coated particles and complement receptors for complement-coated particles. Human neutrophils constitutively express low-affinity FcγRIIA (CD32) and FcγRIIIB (CD16b) receptors. Additionally, interferon-primed neutrophils express FcγRI (CD64), a high-affinity receptor.⁵¹ After Fcγ receptor binding, pseudopods are formed to surround and engulf the particle.⁵² Concomitantly, particles coated with complement fragment C3bi bind to activated CD11b/CD18 with ingestion occurring by “sinking” into the cell.⁵²

Binding of IgG-opsonized particles to FcγRs triggers downstream activation of signaling pathways, which contribute for membrane extension over the particle, fusion and final closure of the “phagocytic cup”. After formation of the phagosome microbicidal functions must be acquired, such as enzymes, vacuolar (V)-ATPases and NADPH oxidase complex. This maturation process occurs by the fusion with granules and secretory vesicles, as well as removal of components by vesicular fission, processes that require cell signaling. Contrarily to macrophages, phagosomes of neutrophils are not very acidic even with fusion of acidic granules and, consequently, of V-ATPases insertion (which pump H⁺ into the lumen of the phagosome). This is due to NADPH oxidase action that alters the pH of phagosome by consuming luminal H⁺ and producing ROS, thereby diminishing the efficiency of granule fusion and decreasing its permeability to H⁺.⁵³ Altogether, NADPH oxidase shows a more relevant role in phagosome acidification that is thought to be required for optimal phagosome maturation.⁵⁴

The phagocytosis pathway via C3bi-opsonized targets, which is performed by complement receptor 3 (CR3), is different from FcγR via. One difference is the fact that ingestion is independent of a rise of cytosolic-free Ca²⁺ and of increased inositol phosphate production.⁵⁵ Moreover, phagocytosis is not accompanied by respiratory burst activation and arachidonic metabolites and cytokine production.⁵⁶ Finally, it also does not involve Rac or Cdc42;⁵⁷ instead it is Rho activation, which follows complement receptor stimulation, that leads to membrane protrusions extending over the surface of the opsonized particle, forming the “phagocytic cup”.^{58,59}

Oxidative burst

Neutrophils have oxygen-dependent and oxygen-independent microbicidal weapons.¹⁰ Oxygen-dependent pathways lead to the production of ROS by NADPH oxidase complex, in a process named oxidative or respiratory burst.

NADPH oxidase is an enzymatic complex composed of membrane and cytosolic components (see Figure 1.). After neutrophil activation, cytosolic components present in a heterotrimeric complex p47^{phox}-p67^{phox}-p40^{phox} are phosphorylated by kinases, such as p38 MAPK and phosphatidylinositol-3-OH-kinase (PI3K),⁶⁰ and are translocated to the plasma membrane, allowing its interaction with the membrane and with other oxidase proteins.⁶¹ Additionally, specific and azurophilic granules and secretory vesicles fuse with the plasma membrane to form the phagosome, thus allowing for gp91^{phox} and p22^{phox} interaction with the membrane.⁶² In addition, phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)

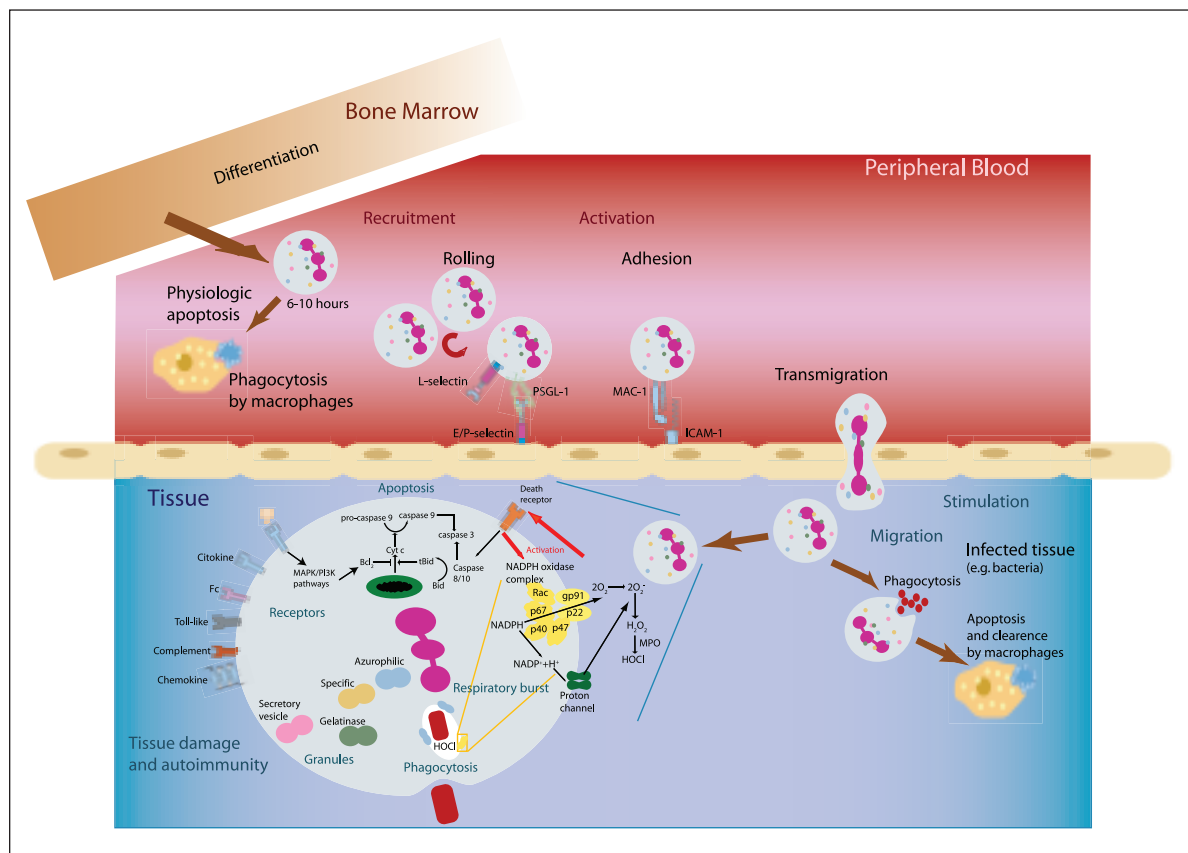


Figure 1. Neutrophil Biology (see text for details).

activation leads to $p47^{\text{phox}}$, $p67^{\text{phox}}$ and Rac2 translocation to the plasma membrane as well as to specific granules where, in complex with membrane components, they can produce O_2^- for a short period of time.⁶³ In granules NADPH oxidase activity is dependent on protein kinase C (PKC) δ and PI3K for proper assembly.^{64,65} NADPH oxidase complex accepts electrons from reduced NADPH at the cytosolic surface of the membrane and transfers them to O_2 on the extracellular surface of the membrane leading to the downstream production of O_2^- and H_2O or hypochlorous acid (HOCl). HOCl constitutes a strong microbicidal agent as it oxidates several bacterial molecules.⁶⁶ However, this molecule also damages most tissues.¹¹ Indeed, HOCl mediates the activation of pro-collagenases and pro-gelatinases⁶⁷ and the production of cholesterol chlorohydrins,⁶⁸ leading to tissue injury. Inappropriate NADPH oxidase assembly and activation can be regulated and prevented by neutrophils through differential location of its components. Production of O_2^- by NADPH oxidase is only possible after certain

events, such as phosphorylation, translocation, and multiple conformational changes.⁶⁹ Neutrophils can also regulate gene expression of NADPH oxidase proteins at the transcriptional level by several transcription factors depending on cytokines and other inflammatory mediators.⁷⁰

Some studies suggest that ROS and MPO activity are not enough for microbicidal capacity; instead, the proteases activated by the respiratory burst process are actually responsible for destroying invading agents.⁷¹ Additionally, ROS is implicated in the regulation of cellular signaling pathways related with homeostasis, proliferation, differentiation, inflammatory and immune responses.⁷² It is also interesting to refer that ROS have characteristics of intracellular messenger such as diffusibility and rapid turnover, allowing for spatial and temporal signaling specificity^{73,74} in a nontoxic concentration.⁷⁵ Intracellularly, ROS can alter redox state and oxidize proteins.⁷⁶ Alteration of redox state can regulate signaling pathways at many levels including receptor functions, enzymatic activity, transcription fac-

tors and gene expression patterns.^{73,77} ROS can also participate in pathways triggered by pro-inflammatory cytokines and chemokines.⁷⁵ For example, neutrophil apoptosis can be increased by activation of inositol phosphatase (SHIP) by the tyrosine kinase Lyn (of the Src-family) via NADPH oxidase-derived ROS.⁷⁸ Another example is that ROS can activate transcription factor nuclear factor (NF)- κ B that is involved in cytokine and chemokine expression by neutrophils in an inflammatory milieu.⁷⁹ Additionally, ROS can also modulate signaling pathways in adjacent cells such as macrophages and endothelial cells.⁷⁵ In the case of inflammation, ROS can be also released extracellularly leading to tissue damage.

Apoptosis

In the absence of activating stimulus, neutrophil stay in circulation approximately 6 to 18 hours and undergo constitutive apoptosis,⁶ a systematic and stereotyped programmed cell death.⁸⁰ Therefore, neutrophils are cells characterized for having a very short half-life.

Apoptosis has two different pathways: extrinsic and intrinsic. The extrinsic pathway is triggered by the ligation of external pro-apoptotic molecules to neutrophil surface death receptors, such as Fas (Apo-1/CD95), TNFRs, TRAIL-R2 and TRAIL-R3.⁸¹ Death receptors are cell surface receptors which contain cysteine-rich extracellular domains and a cytoplasmic motif named "death domain" (DD).^{82,83} These domains allow for the interaction of receptors and intracellular molecules of the apoptotic process,⁸¹ like pro-caspases (cysteine-dependent aspartate-specific proteases) that become activated. The intrinsic pathway is triggered by the release of cytochrome (cyt) c from the mitochondria leading to caspase activation. Neutrophil possesses caspases-1, -3, -4, -6, -7, -8, -9, -10 and -14.⁸⁴ In the intrinsic pathway pro-apoptotic Bcl₂ proteins are able to localize in the outer mitochondrial membrane, altering its permeability. Then cyt c is released into the cytoplasm, where it forms a complex with apoptosis protease-activating factor (APAF)-1, present in high levels, and caspase-9. Ultimately, caspase-9 cleaves downstream caspases and initiates apoptosis.⁸⁵

In the setting of inflammation the apoptotic delay is an important factor for the accumulation of neutrophils in the place of injury. Actually, host and bacterial anti-apoptotic mediators are also able to

delay neutrophil apoptosis, converging on common intracellular molecular pathways. The process of extravasation itself can mediate cell survival,⁸⁶ by cell contact with activated endothelium⁸⁷ and exposure to cytokines. In fact, neutrophil apoptosis can be delayed by IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, TNF, INF- γ , G-CSF, GM-CSF, LPS⁸⁸ and IL-8.⁸⁹ It is interesting to refer that IL-1, IL-6 and TNF can be produced by activated neutrophils to regulate themselves.⁹⁰ Antimicrobial human β -defensins (hBDs), particularly hBD-3, also prolong the lifespan of neutrophils through down-regulation of truncated Bid (tBid) and up-regulation of Bcl-x_L.⁹¹ Most interesting are the recent data which reveal that cathepsin D (stored in azurophilic granules) activates caspase-8 in a caspase-independent but ROS-dependent manner.⁹² However, under inflammatory conditions cathepsin D is kept in granules and neutrophil apoptosis became reduced.⁹² On the other hand, bacterial molecules, such as LPS and LTA, can delay constitutive apoptosis via engagement of Toll-like receptors (TLR) 4 and TLR 2, respectively.^{93,94} Also, TLRs 7, 8 and 9 affect neutrophils life span. Contrarily, after neutrophil phagocyte bacteria, apoptosis is accelerated⁹⁵ by a process called phagocytosis-induced cell death (PICD). However, bacterial ingestion has also been shown to delay apoptosis.⁸⁰ Regarding this matter, it has been shown that engagement of β_2 -integrins, which are involved in PICD, can both accelerate and delay constitutive apoptosis depending on their activation state and the balance between death and survival signals, some of which appear to be cell lineage specific.⁹⁶

Neutrophil apoptosis is controlled by Bcl₂ family proteins, which include anti-apoptotic proteins such as Mcl-1, A1 and Bcl-x_L, and pro-apoptotic proteins, such as Bax- α , Bid, Bak and Bad.^{6,97} The ratio established between anti- and pro-apoptotic molecules, for example, upregulation of Bcl-x_L and downregulation of Bax- α ,⁹⁰ regulates cell death delay.⁹⁸ Activated neutrophils produce high amounts of ROS that can increase apoptosis.⁹⁹ Recent studies suggest that death receptor clustering and the subsequent activation of caspase-8 are ROS dependent and may occur independently of Fas ligation in spontaneous apoptosis.¹⁰⁰ In addition, many cell signaling pathways and cell molecules known to be important in the regulation of apoptosis are influenced by the redox environment.⁸⁵ Some studies pointed out that early mitochondrial dysregulation^{101,102} is a critical step in the induction of apoptosis by oxidant stress. Due to the alteration of mi-

tochondria permeability, ROS can be released into cytoplasm,¹⁰³ promoting alternative cell death pathway.¹⁰⁴ Additionally, exogenous ROS can act upon mitochondrial membrane leading to its depolarization, thus constituting initial stimuli for the activation of the intrinsic pathway.⁸⁵ Therefore, in inflammation sites where activated neutrophils produce higher quantities of ROS there exists a mechanism of apoptotic induction acting as a potential negative feedback in the inflammatory response.⁸⁵

The resolution of inflammation requires at least two different processes, neutrophil apoptosis and clearance of apoptotic cells by macrophages, preventing the host tissue damage by inappropriate release of cell enzymes and proteases.¹⁰⁵ Apoptotic neutrophils externalize phosphatidylserine (PS) and express CD35 and CD63 at the cell surface thus facilitating the recognition by macrophages.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ These are not the only clearance signaling mechanisms. Apoptotic neutrophils have different ways to signal for macrophage ingestion and clearance, such as recruitment signals,¹⁰⁹ membrane changes and cell receptors (e.g. $\alpha\beta3$ /CD36, CD14, CD31, CR3/CR4 among others).¹¹⁰ On the other hand, the ingestion of apoptotic neutrophils, as well as opsonized particles, by macrophages promotes their release of soluble Fas ligand (FasL) which reacts with its receptor (FasR) present on neutrophils,¹⁰ leading to apoptosis of the remaining neutrophils.¹¹¹ Macrophages phagocytose apoptotic cells via their $\alpha\beta3$ integrin-CD36 complex that binds to neutrophils through thrombospondin and other unknown ligands present on the cell surface.¹⁰⁵ CD36 is also important for the recognition of PS on apoptotic cell surface.¹¹² Additionally, the phagocytosis of apoptotic neutrophils can inhibit IL-1 β , IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF, leukotriene C₄ and thromboxane B₂ production by macrophages,¹⁰⁶ thus suppressing the secretion of inflammatory mediators and, consequently, leading to the resolution of inflammation.¹⁰

NETosis

In 2004 it was shown by Brinkmann *et al* that neutrophils were able to form extracellular structures, named neutrophil extracellular traps (NETs).¹¹³ NETs are assembled in cells activated by different pathways and are composed by nuclear components, such as chromatin DNA, histones anchored to this molecular backbone, and cytoplasmic com-

ponents, such as granular peptides and enzymes. Upon activation of several receptors, such as TLRs and FcRs, there is a triggering of a signal transducing cascade that induces the activation of NADPH oxidase and downstream leads to the assembly of NETs, suggesting that its formation is ROS-dependent.¹¹⁴ Due to its composition, NETs function as a web of high concentration of antimicrobial proteins that can trap and kill Gram-positive and -negative bacteria, but also fungus.¹¹⁵ Neutrophils die upon release of these structures. However, this is a form of cell death different from apoptosis and necrosis, named "NETosis".¹¹⁶ NETs represent an unconventional form of immune defense, because neutrophils can trap microorganisms that had no direct contact with the cell and the structure remains active even after neutrophils' death, thus prolonging the microbicidal response. Although NETs assume a role in sites of infection, the extracellular release of proteins, such as cathepsin G and elastase, can cause tissue damage.¹¹⁷ In addition, the presence of nucleic acid can contribute to the development of autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus (SLE) in which there is an exacerbated reaction against the host DNA.¹¹⁵

Neutrophils and Rheumatoid arthritis: a case study

Based on their characteristics and functions it is easy to conclude that neutrophils have an enormous potential for host defense. However, they also have a non-specific action being dependent on components of the immune system to distinguish between invading agents and host antigens.¹⁰ Therefore, if the shutting off of the recruitment of neutrophils is impaired or if the acute insult is not resolved, these cells can inflict injury to the tissues.¹⁰ Specifically, in RA, neutrophils are involved in joint damage.¹¹⁸ RA is a chronic inflammatory disease mainly characterized by synovial hyperplasia and joint destruction. Although the etiopathology of this condition is not completely understood, it is known that it is associated with misregulation of both the cellular immune system and the cytokine network.^{119,120} Neutrophils are prominent participants in the joint inflammation of patients with RA. Insight from a mouse animal model of autoimmune arthritis has suggested that neutrophils are the first immune cells to infiltrate the joint at the early disease stage, with the earliest signs of ankle joint

inflammation correlating with the presence of neutrophils in the synovia.^{121,122} In the same model, abrogation of the synovial inflammatory response was achieved by previous neutrophil depletion,¹²² further strengthening the importance of the neutrophil as an essential component of the initial immune response in RA. In the clinical setting, we have observed that neutrophils are present in high numbers in the synovial tissue during the initial stages of RA (unpublished data),¹²³ as already reported in previous studies,¹ and are described to persist in the synovial fluid during the perpetuation of this disease.¹²⁴ A patient in an active disease state may have a synovial fluid cellular infiltrate containing up to 90% of neutrophils.¹²⁵ However, it is assumed that they are largely absent in joint tissues, except in cartilage and pannus-cartilage interface where in the early stages of disease cartilage damage occurs due to the action of serine and metalloproteinases (MMPs)^{126,127} stored in their granules and by the production of ROS and chlorinated oxidants.¹¹⁸ Despite these findings, neutrophils are generally an understudied cell in RA and are often considered simply as a terminally differentiated cell of the innate immune system, merely with cytotoxic potential and capacity to inflict tissue damage, and lacking the potential to interfere with the initiation and development of an autoimmune disease such as RA.

In RA, neutrophils are recruited into inflamed joints by chemoattractants present in synovial fluid, such as LTB₄, C5a, IL-8 and TGF- β . When these cells arrive at the joints, they become exposed to a wide spectrum of pro-inflammatory cytokines and growth factors such as IL-1 β , IL-6, TNF and GM-CSF.¹²⁸ In addition, IL-17 appears to stimulate the production of cytokines that attract neutrophils to the site of inflammation, stimulate granulopoiesis and/or induce production of chemokines.^{129,130} Other important activating factor appears to be IgG-containing immune complexes that trigger stimulation of the respiratory burst and degranulation.^{131,132} In addition to cytokines, other stimuli, such as adhesion, transmigration and hypoxia, are also able to activate gene expression.

There are many differences in protein expression between synovial fluid and blood-derived neutrophils in RA patients. Neutrophils from synovial fluid have mobilized pre-formed molecules from intracellular stores to the cell surface and activated gene expression resulting from enhanced transcription and translation.^{133,134} Consequently, several

gene products are up-regulated such as IL-8, CXCR4, TNFR and MMP-9, allowing not only the up-regulation of cell functions but also the development of new cellular responses, e.g. the antigen-presentation to T cell via activated major histocompatibility complex (MHC) classe II expression.¹²⁵ In fact, synovial fluid neutrophils were described to acquire an antigen-presenting function through cytokine stimulation, allowing T cell function modulation, an important feature in RA pathology.¹³⁴ This hypothesis is conflicting with the traditional view of neutrophils as a terminally differentiated cell.¹³⁵

Moreover, recent data from animal studies show that neutrophils play a crucial role in the initiation and progression of arthritis. For example, in the K/BxN mice model the administration of a neutrophil-depleting antibody before or simultaneously with disease induction prevent its initiation. Also, its administration performed until 3 days after arthritis induction can revert its progression.¹²²

Considering RA as a T cell driven pathology, some authors assumed that the differences between rheumatoid and non-rheumatoid circulating neutrophils are a consequence rather than an initially event in RA.¹⁰ However, therapies in use and others being tested in clinical trials for RA are commonly anti-inflammatory drugs that have profound effect on neutrophil functions, molecules (e.g. anti-adhesion) and activation (e.g. anti-cytokine antibodies),¹³⁶ reinforcing the idea that these cells are relevant players in RA. A good and simple example of this is the fact that methotrexate, the gold standard drug for the treatment of RA, abrogates the delayed neutrophil apoptosis observed in early RA patients.¹³⁷

Conclusion

The old view of the neutrophil as a terminally differentiated cell completely focused on destroying pathogens and tissues is no longer in line with the new data related with their cellular and molecular mechanisms. In fact, neutrophils are unique cells in their ability to be immune decision-shapers and to induce damage and healing. The knowledge about the neutrophil complex biology and their role in immune-mediated inflammatory diseases is expected to reveal new promising therapeutic targets. Hopefully, time will come when specific neutrophil targeted therapies will play a role in the treatment of diseases such as RA.

Corresponding author

Rita Cascão
Rheumatology Research Unit
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Edifício Egas Moniz, Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
E-mail: ritacascão@fm.ul.pt

Acknowledgments

This study was supported by the Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BD/40513/2007) and by a grant from Sociedade Portuguesa de Reumatologia/Schering-Plough 2005.

References

- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006;6:173-182.
- Skokowa J, Welte K. LEF-1 is a decisive transcription factor in neutrophil granulopoiesis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1106:143-151.
- Skokowa J, Cario G, Uenal M et al. LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopenia and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 2006;12:1191-1197.
- Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006;354:2034-2045.
- Christopher MJ, Link DC. Regulation of neutrophil homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:3-8.
- Akgul C, Moulding DA, Edwards SW. Molecular control of neutrophil apoptosis. *FEBS Lett* 2001;487:318-322.
- Starckx S, Van den Steen PE, Wuyts A, Van Damme J, Opdenakker G. Neutrophil gelatinase B and chemokines in leukocytosis and stem cell mobilization. *Leuk Lymphoma* 2002;43:233-241.
- Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M et al. Cytokine-mediated regulation of CXCR4 expression in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2002;71:711-717.
- Martin C, Burdon PC, Bridger G, Gutierrez-Ramos JC, Williams TJ, Rankin SM. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity* 2003;19:583-593.
- Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest* 2000;80:617-653.
- Burg ND, Pillinger MH. The neutrophil: function and regulation in innate and humoral immunity. *Clin Immunol* 2001;99:7-17.
- Moore KL, Patel KD, Bruehl RE et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P-selectin. *J Cell Biol* 1995;128:661-671.
- Patel KD, Moore KL, Nollert MU, McEver RP. Neutrophils use both shared and distinct mechanisms to adhere to selectins under static and flow conditions. *J Clin Invest* 1995;96:1887-1896.
- Steege M, Borges E, Berger J, Schwarz H, Vestweber D. The E-selectin-ligand ESL-1 is located in the Golgi as well as on microvilli on the cell surface. *J Cell Sci* 1997;110 (Pt 6):687-694.
- Li X, Steeber DA, Tang ML, Farrar MA, Perlmutter RM, Tedder TF. Regulation of L-selectin-mediated rolling through receptor dimerization. *J Exp Med* 1998;188:1385-1390.
- Simon SI, Hu Y, Vestweber D, Smith CW. Neutrophil tethering on E-selectin activates beta 2 integrin binding to ICAM-1 through a mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *J Immunol* 2000;164:4348-4358.
- Hidari KI, Weyrich AS, Zimmerman GA, McEver RP. Engagement of P-selectin glycoprotein ligand-1 enhances tyrosine phosphorylation and activates mitogen-activated protein kinases in human neutrophils. *J Biol Chem* 1997;272:28750-28756.
- Urzaizqui A, Serrador JM, Viedma F et al. ITAM-based interaction of ERM proteins with Syk mediates signaling by the leukocyte adhesion receptor PSGL-1. *Immunity* 2002;17:401-412.
- Ba X, Chen C, Gao Y, Zeng X. Signaling function of PSGL-1 in neutrophil: tyrosine-phosphorylation-dependent and c-Abl-involved alteration in the F-actin-based cytoskeleton. *J Cell Biochem* 2005;94:365-373.
- Bargatze RE, Kurk S, Butcher EC, Jutila MA. Neutrophils roll on adherent neutrophils bound to cytokine-induced endothelial cells via L-selectin on the rolling cells. *J Exp Med* 1994;180:1785-1792.
- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk E, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9991-9995.
- Filep JG, Delalandre A, Payette Y, Foldes-Filep E. Glucocorticoid receptor regulates expression of L-selectin and CD11/CD18 on human neutrophils. *Circulation* 1997;96:295-301.
- Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P et al. Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14540-14545.
- Del Maschio A, Zanetti A, Corada M et al. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol* 1996;135:497-510.
- Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998;142:117-127.
- Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:449-460.
- Berman ME, Muller WA. Ligation of platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31) on monocytes and neutrophils increases binding capacity.

- city of leukocyte CR3 (CD11b/CD18). *J Immunol* 1995;154:299-307.
28. Colgan SP. Lipid mediators in epithelial cell-cell interactions. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:754-760.
29. McMahon B, Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:189-201.
30. Louis NA, Hamilton KE, Colgan SP. Lipid mediator networks and leukocyte transmigration. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:197-202.
31. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8 (IL-8): the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991;17:17-23.
32. Chadwick VS, Mellor DM, Myers DB et al. Production of peptides inducing chemotaxis and lysosomal enzyme release in human neutrophils by intestinal bacteria in vitro and in vivo. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:121-128.
33. Bohnsack JF, Chang J, Zhou X, Yednock TA. Mechanisms of beta 1 integrin-dependent adherence of granulocytic HL60 to fibronectin. *J Leukoc Biol* 1995;57:592-599.
34. Loike JD, Cao L, Budhu S et al. Differential regulation of beta1 integrins by chemoattractants regulates neutrophil migration through fibrin. *J Cell Biol* 1999;144:1047-1056.
35. Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 1996;84:359-369.
36. Seveau S, Keller H, Maxfield FR, Piller F, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophil polarity and locomotion are associated with surface redistribution of leukosialin (CD43), an antiadhesive membrane molecule. *Blood* 2000;95:2462-2470.
37. Kobayashi Y. The role of chemokines in neutrophil biology. *Front Biosci* 2008;13:2400-2407.
38. Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev* 2000;177:195-203.
39. Schroder AK, von der Ohe M, Kolling U et al. Polymorphonuclear leucocytes selectively produce anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist and chemokines, but fail to produce pro-inflammatory mediators. *Immunology* 2006;119:317-327.
40. Cassatella MA, Huber V, Calzetti F et al. Interferon-activated neutrophils store a TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo-2 ligand) intracellular pool that is readily mobilizable following exposure to proinflammatory mediators. *J Leukoc Biol* 2006;79:123-132.
41. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995;16:21-26.
42. Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 2003;5:1317-1327.
43. Hartmann J, Sceppek S, Lindau M. Regulation of granule size in human and horse eosinophils by number of fusion events among unit granules. *J Physiol* 1995;483(Pt 1):201-209.
44. Borregaard N, Sehested M, Nielsen BS, Sengelov H, Kjeldsen L. Biosynthesis of granule proteins in normal human bone marrow cells. Gelatinase is a marker of terminal neutrophil differentiation. *Blood* 1995;85:812-817.
45. Cowland JB, Borregaard N. The individual regulation of granule protein mRNA levels during neutrophil maturation explains the heterogeneity of neutrophil granules. *J Leukoc Biol* 1999;66:989-995.
46. Arnljots K, Sorensen O, Lollike K, Borregaard N. Timing, targeting and sorting of azurophil granule proteins in human myeloid cells. *Leukemia* 1998;12:1789-1795.
47. Bjerregaard MD, Jurlander J, Klausen P, Borregaard N, Cowland JB. The in vivo profile of transcription factors during neutrophil differentiation in human bone marrow. *Blood* 2003;101:4322-4332.
48. Sengelov H, Follin P, Kjeldsen L, Lollike K, Dahlgren C, Borregaard N. Mobilization of granules and secretory vesicles during in vivo exudation of human neutrophils. *J Immunol* 1995;154:4157-4165.
49. Borregaard N, Sorensen OE, Theilgaard-Monch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends Immunol* 2007;28:340-345.
50. Chertov O, Michiel DE, Xu L et al. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. *J Biol Chem* 1996;271:2935-2940.
51. McKenzie SE, Schreiber AD. Fc gamma receptors in phagocytes. *Curr Opin Hematol* 1998;5:16-21.
52. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:136-145.
53. Jankowski A, Scott CC, Grinstein S. Determinants of the phagosomal pH in neutrophils. *J Biol Chem* 2002;277:6059-6066.
54. Lee WL, Harrison RE, Grinstein S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes Infect* 2003;5:1299-1306.
55. Fallman M, Lew DP, Stendahl O, Andersson T. Receptor-mediated phagocytosis in human neutrophils is associated with increased formation of inositol phosphates and diacylglycerol. Elevation in cytosolic free calcium and formation of inositol phosphates can be dissociated from accumulation of diacylglycerol. *J Clin Invest* 1989;84:886-891.
56. Yamamoto K, Johnston RB, Jr. Dissociation of phagocytosis from stimulation of the oxidative metabolic burst in macrophages. *J Exp Med* 1984;159:405-416.
57. Caron E, Hall A. Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GTPases. *Science* 1998;282:1717-1721.
58. Massol P, Montcourrier P, Guillemot JC, Chavrier P. Fc receptor-mediated phagocytosis requires CDC42 and Rac1. *Embo J* 1998;17:6219-6229.
59. Swanson JA, Baer SC. Phagocytosis by zippers and triggers. *Trends Cell Biol* 1995;5:89-93.
60. Yamamori T, Inanami O, Nagahata H, Cui Y, Kuwaba-

- ra M. Roles of p38 MAPK, PKC and PI3-K in the signaling pathways of NADPH oxidase activation and phagocytosis in bovine polymorphonuclear leukocytes. *FEBS Lett* 2000;467:253-258.
61. Nauseef WM. The NADPH-dependent oxidase of phagocytes. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:373-382.
 62. Borregaard N. The respiratory burst of phagocytosis: biochemistry and subcellular localization. *Immunol Lett* 1985;11:165-171.
 63. Ambruso DR, Cusack N, Thurman G. NADPH oxidase activity of neutrophil specific granules: requirements for cytosolic components and evidence of assembly during cell activation. *Mol Genet Metab* 2004;81:313-321.
 64. Sergeant S, McPhail LC. Opsonized zymosan stimulates the redistribution of protein kinase C isoforms in human neutrophils. *J Immunol* 1997;159:2877-2885.
 65. Brown GE, Stewart MQ, Liu H, Ha VL, Yaffe MB. A novel assay system implicates PtdIns(3,4)P(2), PtdIns(3)P, and PKC delta in intracellular production of reactive oxygen species by the NADPH oxidase. *Mol Cell* 2003;11:35-47.
 66. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-376.
 67. Weiss SJ, Peppin G, Ortiz X, Ragsdale C, Test ST. Oxidative autoactivation of latent collagenase by human neutrophils. *Science* 1985;227:747-749.
 68. Heinecke JW, Li W, Mueller DM, Bohrer A, Turk J. Cholesterol chlorohydrin synthesis by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system: potential markers for lipoproteins oxidatively damaged by phagocytes. *Biochemistry* 1994;33:10127-10136.
 69. Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases. *J Leukoc Biol* 2004;76:760-781.
 70. Skalnik DG. Transcriptional mechanisms regulating myeloid-specific genes. *Gene* 2002;284:1-21.
 71. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL et al. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature* 2002;416:291-297.
 72. Touyz RM. Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: implications in vascular physiology and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1302-1314.
 73. Tonks NK. Redox redux: revisiting PTPs and the control of cell signaling. *Cell* 2005;121:667-670.
 74. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:159-173.
 75. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med* 2007;42:153-164.
 76. Liang B, Petty HR. Imaging neutrophil activation: analysis of the translocation and utilization of NAD(P)H-associated autofluorescence during antibody-dependent target oxidation. *J Cell Physiol* 1992;152:145-156.
 77. Suzuki YJ, Nagase H, Nie K, Park AM. Redox control of growth factor signaling: recent advances in cardiovascular medicine. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:829-834.
 78. Gardai S, Whitlock BB, Helgason C et al. Activation of SHIP by NADPH oxidase-stimulated Lyn leads to enhanced apoptosis in neutrophils. *J Biol Chem* 2002;277:5236-5246.
 79. Nick JA, Avdi NJ, Young SK et al. Selective activation and functional significance of p38alpha mitogen-activated protein kinase in lipopolysaccharide-stimulated neutrophils. *J Clin Invest* 1999;103:851-858.
 80. Anwar S, Whyte MK. Neutrophil apoptosis in infectious disease. *Exp Lung Res* 2007;33:519-528.
 81. Akgul C, Edwards SW. Regulation of neutrophil apoptosis via death receptors. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:2402-2408.
 82. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998;281:1305-1308.
 83. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997;88:355-365.
 84. Goepel F, Weinmann P, Schymeinsky J, Walzog B. Identification of caspase-10 in human neutrophils and its role in spontaneous apoptosis. *J Leukoc Biol* 2004;75:836-843.
 85. Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:413-424.
 86. Watson RW, Rotstein OD, Nathens AB, Parodo J, Marshall JC. Neutrophil apoptosis is modulated by endothelial transmigration and adhesion molecule engagement. *J Immunol* 1997;158:945-953.
 87. Ginis I, Faller DV. Protection from apoptosis in human neutrophils is determined by the surface of adhesion. *Am J Physiol* 1997;272:295-309.
 88. Girard D, Paquet ME, Paquin R, Beaulieu AD. Differential effects of interleukin-15 (IL-15) and IL-2 on human neutrophils: modulation of phagocytosis, cytoskeleton rearrangement, gene expression, and apoptosis by IL-15. *Blood* 1996;88:3176-3184.
 89. Leuenroth SJ, Grutkoski PS, Ayala A, Simms HH. Suppression of PMN apoptosis by hypoxia is dependent on Mcl-1 and MAPK activity. *Surgery* 2000;128:171-177.
 90. Ocana MG, Asensi V, Montes AH, Meana A, Celada A, Valle-Garay E. Autoregulation mechanism of human neutrophil apoptosis during bacterial infection. *Mol Immunol* 2007.
 91. Nagaoka I, Niyonsaba F, Tsutsumi-Ishii Y, Tamura H, Hirata M. Evaluation of the effect of human beta-defensins on neutrophil apoptosis. *Int Immunol* 2008;20:543-553.
 92. Conus S, Perozzo R, Reinheckel T et al. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis.

- tosis during the resolution of inflammation. *J Exp Med* 2008;205:685-698.
93. Sabroe I, Prince LR, Jones EC et al. Selective roles for Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 in the regulation of neutrophil activation and life span. *J Immunol* 2003;170:5268-5275.
94. Lotz S, Aga E, Wilde I et al. Highly purified lipoteichoic acid activates neutrophil granulocytes and delays their spontaneous apoptosis via CD14 and TLR2. *J Leukoc Biol* 2004;75:467-477.
95. Coxon A, Rieu P, Barkalow FJ et al. A novel role for the beta 2 integrin CD11b/CD18 in neutrophil apoptosis: a homeostatic mechanism in inflammation. *Immunity* 1996;5:653-666.
96. Peng SL. Neutrophil apoptosis in autoimmunity. *J Mol Med* 2006;84:122-125.
97. Weinmann P, Gaeltgens P, Walzog B. Bcl-XL- and Bax-alpha-mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3. *Blood* 1999;93:3106-3115.
98. van Delft MF, Huang DC. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis. *Cell Res* 2006;16:203-213.
99. Watson RW. Redox regulation of neutrophil apoptosis. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:97-104.
100. Scheel-Toellner D, Wang K, Assi LK et al. Clustering of death receptors in lipid rafts initiates neutrophil spontaneous apoptosis. *Biochem Soc Trans* 2004;32:679-681.
101. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000;29:323-333.
102. Kroemer G. Mitochondrial control of apoptosis: an introduction. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:433-435.
103. Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 2000;5:415-418.
104. Małanski NA, Roos D, Kuijpers TW. Tumor necrosis factor alpha induces a caspase-independent death pathway in human neutrophils. *Blood* 2003;101:1987-1995.
105. Savill J, Haslett C. Granulocyte clearance by apoptosis in the resolution of inflammation. *Semin Cell Biol* 1995;6:385-393.
106. Fadok VA, Bratton DL, Frasch SC, Warner ML, Henson PM. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ* 1998;5:551-562.
107. Hall SE, Savill JS, Henson PM, Haslett C. Apoptotic neutrophils are phagocytosed by fibroblasts with participation of the fibroblast vitronectin receptor and involvement of a mannose/fucose-specific lectin. *J Immunol* 1994;153:3218-3227.
108. Beinert T, Munzing S, Possinger K, Krombach F. Increased expression of the tetraspanins CD53 and CD63 on apoptotic human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2000;67:369-373.
109. Ravichandran KS. «Recruitment signals» from apoptotic cells: invitation to a quiet meal. *Cell* 2003;113:817-820.
110. Walker A, Ward C, Taylor EL et al. Regulation of neutrophil apoptosis and removal of apoptotic cells. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:447-454.
111. Brown SB, Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes. *J Immunol* 1999;162:480-485.
112. Fadok VA, Warner ML, Bratton DL, Henson PM. CD36 is required for phagocytosis of apoptotic cells by human macrophages that use either a phosphatidylserine receptor or the vitronectin receptor (alpha v beta 3). *J Immunol* 1998;161:6250-6257.
113. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-1535.
114. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176:231-241.
115. Wartha F, Beiter K, Normark S, Henriques-Normark B. Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2007;10:52-56.
116. Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE* 2007;2007:pe11.
117. Lee WL, Grinstein S. Immunology. The tangled webs that neutrophils weave. *Science* 2004;303:1477-1478.
118. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997;18:320-324.
119. Beaulieu AD, McColl SR. Differential expression of two major cytokines produced by neutrophils, interleukin-8 and the interleukin-1 receptor antagonist, in neutrophils isolated from the synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:855-859.
120. Ridderstad A, Abedi-Valugerdi M, Moller E. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 1991;23:219-223.
121. Mandik-Nayak L, Allen PM. Initiation of an autoimmune response: insights from a transgenic model of rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 2005;32:5-13.
122. Wipke BT, Allen PM. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2001;167:1601-1608.
123. Mourão AF, Canhão H, Cascão R et al. Synovial tissue highly infiltrated by neutrophils in the very early phase of rheumatoid arthritis. Submitted.
124. Mohr W, Pelster B, Wessinghage D. Polymorphonuclear granulocytes in rheumatic tissue destruction. VI. The occurrence of PMNs in menisci of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1984;5:39-44.
125. Cross A, Bakstad D, Allen JC, Thomas L, Moots RJ, Edwards SW. Neutrophil gene expression in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005;12:191-202.
126. Chatham WW, Swaim R, Frohsin H, Jr., Heck LW, Miller EJ, Blackburn WD, Jr. Degradation of human

- articular cartilage by neutrophils in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1993;36:51-58.
127. Larbre JP, Moore AR, Da Silva JA, Iwamura H, Ioannou Y, Willoughby DA. Direct degradation of articular cartilage by rheumatoid synovial fluid: contribution of proteolytic enzymes. *J Rheumatol* 1994;21:1796-1801.
 128. Feldmann M, Brennan FM, Chantry D et al. Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 1990;49:480-486.
 129. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1345-1352.
 130. Jovanovic DV, Martel-Pelletier J, Di Battista JA et al. Stimulation of 92-kd gelatinase (matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages: a possible role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1134-1144.
 131. Robinson JJ, Watson F, Bucknall RC, Edwards SW. Role of Fc gamma receptors in the activation of neutrophils by soluble and insoluble immunoglobulin aggregates isolated from the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:515-520.
 132. Robinson J, Watson F, Bucknall RC, Edwards SW. Activation of neutrophil reactive-oxidant production by synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. Soluble and insoluble immunoglobulin aggregates activate different pathways in primed and unprimed cells. *Biochem J* 1992;286:345-351.
 133. Quayle JA, Watson F, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophils from the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis express the high affinity immunoglobulin G receptor, Fc gamma RI (CD64): role of immune complexes and cytokines in induction of receptor expression. *Immunology* 1997;91:266-273.
 134. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA, Edwards SW, Moots RJ. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2796-2806.
 135. Iking-Konert C, Ostendorf B, Sander O et al. Trans-differentiation of polymorphonuclear neutrophils to dendritic-like cells at the site of inflammation in rheumatoid arthritis: evidence for activation by T cells. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1436-1442.
 136. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-160.
 137. Weinmann P, Moura RA, Caetano-Lopes JR et al. Delayed neutrophil apoptosis in very early rheumatoid arthritis patients is abrogated by methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:885-887.

3rd Latin American Congress on Autoimmunity

Buenos Aires, Argentina
30 de Julho a 1 de Agosto de 2009

NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DEGENERATIVA DISCAL

Manuel Ribeiro da Silva,* Cristina João Domingues,** Rui Peixoto Pinto,*** Nuno Neves,****
Rui Milheiro Matos,***** José Manuel Tulha,**** Abel Trigo Cabral*****

Resumo

A Doença Degenerativa do Disco intervertebral (DDD) é uma patologia crónica e multifactorial que pode manifestar-se por dor axial, radiculopatia ou mielopatia. Constitui uma causa crescente nas sociedades ocidentais de dor lombar e morbilidade, com importantes custos sócio-económicos. As opções terapêuticas existentes não intervêm no processo de degeneração do disco intervertebral e nem sempre são eficazes em tratar os seus sintomas.

A diminuição da concentração de proteoglicanos no núcleo pulposo parece ser o evento mais importante na patofisiologia da DDD. O equilíbrio entre a síntese e degradação dos componentes da matriz extracelular do disco intervertebral pode ser alterado pela utilização de várias proteínas, incluindo os factores de crescimento. A transferência de genes que codificam estas proteínas surge como uma opção de tratamento muito atractiva e já foi realizada de forma bem sucedida em modelos animais. Um outro pólo de interesse, e com elevado potencial terapêutico é a transferência de células estaminais de forma a repopular o disco intervertebral degenerado revertendo dessa forma o processo patológico do disco.

Os autores descrevem o conhecimento actual sobre a DDD e o estado da investigação realizada

no âmbito da terapia genética aplicada a esta patologia. A compreensão dos mecanismos biológicos da degeneração do disco bem como a manipulação genética e transferência das células estaminais de forma controlada adivinham-se como muito promissoras no controlo e tratamento desta patologia crescente.

Palavras-Chave: Disco intervertebral; Doenças vertebrais Degenerativas; Terapia Biológica; Terapia Genética; Células Estaminais.

Abstract

The degenerative disc disease (DDD) is a chronic and multifactorial condition of the intervertebral disc that can manifest itself by axial pain, radiculopathy, myelopathy and spinal stenosis. It constitutes an increasing cause of lumbar pain and morbidity in Western Societies, with important socio-economic implications. The available treatment options do not modify the intervertebral disc degeneration process and they are not always capable of relieving symptoms.

The loss of proteoglycan content of nucleus pulposus appears to be the main event on DDD pathophysiology. The balance between synthesis and catabolism of the extracellular matrix can be altered by the use of several proteins, including growth factors. The transfer of genes encoding these proteins is an attractive treatment option and has been successfully achieved in animal models. Moreover, the transfer of stem cells in order to repopulate the degenerated disc and to revert the pathologic process might be another promissory strategy.

The authors describe the actual knowledge about DDD and the investigation that has been made in gene therapy for DDD. The comprehension of the biological mechanisms of degeneration, as well as genetic manipulation and transfer of stem cells could be decisive and revolutionary in the

* Interno Complementar, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

** Licenciada em Medicina, Faculdade de Medicina Universidade do Porto

*** Chefe de Serviço, Grupo de Coluna, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**** Assistente Hospitalar, Grupo de Coluna, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

***** Assistente Hospitalar, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

***** Interno Complementar, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

***** Director de Serviço, Serviço Ortopedia Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

understanding and treatment of this epidemic condition.

Keywords: Intervertebral disc; Degenerative disc disease; Biologic therapy; Genetic therapy; Stem cells.

Introdução

A Dor Lombar constitui uma das maiores causas de morbilidade em todas as sociedades ocidentais industrializadas. É estimado que até 80% da população nestes países venha a experimentar alguma forma de lombalgia ao longo da sua vida, e que aproximadamente 10% destes indivíduos se tornem permanentemente incapacitados devido a dor lombar. Tal acontecimento não só constitui uma fonte de enorme perturbação para os doentes e seus familiares, como representa um enorme fardo económico nos sistemas de saúde destes países.^{1,2,3}

Apesar de existirem numerosas causas de dor lombar, está provada uma forte associação com a Doença Degenerativa do Disco Intervertebral (DDD). A DDD está também claramente associada à ocorrência de espondilodiscartrose, radiculopatia e mielopatia lombar.^{1,2,3}

Vários factores genéticos e ambientais parecem estar envolvidos na génese da DDD, mas a sua importância relativa não está ainda bem determinada. Embora nem todo o processo de degenerescência do disco intervertebral seja conhecido, as alterações estruturais que daí resultam estão já bem descritas. O evento mais importante na fisiopatologia da DDD parece ser a diminuição da concentração de proteoglicanos na matriz intercelular, resultando em desidratação do núcleo pulposo, diminuição da espessura do disco e alteração das propriedades mecânicas deste. Por sua vez, estas alterações causam disfunção da biomecânica do segmento móvel da coluna, aumentando a carga sobre outras estruturas vertebrais (tais como as facetas articulares intervertebrais e pratos vertebrais), provocando a degenerescência destas.

As estratégias de tratamento actualmente disponíveis consistem em tratamentos não cirúrgicos sintomáticos e tratamentos cirúrgicos paliativos, que em vez de abordarem a causa da doença, abordam o sintoma que dela resulta, não interferindo na reversão e reparação do disco intervertebral degenerado, proporcionando apenas alívio sintomático e podendo mesmo acelerar o processo dege-

nerativo discal nos discos adjacentes.

A DDD constitui assim actualmente um processo degenerativo irreversível sem tratamento eficaz disponível. Apesar disto, recentes avanços na compreensão dos processos de reparação tecidual, terapia genética e biologia das células estaminais, levaram à identificação de novas estratégias terapêuticas que se baseiam na engenharia tecidual com vista à reparação, reversão e regeneração do Disco Intervertebral Degenerado.^{4,5}

Para que fosse possível tratar esta patologia a nível molecular, tornou-se necessário identificar genes com interesse terapêutico. Foi já demonstrado que a aplicação exógena de factores de crescimento conduz à síntese aumentada de proteoglicanos. No entanto, a curta semi-vida destes produtos e curta duração dos seus efeitos biológicos torna-os inapropriados para o tratamento de uma doença de carácter crónico como a DDD. A possibilidade de introduzir no disco intervertebral genes que expressam proteínas com interesse terapêutico, de maneira a que estas proteínas sejam produzidas de forma contínua e impeçam a degenerescência do disco, é bastante apelativa e tem sido alvo de investigação nos últimos anos. A manipulação de células estaminais com vista à repopulação e regeneração do disco intervertebral também constitui uma das áreas de maior entusiasmo e esperança no tratamento da DDD.

O objectivo deste artigo é descrever o conhecimento actual mais relevante sobre a fisiologia e fisiopatologia do disco intervertebral e a investigação realizada no âmbito da terapia genética na DDD.

O Disco Intervertebral Humano

O disco intervertebral é uma estrutura fibrocartilaginosa que une os corpos vertebrais e permite algum grau de movimento entre estes. É constituído por uma zona central – o núcleo pulposo, uma zona mais periférica – o anel fibroso, e uma placa terminal de cartilagem hialina ligado ao osso.

O anel fibroso é uma estrutura formada por lâminas de fibras de colagénio orientadas concentricamente, que na sua zona mais periférica se continuam nos tecidos adjacentes, nomeadamente, os ligamentos longitudinais anterior e posterior, placas terminais e corpos vertebrais.⁶⁻⁹

O núcleo pulposo é constituído principalmente por água e proteoglicanos e possui uma consistência gelatinosa, apropriada à sua função de absorção das forças compressivas exercidas sobre o dis-

co intervertebral.

As células do anel fibroso produzem colagénio dos tipos I e II, enquanto o núcleo pulposo parece produzir apenas colagénio do tipo II.⁶⁻⁹

Os proteoglicanos estão presentes em maior quantidade no núcleo pulposo do que no anel fibroso, constituindo cerca de metade do peso seco do núcleo pulposo. São moléculas formadas por uma proteína central à qual está ancorada pelo menos uma cadeia de glicosaminoglicanos. Os glicosaminoglicanos predominantes do disco intervertebral são o sulfato de condroitina e o sulfato de queratina. O agrecano é o proteoglicano principal do disco intervertebral. Os proteoglicanos ligam-se a outras proteínas e ao hialuronato, formando grandes agregados hidrofílicos capazes de reter água no disco intervertebral, absorvendo a maior parte das forças compressivas que se exercem sobre a coluna vertebral e dispersando o restante pelas fibras de anel fibroso circundante.

O colagénio é outra molécula de grande importância na estrutura da matriz extracelular do disco intervertebral. Está presente em maior concentração no anel fibroso do que no núcleo pulposo, formando cerca de dois terços do peso seco do anel fibroso. É responsável pela força tênsil do disco, aumenta a estabilidade entre as vértebras e resiste à deformação excessiva do disco. Os colagénios dos tipos I e II constituem 80% do colagénio presente no disco intervertebral. O colagénio tipo I encontra-se em maior concentração na periferia do disco e a sua concentração vai diminuindo em direcção ao centro do disco; o oposto acontece em relação ao colagénio tipo II. Estão também presentes pequenas quantidades de colagénio dos tipos III, V, VI, IX e XI.⁶⁻⁹

A Doença Degenerativa do Disco

Como nenhum outro tecido musculo-esquelético o disco intervertebral passa por um processo de alterações destrutivas da sua estrutura associadas à idade e processo degenerativo. O grau de destruição tecidual está intimamente relacionado com a idade, mas a extensão das alterações varia notavelmente entre os diferentes componentes do disco. Diferenças substanciais são observadas entre indivíduos, com indivíduos jovens evidenciando um disco intervertebral com as características que seriam de esperar encontrar num idoso e vice-versa. Para além disso não está demonstrada uma relação inequívoca entre DDD e dor lombar.¹⁰

O termo DDD é utilizado para retratar as altera-

ções por que passa o disco intervertebral sem que isso signifique que a existência de degeneração discal seja sinónimo de dor lombar. Apesar disso, os resultados da literatura bem como a opinião de muitos médicos e investigadores apontam no sentido de que o disco intervertebral seja um dos principais agentes etiológicos da dor lombar, devido às alterações degenerativas a que é sujeito e à perda de função do segmento de movimento quando anquilosado.⁷

Com o aumento da idade, à medida que ocorre o crescimento e maturação esquelética, inicia-se também o processo degenerativo que leva à alteração da morfologia e consequentemente da função do disco intervertebral. Isto reflecte-se por alterações na biossíntese e desnaturação da matriz extracelular durante o processo de envelhecimento. O núcleo pulposo dos discos degenerados é caracterizado por uma diminuição do conteúdo de água e proteoglicanos, levando à perda do seu aspecto gelatinoso característico e das suas propriedades hidroestáticas. As alterações degenerativas do anulo fibroso são menos evidentes, mas resultam em lamelas irregulares e aumento da desorganização das redes lamelares de colagénio e elastina. A substituição da estrutura de um núcleo pulposo gelatinoso por uma estrutura fibrosada resulta em diminuição da flexibilidade do disco intervertebral e em consequente fissuração do mesmo em muitos casos.⁶⁻¹⁰

Apesar da etiologia e fisiopatologia da DDD estar longe de ser compreendida, existe um consenso que não existe um factor que possa ser unicamente responsabilizado pelos fenómenos complexos de degeneração discal. Existe sim um conjunto alargado de factores endógenos e exógenos, com diferentes contribuições individuais, dos quais resulta a degeneração discal. Estes factores podem ser divididos em três grandes grupos: carga mecânica, predisposição genética e efeitos nutricionais.

Apesar de não ser inequívoco que o disco intervertebral sofra directamente com as cargas mecânicas, parece provável que as lesões mecânicas nos corpos vertebrais adjacentes contribuam para o início da degeneração discal. A maioria dos estudos em animais sugere que certas formas de carga mecânica (nomeadamente compressivas e vibratórias) induzam a degeneração discal; por outro lado, vários estudos em humanos não forneceram uma ligação forte entre exposições ocupacionais e doença degenerativa do disco, sugerindo uma etiologia mais complexa para este processo degenerativo.⁷

Os recentes avanços tecnológicos no estudo do

genoma humano confirmaram a existência de uma predisposição genética para a DDD, através da identificação de polimorfismos genéticos relacionados com o processo degenerativo. A maioria dos polimorfismos descritos afectam genes envolvidos na integridade estrutural e funcional do disco intervertebral.¹¹⁻¹⁴ Estes factos sugerem que o *background* genético é responsável pela integridade de um disco saudável. Se ocorrerem mutações nestes genes, a existência de estímulos exógenos que em condições normais seriam inócuos, pode levar à ocorrência ou aceleração de alterações degenerativas do disco. Esta teoria tem implícito o facto de os factores genéticos serem o elemento preponderante na degeneração discal e que os factores ambientais desempenham apenas um papel modesto. Apesar do papel preponderante da predisposição genética, as lesões discais podem ocorrer não só quando forças normais são aplicadas a tecidos deficientes, como quando forças exageradas são aplicadas a tecidos normais.

Outro factor considerado importante na génese da doença degenerativa discal prende-se com um aporte nutricional insuficiente. Uma vez que o disco intervertebral é uma estrutura predominantemente avascular, as suas células encontram-se numa situação precária para efectuar uma nutrição e remoção de resíduos metabólicos eficaz. A distribuição de glicose e oxigénio, bem como a remoção de ácido láctico ficam limitadas a fenómenos de difusão passiva. Em conjunto, estes fenómenos criam um cenário de condições adversas, que aumentam as taxas de apoptose celular no disco e diminuição da sua população celular. Em consequência desta apoptose aumentada, as células remanescentes, são confrontadas com uma sobrecarga de trabalho aumentada para manter a matriz discal, criando-se um ciclo vicioso de *stress* metabólico aumentado com a correspondente morte celular.¹¹

Actualmente considera-se que o disco integra estes factores etiológicos e manifesta a sua resposta aumentando a produção de enzimas degradadoras da matriz, alteração do fenótipo celular ou alteração da transdução do sinal das suas cascatas reparadoras.

A desorganização da matriz extracelular é uma das principais características do fenómeno degenerativo. O grupo mais importante e melhor descrito associado a este fenómeno é o das Metaloproteinasas (MMP). Estudos celulares têm demonstrado de forma sustentada um aumento da produção de MMP nas células discais em processo de degeneração activa.

MMP de todas as classes são expressas com um padrão semelhante e estão associadas ao aparecimento de fissuras no disco e alteração da estrutura fibrilar da matriz. Para além das MMP, as catepsinas constituem um outro grupo de proteases degradadoras da matriz de proteoglicanos e colagénios, que se encontram em concentrações aumentadas nas células discais em processo de degeneração activa. Apesar destas propriedades metabolizadoras da matriz, o papel das catepsinas como efectores do processo degenerativo discal, não se encontra ainda caracterizado de uma forma tão definida como o das MMP.¹¹⁻¹⁴

As células discais são também capazes de iniciar ou propagar cascatas inflamatórias com repercussão ao nível do seu ambiente celular. Entre os mediadores pró-inflamatórios aumentados no decorrer destas cascatas encontram-se a IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, IL-8 e RANTES. Este facto tem sido considerado demonstrativo da capacidade das células discais em produzirem e manterem um processo inflamatório, como resposta a factores que aumentem o seu *stress* metabólico. As citocinas pró-inflamatórias não só se encontram associadas à degeneração discal sob o ponto de vista histo-fisiológico, como são consideradas dos principais responsáveis pela indução e manutenção das queixas de lombalgia nestes doentes.⁸⁻¹¹

Para além da existência de um aumento dos processos celulares deletérios que levam a uma degradação celular sequencial, também os processos celulares regenerativos se encontram diminuídos e deficientes nestes tecidos com tradução ao nível de vários processos como é o caso da síntese de factores de crescimento.

Embora se desconheça toda a cascata de eventos patológicos, não sendo possível afirmar com certeza quais os passos que são mais precoces e/ou determinantes na fisiopatologia da DDD, este processo resulta num disco com *turnover* da matriz extracelular diminuído e menor capacidade de reter água. Assim, o disco intervertebral torna-se pouco flexível, menos resistente ao *stress* que é nele imposto, mais facilmente lesionável, provocando um aumento da carga sobre outras estruturas vertebrais.

Princípios da Terapia Genética

Várias técnicas têm sido descritas e investigadas na tentativa de tratar biologicamente o processo de degeneração discal. Em comum, todas estas técnicas apresentam como objectivo aumentar de forma sustentada o fornecimento ao disco de factores

biológicos activos que favoreçam a regeneração discal ou pelo menos suspendam o processo degenerativo.

Até agora quatro estratégias potenciais foram descritas:

- Fornecimento directo intradiscal de um factor activo protector,
- Terapia Genética Directa: terapia genética que modifique a expressão celular nas células residentes no disco intervertebral,
- Implantação autóloga de células discais previamente removidas, cultivadas, processadas e modificadas *in vitro*,
- Implantação de células estaminais.

A aplicabilidade destas técnicas encontra-se largamente dependente do nosso conhecimento sobre biologia e manipulação celular, bem como preocupações de segurança e eficácia na utilização destas técnicas.

O conceito de tratamento e reparação biológica, tem-se tornado progressivamente mais popular e mais atractivo nos últimos anos, devido a uma melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no envelhecimento e degeneração discal. A compreensão que a degeneração discal é um processo de degradação celular, tem criado a expectativa de manipulação do comportamento celular com o objectivo de reverter o processo degenerativo. Esta manipulação torna-se tanto mais importante, quanto o facto de o disco intervertebral ter uma capacidade vascular e auto-regeneradora muito limitada.^{15,16}

Conforme referido anteriormente, uma das hipóteses avançadas prende-se com reprogramar as células discais remanescentes para aumentarem a produção de proteoglicanos, de forma a recuperarem as propriedades biomecânicas interdiscas normais. Factores de crescimento como o TGF- β , Proteína Osteogenica-1, FGF, BMP-2, entre outros, têm sido directamente injectados no disco, ou a sua produção a este nível tem sido aumentada através de uma reprogramação celular induzida por manipulação genética.

Em 1997, Wehling e seus colaboradores publicaram um artigo original em que descrevem a primeira experiência conhecida em terapia genética na DDD. Nesta experiência foram utilizados condrócitos provenientes da placa terminal do disco intervertebral da cauda de bovino. Após adequado isolamento e cultura destes condrócitos, foram introduzidos nestas células retrovírus previamente manipulados aos quais foram adicionados o gene

da β -galactosidase bacteriana (LacZ) ou o gene do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra), proteínas que têm a capacidade de atrasar o processo de degenerescência do disco intervertebral. Este foi o primeiro estudo a demonstrar que era possível a transferência e expressão de genes para os condrócitos da placa terminal de disco intervertebral bovino *in vitro*.¹⁷

Desde então vários estudos utilizando diferentes modelos animais e vectores virais têm demonstrado que é possível transferir e provocar a expressão de genes com interesse no tratamento da DDD, *in vivo* e *in vitro* (Tabela I).¹⁷⁻²⁶ Conseguiu-se, por estes métodos, aumentar a produção de componentes da matriz extracelular, e esta síntese foi estável no tempo de duração destes estudos. Nesta altura, torna-se necessário avaliar a segurança destes métodos em cobaias, de modo a determinar se será seguro avançar para ensaios clínicos em disco intervertebral humano.

Foi observado nos estudos anteriores, que não ocorreram reacções imunológicas locais ou sistémicas em resposta a injeção nos discos intervertebrais, nem sinais de toxicidade, pelo menos durante o tempo de estudo.

Em 2004 foi investigada a segurança e toxicidade de terapias já testadas anteriormente, nomeadamente, a injeção *in vivo* de Ad-TGF- β 1 e Ad-BMP-2, em coelhos adultos da raça Nova Zelândia Branco. Neste estudo, coelhos adultos receberam injeções intradurais (ao nível de L4) de TGF- β 1 recombinante, Ad-TGF- β 1 ou Ad-BMP-2, em diferentes doses (grupos experimentais) ou apenas solução salina (grupo-controlo). Os animais foram observados durante 3 a 7 semanas e, depois, sacrificados.²⁷ Este facto sugere que existe uma janela terapêutica dentro da qual estas terapias podem ser testadas com segurança. Os autores chamam também a atenção que estas conclusões estão limitadas pelo tempo de observação (7 semanas) e que estudos de segurança mais longos devem ser realizados.²⁷

Posteriormente, e em resposta às preocupações em relação ao uso de vectores virais, foi testado um vector genético contendo um regulador dependente da tetraciclina. A presença deste regulador permitiu controlar a expressão do gene transferido; o gene foi inativado quando se adicionava tetraciclina ao meio de cultura e reactivado quando se retirava a tetraciclina.²⁸

Foram já testados, com sucesso, métodos que usam vectores não-virais, nomeadamente, transferência genética mediada por micro-bolhas (con-

Tabela I. Investigação em Terapia Genética na Doença Degenerativa Discal

Trabalhos	Vector	Gene Manipulado	Modelo Animal
Wehling P, et al. ²¹	Retrovírus	Lac-Z IL-1-RA	Bovino (<i>in vitro</i>)
Nishida K, et al. ²²	Adenovírus	Lac-Z	Coelho (<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>)
Liu X, et al. ²³	Bacilovírus		Coelho (<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>)
Nishida K, et al. ²⁴	Adenovírus	TGF- β 1	Coelho (<i>in vivo</i>)
Moon SH, et al. ²⁵	Adenovírus	Lac-Z Luciferase	Humano (<i>in vitro</i>)
Wallach CJ, et al. ²⁶	Adenovírus	TIMP-1 BMP-2	Humano (<i>in vitro</i>)
Le Maitre CL, et al. ^{27,28}	Adenovírus	IL-1-RA	Humano (<i>in vitro</i>)
Paul L, et al. ²⁹		Sox-9	Coelho (<i>in vivo</i>) Humano (<i>in vitro</i>)
Cui M, et al. ³⁰		GDF-5	Rato (<i>in vivo</i>)

traste ultrassonográfico capaz de transportar ADN),²⁹ lipofecção (método que utiliza um reagente lipídico)³⁰ e nucleofecção (método de transferência genética por pulsos eléctricos).²⁶

Apesar de alguns resultados promissores associados a estas técnicas, a acelularidade relativa do disco intervertebral degenerado levanta a preocupação sobre uma resposta fisiológica eficaz a este tipo de tratamento. Esta limitação levou a que os investigadores se debruçassem sobre a possibilidade de introdução no disco de células discais manipuladas laboratorialmente e capazes de efectuar uma resposta celular eficaz.

Assim, a terapia celular visa recuperar um *pool* celular eficiente do ponto de vista numérico e funcional de forma a reverter o processo degenerativo e restaurar as propriedades biomecânicas do disco intervertebral. Este tipo de tratamento foi primariamente tentado através da transplantação autóloga de células do núcleo pulposo para o disco intervertebral desnucleado de ratos, onde foi evidente um abrandamento no processo de degeneração discal. Mais recentemente a transplantação autóloga foi demonstrada ser exequível do ponto de vista técnico em outros modelos animais. Através da colheita de material discal nesses animais, foi efectuado o isolamento e expansão *in vitro* de células anulares, a sua incorporação em matrizes de colagénio de transição e a sua reintrodução em discos intervertebrais adjacentes desses mesmos animais. No entanto, a eficácia em termos de resposta biomecânica desta técnica ainda não está descrita. Uma preocupação prática associada a esta técnica

prende-se com a morbilidade da colheita e reinserção do enxerto. Por exemplo, a colheita de células discais de um nível saudável pode despertar um processo degenerativo desse mesmo disco. Para além disso, a baixa celularidade dos discos intervertebrais numa coluna degenerada implica a expansão celular *in vitro* que é um processo demorado e sem resultados sustentados. Uma outra preocupação prende-se com o facto de as células manipuladas e depois transplantadas terem a mesma idade biológica das células doentes, podendo tal facto implicar o transplante de células envelhecidas ou numa fase latente de degeneração, apesar de tal facto ainda não se ter manifestado sobre o disco no qual foi realizado a colheita.³¹⁻³³

Em contraste com esta técnica, as células estaminais mesenquimatosas são facilmente acessíveis ao nível da medula óssea, rápida e facilmente expansíveis em meios de cultura e apresentam potencialmente melhor capacidade para se adaptarem ao meio celular do disco intervertebral, conseguindo um estado de diferenciação adequado à síntese a longo prazo e de forma eficaz de matriz extracelular.

As células estaminais mesenquimatosas são células da medula óssea não hematopoiéticas, derivadas de células progenitoras pluripotentes, com a capacidade de se diferenciarem em células musculares, cartilagíneas, ósseas ou ligamentares desde que reunidas as condições adequadas à sua diferenciação. Estas células existem no período pós-embrionário, não estão comprometidas com nenhuma linhagem celular (são células precursoras)

e têm uma capacidade de auto-renovação muito extensa. São identificadas através de marcadores de superfície como o CD44, CD71 e CD 166. Também apresentam um padrão particular de síntese de citocinas como a IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12 e GC-SF. A utilização de células estaminais para a recuperação do disco intervertebral elimina as limitações associadas ao transplante autólogo de células, como o fornecimento celular limitado, morbilidade da colheita e reimplantação e limitada capacidade de regeneração celular. Estudos recentes em modelos animais demonstram a capacidade das células estaminais em restaurarem a normal estrutura e função do disco intervertebral.³⁴ Além da repopulação celular do disco intervertebral através da diferenciação em células tipo núcleo pulposo, as células estaminais mesenquimatosas têm-se revelado eficazes no aumento da produção de matriz extracelular por parte das células pulposas residentes, restaurando desta forma a altura discal, a turgescência celular e as propriedades biomecânicas normais do disco.³¹⁻³⁴

Num estudo *in vitro* recente, Risbud *et al*, avaliaram a capacidade de células estaminais de rato se diferenciarem em células do núcleo pulposo. Resultados deste estudo demonstraram que na presença de hipoxia e TGF- β , as células estaminais em cultura expressam um fenótipo celular semelhante ao das células do núcleo pulposo. A hipoxia provocou um “*up regulation*” de MMP-2, colagénios tipo II e IX e agrecanos, enquanto o TGF- β provocou um aumento da produção de agrecanos e colagénio tipo II. Para além da verificação desta diferenciação ficou demonstrado que estas células são também biologicamente activas. Os autores concluíram que as células estaminais mesenquimatosas podem ser manipuladas para diferenciação em células do núcleo pulposo e que estas células podem eventualmente ser usadas na repopulação de discos intervertebrais degenerados.³⁵⁻³⁶

Outros estudos sobre a viabilidade das células estaminais após injeção no disco intervertebral têm dado respostas sobre a exequibilidade de repopular o disco degenerado com novas células do núcleo pulposo. Crevensten *et al*, demonstraram uma diminuição inicial do número de células estaminais injectadas em discos intervertebrais de ratos. No entanto, vinte e oito dias depois da injeção, não só a contagem de células era semelhante ao do momento da injeção, como as células injectadas tinham 100% de viabilidade e actividade biológica. Estes autores também verificaram um au-

mento na altura do disco intervertebral quando comparados com o grupo controlo, sugerindo um aumento da síntese de matriz extracelular. Os autores concluíram que as células estaminais são capazes de manter a sua viabilidade e actividade quando injectadas no disco intervertebral de ratos.³⁷

Zhang *et al*, injectaram células estaminais nos discos de coelhos para estudar a sua função sintética *in vivo*. As células transplantadas foram identificadas e avaliadas um, três e seis meses após a injeção. A análise imunohistoquímica usada para quantificar os produtos de síntese das células injectadas demonstrou um aumento significativo da produção de colagénio tipo II e proteoglicanos quando comparados com o grupo controlo.³⁸

Sakai *et al*, induziram a degeneração precoce em discos de coelhos após a aspiração de células do núcleo pulposo. Os discos lesados transplantados com células estaminais demonstraram recuperação da altura intervertebral bem como reaparecimento do núcleo pulposo. Estes fenómenos não se verificaram nos grupos controlo. Para além disto a síntese de proteoglicanos nos discos transplantados era semelhante aquela que se verificava nos discos não lesados. Os autores postularam que a regeneração do disco intervertebral após injeção de células estaminais, se devia à diferenciação destas células em células do núcleo pulposo ou à reactivação das células pulposas nativas. Em qualquer dos casos estes estudos *in vivo* e *in vitro* têm vindo a demonstrar a capacidade das células estaminais em sobreviverem e proliferarem quando transplantadas para discos degenerados, bem como potencialmente recuperarem a sua estrutura e função normais.³⁹

Yamamoto *et al*, demonstraram que a proliferação celular, síntese de DNA e produção de proteoglicanos estavam significativamente aumentadas em células do núcleo pulposo co-cultivadas com células estaminais com contacto celular célula-a-célula. Também foi verificado um aumento na expressão de vários factores de crescimento com efeito de activação dos processos bioquímicos das células pulposas. Estes autores avançam com a possibilidade de que a activação e re-implantação de células do núcleo pulposo obtidas por discectomia, e depois cultivadas com células estaminais, possa ser uma fonte útil de células para a repopulação do disco intervertebral degenerado.^{40,41}

Estes estudos apresentam um tempo de *follow up* limitado, não se podendo nesta fase extrapolar

resultados, nem concluir sobre a segurança ou durabilidade destes efeitos.

Conclusão

As actuais modalidades de tratamento para a doença degenerativa discal visam apenas o controlo sintomático das queixas de lombalgia, não se debruçando sobre as causas que estão subjacentes à doença. Avanços na compreensão da base celular e molecular da doença degenerativa discal têm levado a importantes progressos no campo da engenharia tecidual e celular para a reparação, reversão ou regeneração dos tecidos degenerados.

Reflexo de um conhecimento cada vez mais aprofundado dos processos de degradação do disco intervertebral a nível molecular e a nível bioquímico, têm surgido vários estudos *in vitro* e *in vivo* atestando a possibilidade de modificar esse processo quer por intervenção genética quer celular.

Apesar da existência de várias limitações no que concerne aos mecanismos de degradação discal e às possibilidades de manipulação das técnicas genéticas e celulares, estas serão seguramente uma arma terapêutica decisiva e predominante no tratamento da doença discal degenerativa.

Correspondência para

Manuel Ribeiro da Silva
Rua Eng Carlos Amarante,
149, 4250-090, Porto, Portugal
E-mail: manuelrisilva@gmail.com

Referências

1. Anderson GB. Epidemiology of low back pain. *Acta Orthop Scand* 1998;281:28-31.
2. Luoma K, Riihimäki H, Luukkonen R et al. Low back pain in relation to lumbar degeneration. *Spine* 2000;25:487-492.
3. Maetzel A, Li L. The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:23-30.
4. Crevensten G, Walsh AJ, Ananthakrishnan D et al. Intervertebral disc cell therapy for regeneration: mesenchymal stem cell implantation in rat intervertebral discs. *Ann Biomed Eng* 2004;32:430-434.
5. Gruber HE, Hanley EN Jr. Biologic strategies for the therapy of intervertebral disc degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:1209-1214.
6. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:10-14.
7. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine* 2006;31:2151-2161.
8. Cassinelli EH, Hall RA, Kang JD. Biochemistry of intervertebral disc degeneration and the potential for gene therapy applications. *Spine J* 2001;1:205-214.
9. 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.
10. Battié MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:3-9.
11. Froes N, Nunes F, Negrelli W. Genetic influence on intervertebral disc degeneration. *Acta Ortop Bras* 2005;13:255-257.
12. Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999;285:409-412.
13. Jim JJ, Noponen-Hietala N, Cheung KM et al. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration. *Spine* 2005;30:2735-2742.
14. Gruber HE, Hanley EN Jr. Recent advances in disc cell biology. *Spine* 2003;28:186-193.
15. Selkirk SM. Gene therapy in clinical medicine. *Postgrad Med J* 2004;80:560-570.
16. Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C et al. Current understanding of cellular and molecular events in intervertebral disc degeneration: implications of therapy. *J Pathol* 2002;196:374-379.
17. Wehling P, Schulitz KP, Robbins PD, Evans CH, Reinecke JA. Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy. *Spine* 1997;22:1092-1097.
18. Nishida K, Kang JD, Suh JK, Robbins PD, Evans CH, Gilbertson LG. Adenovirus-mediated gene transfer to nucleus pulposus cells. Implications for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Spine* 1998;15:23:2437-2442.
19. Liu X, Li K, Song J, Liang C, Wang X, Chen X. Efficient and stable gene expression in rabbit intervertebral disc cells transduced with a recombinant baculovirus vector. *Spine* 2006;31:732-735.
20. Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG et al. Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. *Spine* 1999;24:2419-2425.
21. Moon SH, Gilbertson LG, Nishida K et al. Human intervertebral disc cells are genetically modifiable by adenovirus-mediated gene transfer: implications for the clinical management of intervertebral disc disorders. *Spine* 2000;15;25:2573-2579.
22. Wallach CJ, Kim JS, Sobajima S et al. Safety assessment of intradiscal gene transfer: a pilot study. *Spine J* 2006;6:107-112.
23. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. A preliminary in vitro study into the use of IL-1Ra gene therapy for the inhibition of intervertebral disc degeneration. *Int*

- J Exp Pathol 2006;87:17-28.
24. Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ. Interleukin-1 receptor antagonist delivered directly and by gene therapy inhibits matrix degradation in the intact degenerate human intervertebral disc: an in situ zymographic and gene therapy study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R83.
 25. Paul R, Haydon RC, Cheng H et al. Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease. *Spine* 2003;28:755-763.
 26. Cui M, Wan Y, Anderson DG et al. Mouse growth and differentiation factor-5 protein and ADN therapy potentiates intervertebral disc cell aggregation and chondrogenic gene expression. *Spine J* 2008;8:287-295.
 27. Wallach CJ, Kim JS, Sobajima S et al. Safety assessment of intradiscal gene transfer: a pilot study. *Spine J* 2006;6:107-112.
 28. Vadalà G, Sowa GA, Smith L et al. Regulation of transgene expression using an inducible system for improved safety of intervertebral disc gene therapy. *Spine* 2007;32:1381-1387.
 29. Nishida K, Doita M, Takada T et al. Sustained transgene expression in intervertebral disc cells in vivo mediated by microbubble-enhanced ultrasound gene therapy. *Spine* 2006;31:1415-1419.
 30. Chung SA, Wei AQ, Connor DE et al. Nucleus pulposus cellular longevity by telomerase gene therapy. *Spine* 2007;32:1188-1196.
 31. Gruber HE, Johnson TL, Leslie K et al. Autologous intervertebral disc cell implantation: a model using *Psammomys obesus*, the sand rat. *Spine* 2002;27:1626-1633.
 32. Yamamoto Y, Mochida J, Sakai D et al. Upregulation of the viability of nucleus pulposus cells by bone marrow-derived stromal cells: significance of direct cell-to-cell contact in coculture system. *Spine* 2004;1508-1514.
 33. Klein RG, Eek BC, O'Neill CW et al. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J* 2003;3:220-226.
 34. Kroeber MW, Unglaub F, Wang H et al. New in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate the effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration. *Spine* 2002;27:2684-2690.
 35. Risbud MV, Albert TJ, Guttapalli A et al. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy. *Spine* 2004;29:2627-2632.
 36. Risbud MV, Shapiro IM, Vaccaro AR et al. Stem cell regeneration of the nucleus pulposus. *Spine J* 2004;4:348-353.
 37. Steck E, Bertram H, Abel R et al. Induction of intervertebral disc-like cells from adult mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2005;23:403-411.
 38. Zhang YG, Guo X, Xu P et al. Bone mesenchymal stem cells transplanted into rabbit intervertebral discs can increase proteoglycans. *Clin Orthop Relat Res* 2005;430:219-226.
 39. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. *Biomaterials* 2003;24:3531-3541.
 40. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritic Cartilage* 2002;10:199-206.
 41. Walsh AJ, Bradford DS, Lotz JC. In vivo growth factor treatment of degenerated intervertebral discs. *Spine* 2004;29:156-163.

OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International

Canadá, Montreal
10-13 de Setembro de 2009

A REALIDADE DA REUMATOLOGIA PORTUGUESA EM 2009: UMA JANELA ATÉ 2019

Luis Cunha-Miranda*

Resumo

Introdução: A reumatologia tem em Portugal uma história de 60 anos e de 31 de especialidade reconhecida. Contudo, desde sempre os recursos humanos da especialidade foram escassos e muito do reconhecidamente realizado pela especialidade o foi por um grupo pequeno de especialistas.

Objectivos: Avaliar o panorama nacional em recursos humanos em especialistas de reumatologia em 2009 e a sua previsão até 2019.

Material e métodos: Foram recolhidos dados referentes ao sexo, idade, tipo de ligação ao Serviço Nacional de Saúde através da consulta dos registos da Ordem dos Médicos (OM) e da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR).

Resultados: Existem em 2009 noventa e nove especialistas de reumatologia ligados ao SNS o que corresponde a 0,93 por 100.000 habitantes com predomínio do sexo feminino.

Desde 2002 houve um aumento ligeiro do número de especialistas de centros com reumatologia e uma inversão do predomínio do sexo masculino para o feminino.

Discussão: Apesar desse aumento existe um défice de reumatologistas que em 2019 se situará entre 77 a 119 reumatologistas, de acordo com cálculos realizados anteriormente.

Conclusão: Portugal continua em 2009, apesar da rede de referência hospitalar de reumatologia aprovado em 2002, claramente deficitário em reumatologistas. Se não houver um planeamento concertado e o desenvolvimento de estratégias claras, só em 2032 poderemos atingir um número suficiente para atingir 50% do número de consultas de reumatologia necessárias para a população.

Palavras-chave: Reumatologia; Especialistas; Internos de reumatologia; *per capita*.

*Reumatologista, Director Clínico Adjunto do Instituto Português de Reumatologia, Membro do Colégio da Especialidade de Reumatologia da Ordem dos Médicos

Abstract

Introduction: Rheumatology has 60 years in Portugal 31 of them as an autonomous specialty. However since the beginning, all of what has been achieved was by a small number of specialists.

Objectives: To evaluate the human resources in rheumatologists with a link to the Portuguese national health service (SNS) in 2009 and to predict the evaluation until 2019.

Methods: Data regarding sex, age, link to SNS was obtained by consulting the Portuguese medical association and the Portuguese society of rheumatology data base.

Results: In 2009 there are 99 specialists linked to SNS that corresponds to 0,93 for 100,000 people with a higher number of female specialists. There is a consistent increase in the number since 2002.

Discussion: There is a national plan since 2002 and although an increase of number is observed there is still a need for 77 to 119 until 2019.

Conclusion: Considering 50% of needed appointments as our target, Portugal has still one of the lowest ratings in number of rheumatologists *per capita* in Europe. If nothing is changed the predicted values existing and needed will only be achieved in 2032.

Keywords: Rheumatology; Specialists; Formation in Rheumatology; *per capita*

Introdução

«Definimos Reumatologia como o ramo da Medicina que se dedica ao diagnóstico, avaliação, tratamento, reabilitação e investigação das doenças que afectam o aparelho locomotor (ou sistema musculoesquelético) nos seus vários componentes, ossos, músculos, articulações, partes moles envolventes, nervos e vasos, de qualquer etiologia (degenerativa, infecciosa ou pós-infecciosa, neoplásica, autoimune, autoinflamatória, metabólica,

etc.), dos síndromes dolorosos regionais ou difusos, orgânicos ou funcionais que envolvam este aparelho (onde se inclui a patologia raquidiana) e das manifestações musculo-esqueléticas das doenças sistémicas, fazendo uso de conhecimentos nas áreas da Medicina, Imunologia, Ortopedia, Neurologia, Psiquiatria, Reabilitação e Terapia da Dor.»¹

Esta definição, que faz parte do programa de formação da especialidade, corresponde a 60 anos de história.

Desde que Assunção Teixeira e Luís Pap criaram o Instituto Português de Reumatologia em 1948 que o tratamento aos doentes reumáticos é feito em Portugal de forma especializada. Contudo, só em 6 de Janeiro de 1972 a Sociedade Portuguesa de Reumatologia foi criada e em 5 de Julho de 1977 foi oficializada em Portugal a especialidade de Reumatologia.²

Nestes últimos 31 anos de especialidade muito foi conseguido, quer individual, quer colectivamente. A especialidade é cada vez mais reconhecida pelos seus pares como dinâmica e interventiva em termos clínicos e científicos. É uma das poucas especialidades que tem uma revista (*Acta Reumatológica Portuguesa*) indexada à *Medline*. Um dos seus centros, o Instituto Português de Reumatologia, organiza o maior congresso nacional não organizado por uma sociedade médica.

Contudo, desde sempre, tudo foi conseguido através do trabalho e do esforço de um grupo reduzido de especialistas.

Ninguém cientificamente preparado duvida da importância absoluta do seguimento dos doentes reumáticos com patologias importantes por especialistas de reumatologia.

Em Portugal existe desde sempre um défice de especialistas em reumatologia sem que haja um esforço para o cumprimento das estratégias definidas desde 2002 com diversas causas, muitas delas não conhecidas.

Objectivos

Avaliar o panorama nacional em termos de recursos humanos em especialistas de Reumatologia em 2009. A sua evolução nos últimos anos e a previsão

das necessidades nos próximos 10 anos em reumatologistas ligados ao sistema nacional de saúde (SNS) ou similar.

Material e métodos

Foram colhidos os dados através da consulta dos registos actualizados da Ordem dos Médicos e da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, bem como contactado um representante de cada serviço em caso de dúvida relativamente a algum dado obtido nos registos existentes.

Colheram-se dados referentes à idade, sexo, tipo de ligação ao SNS, número de internos por ano de cada serviço ou unidade de reumatologia em Portugal.

Para o cálculo da evolução da especialidade assumiu-se a idade de reforma aos 60 anos, embora a legislação defina 65 anos. Tal presuposto teve em conta a média etária dos últimos reumatologistas que se reformaram.

Consideraram-se especialistas os internos que terminaram o ano em Fevereiro de 2009, sendo contabilizados em termos de número no serviço de formação por questões de facilidade de interpretação.

Resultados

Em 2009 existem em Portugal 128 especialistas em reumatologia inscritos, distribuídos da seguinte maneira (Tabela I):

Tabela I. Distribuição dos especialistas em reumatologia

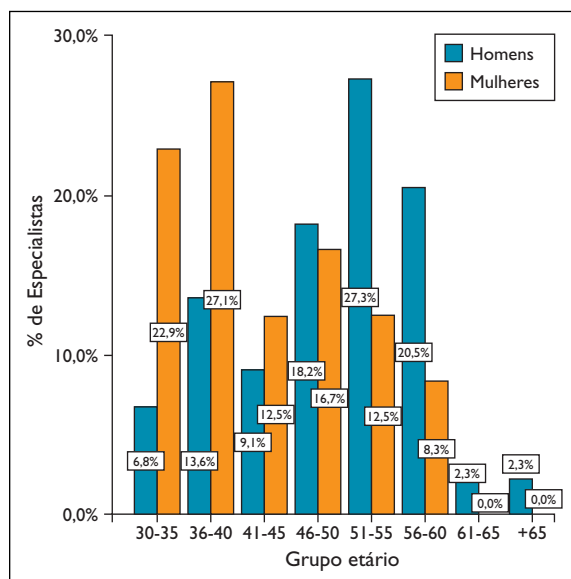
Sexo	Número	Idade média	Idade mínima	Idade máxima	Desvio padrão
Masculino	65	52,96	31	95	12,36
Feminino	63	47,67	31	88	15,28
Total	128	52,46	31	95	13,95

Destes, considerando reumatologistas activos, aqueles que se encontram ligados a uma unidade do Sistema Nacional de Saúde ou similar, incluindo os internos que realizam em Fevereiro de 2009 o exame de saída da especialidade (incluído-os nos recursos humanos do hospital formador) temos os seguintes resultados em 2009 (Tabela II):

Tabela II. Distribuição dos especialistas de reumatologia ligados ao SNS

Sexo	Número	Idade média	Idade mínima	Idade máxima	Desvio padrão
Masculino	46	49,02	31	66	8,17
Feminino	53	42,33	31	60	8,39
Total	99	45,53	31	66	8,89

A distribuição dos especialistas por idade e sexo demonstra um claro predomínio do sexo masculino nos grupos etários mais elevados (superior a 46 anos) sendo que para idade inferiores temos o inverso (Figura 1).

**Figura 1.** Distribuição dos especialistas hospitalares por idade e sexo em intervalos de 5 anos.

Considerando a idade de reforma média de 60 anos e a previsão de conclusão da especialidade, podemos ver que existe um saldo positivo mode-

rado, sendo que dada a inexistência de dados referentes ao internato a partir de 2015 este saldo transformou-se, como esperado, num saldo negativo (Tabela III).

Os Internos de Reumatologia distribuem-se pelos diversos anos e serviços formadores de acordo com a Tabela IV.

A distribuição de acordo com o ano de internato revela uma tendência para 6 internos por ano nos últimos 4 anos (Tabela V).

Se considerarmos a Rede de Referência Hospitalar de Reumatologia³ aprovada em 2002, e ainda em vigor, poderemos observar que existe uma distribuição que ainda não inclui muito dos serviços da rede e, nos que existem, o número de recursos mínimos necessários ainda não foi atingindo. Tendo em consideração que qualquer unidade ou serviço de reumatologia não deverá, para um bom funcionamento, ficar com menos de 3 especialistas (Tabela VI).

Podemos observar uma progressão, quer no número de especialistas, quer nos centros desde 2001; contudo, continua a existir um défice de locais onde existe a reumatologia, bem como taxas de crescimento muito assimétricas no que diz respeito às regiões norte, sul e centro.

Podemos observar que existia em 2001 uma clara assimetria regional e que esta se agravou em 2009 (Tabela VIII).

Discussão

Diversas formas foram apresentadas no passado para o cálculo das necessidades em formação de especialistas de Reumatologia em Portugal.

De acordo com o documento da rede de referência hospitalar de reumatologia, de 2002, os reu-

Tabela III. Evolução do saldo entre reumatologistas reformados e novos especialistas

Recursos Humanos	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Especialistas a reformar	4	4	3	1	3	2	3	3	4	6	2
Novos especialistas	3	9	6	6	6	6	?	?	?	?	?
Resultado total	-1	+5	+3	+5	+3	+4	-3	-3	-4	-6	-2

Tabela IV. Novas unidades ou serviços com capacidade formativa

Instituição (a iniciar)	Número mínimo de internos	Número máximo de de internos
Aveiro	1	2
Faro	1	2

Tabela V. Distribuição dos internos de acordo com o ano de internato

Ano do internato	1º Ano	2º Ano	3º Ano	4º Ano	5º Ano	5º Ano a terminar em Julho de 2009
Nº total	6	6	6	6	9	3

matologistas envolvidos e a DGS consideraram que seriam necessárias 658.800 consultas de especialidade, de acordo com os dados de prevalência considerados para algumas das doenças reumáticas. Consideraram que metade dessas consultas necessárias poderiam ser supridas por medicina privada e convencionada, subsistemas ou seguros. Obteve-se assim o valor de 329.400 consultas hospitalares de reumatologia por ano e que se cada especialista hospitalar fizesse 1.500 consultas/ano seriam necessários 219 reumatologistas para o território continental.³ O pressuposto de 1.500 consultas/reumatologista/ano é um dado que não foi confirmado nos últimos anos, pelo que o cálculo de 219 reumatologistas teria de ser eventualmente revisto. Em 2003, Jaime Branco, actualizando os dados, propôs 253 reumatologias associados ao SNS.⁴

Outra forma seria considerar que o número médio de reumatologistas na Europa é de 1 reumatologista por cada 60.000 habitantes; no Reino Unido é de 1 reumatologista por cada 85.000 habitantes⁵⁻⁷ e que o Colégio Americano de Reumatologia considera que é necessário 1 reumatologista por 35.000 habitantes para prestar os cuidados necessários à população.⁸

Considerando 1 reumatologista por 60.000 habitantes como o aceitável para Portugal, teríamos necessidade de 169 reumatologistas tendo em conta uma população de Portugal continental de 10.126.880 em 2007; a estes somar-se-iam 4 reumatologistas em cada uma das regiões autónomas (tendo em conta os 244.006 habitantes a viver nos Açores e 246.689 na Madeira) totalizando 177.⁹ Tal

está em linha de conta com os números calculados em 2003 por Jaime Branco (173 reumatologistas, 164 no continente, 4 nos Açores e 5 na Madeira). Faltaria, e de acordo com o número encontrado, formar 78 reumatologistas para atingir esse patamar mínimo, ou seja, quase duplicar os números existentes.

Por outro lado, tendo em conta apenas as vagas

dos serviços considerados essenciais no Plano de Referência Hospitalar de Reumatologia, num mínimo de 3 por serviço/unidade, teríamos um défice de 68 reumatologistas, contando que todos os que fossem for-

mados ocupassem essas vagas. Existindo um *ratio* superior em especialistas formados *versus* reformados de 2009 a 2014 de 19 reumatologistas, teríamos de considerar a formação de 49 a 59 especialistas de 2015 a 2019. De 2014-2019 vão previsivelmente reformar-se 18 reumatologistas, o que aumentará a necessidade para 67 a 77 reumatologistas (Tabela IX).

Os números europeus de 2003 apontavam para 0,5 reumatologistas/100.000 habitantes para Portugal e de 3,5 para a Dinamarca. Actualmente temos 0,93 reumatologistas por 100.000 habitantes, o que significa um reumatologista para cada 107.248 habitantes o que parecendo superior ao de alguns países pode, na prática, não o ser. Por exemplo, os reumatologistas no RU têm um grande apoio administrativo e de enfermagem, que no seguimento destes doentes faz todo o sentido, a que se associa, em cerca de 20%, o apoio dum clínico geral com especial interesse na reumatologia, que faz a triagem dos doentes. Cada especialista tem em média o apoio de, pelo menos, uma enfermeira, a maior parte das vezes duas, e na gestão dos doentes internados 78% tem o apoio de um médico (equivalente a um interno do 1º ano da especialidade).⁵⁻⁷

No Canadá, nos centros académicos, houve um aumento de 157 para 168 reumatologistas com uma idade média de 48,9 anos e um *ratio* sexo masculino/feminino que passou de 2,5 para 1,9. Em termos de distribuição do tempo, 53% era utilizado para a clínica, 16% para ensino, 23% para investigação e 7% para trabalho administrativo. Tal dis-

Tabela VI. Distribuição de especialistas, internos e necessidades de especialistas para cumprir a rede de referência hospitalar de reumatologia

Serviço ou Unidade de Reumatologia	Número de especialistas	Número de internos	Ratio especialista/ /interno	Recursos humanos mínimos necessários
Centro Hospitalar Caldas da Rainha, Região Sul	1	0	Não Aplicável	- 2
Centro Hospitalar do Alto Minho. Ponte de Lima, Região Norte	6	4	1,5	
Centro Hospitalar do Funchal, Região Autónoma da Madeira	4	0	Não Aplicável	
Hospitais da Universidade de Coimbra, Região Centro	7	9+1*1	0,7	
Hospital de Faro, Região Sul	2	1*2	Não Aplicável	- 1
Hospital de S. João, Região Norte	12	5	2,4	
Hospital de S. Marcos – Braga, Região Norte	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital de S. Sebastião – Santa Maria da Feira, Região Norte	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital de Santa Maria, Região Sul	20	3+1*2+1*3	4	
Hospital do Divino Espírito Santo, Região Autónoma dos Açores	3	0	Não Aplicável	
Hospital Egas Moniz, Região Sul	9	4	2,25	
Hospital Garcia de Orta, Região Sul	6	4	1,5	
Hospital Infante D. Pedro – Aveiro, Região Centro	2	0	Não Aplicável	- 1
Hospital Militar Principal, Região Sul	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital Militar Regional nº1 do Porto, Região Norte	1	0	Não Aplicável	-2
Instituto Português de Reumatologia, Região Sul + Centro	19 (+ 3 em tempo reduzido)	3+1*4	4,75	
Unidade de Reumatologia, Hospital da Marinha, Lisboa, Região Sul	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital Espírito Santo de Évora, E.P.E.	0	1*4	Não Aplicável	-3
Hospital São Teotónio, E.P.E. – Viseu	0	1*1	Não Aplicável	-3
Serviço de Reumatologia – Centro	1	0	Não Aplicável	-2
Hospitalar Cova da Beira, Região Centro				
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Serviço	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital de S. Sebastião – Santa Maria da Feira, Região Norte	1	0	Não Aplicável	-2
Hospital do Santo Espírito, Região Autónoma dos Açores – Terceira	0	1*3	Não Aplicável	
Hospital do Barlavento Algarvio – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Setúbal / H. Outão – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Santarém – Serviço	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Cascais – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital Amadora-Sintra – Serviço	0	0	Não Aplicável	-3
Centro Hospitalar de Coimbra – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Leiria – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital da Guarda – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Castelo Branco – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3

(continua na página seguinte)

Tabela VI. Distribuição de especialistas, internos e necessidades de especialistas para cumprir a rede de referência hospitalar de reumatologia (continuação)

Serviço ou Unidade de Reumatologia	Número de especialistas	Número de internos	Ratio especialista/ interno	Recursos humanos mínimos necessários
Centro Hospitalar de Vila Real/ /Peso da Régua – Serviço	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Guimarães – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de Matosinhos – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital do Vale Sousa – Unidade	0	0	Não Aplicável	-3
Hospital de St.º António Porto – Serviço	0	0	Não Aplicável	-3
Total				-68

*¹Interno do Hospital São Teotónio, E.P.E. – Viseu, a fazer formação nos HUC; *²Interno do Hospital de Faro, a fazer formação no HSM; *³Interno do Hospital do Santo Espírito, Região Autónoma dos Açores, a fazer formação no HSM; *⁴Interno Hospital Espírito Santo de Évora, E.P.E., a fazer formação no IPR

tribuição do tempo em Portugal, não sendo conhecida com rigor, deve ser muito diferente do apresentado.

Mesmo assim, no RU, Canadá e EUA, existe um défice no número de reumatologistas, mas ao contrário de Portugal, não por falta de formação, mas por aumento das reformas e por diminuição global do número de médicos.¹⁰

Para além disso, estes especialistas irão sofrer uma maior pressão, dado que, por um lado, existirá um envelhecimento populacional e com este uma maior prevalência de doenças reumáticas, por outro, as novas terapêuticas irão aumentar a procura, mas igualmente aumentar a complexidade da consulta em reumatologia.

O aumento das DR nos EUA irá ser de 47,8 milhões para cerca de 67 milhões em 2030 tendo em conta o aumento e envelhecimento populacional.¹¹ Não sabemos qual o impacto que o previsível envelhecimento da população portuguesa trará para o número e gravidade das doenças reumáticas, contudo este impacto será um factor adicional que deveremos considerar urgentemente no planeamento de cuidados reumatológicos à população.

Tal como em Portugal, noutros países as listas de espera são muitas vezes utilizadas como indicadores de adequação dos serviços, porque é mais fácil do que avaliar as necessidades não satisfeitas pela população. Tais listas encondem as necessidades dos pacientes, que não sendo avaliados em serviços de reumatologia, são seguidos em consultas de outras especialidades menos preparadas e especializadas com grave impacto na evolução,

na incapacidade e na qualidade de vida dos doentes.¹²

Observámos neste estudo um claro predomínio na formação de especialistas no centro e sul em oposição ao norte de Portugal, o que vai em sentido contrário às necessidades associadas à densidade populacional, que é superior nos distritos a norte de Coimbra. Esta situação de desigualdade regional agravou-se nos últimos 8 anos, sendo que dos 99 reumatologistas 56,6% trabalham na região da grande Lisboa. Encontramos algo similar no RU e em Londres, mas longe de ter a magnitude encontrada em Portugal.^{5,6,7}

As causas dessa assimetria regional serão variadas, mas o número de serviços ou unidades reduzido a norte de Coimbra e um menor número de internos formados no Hospital de São João, poderão em parte explicar o agravamento dessa assimetria para números preocupantes.

Tal como noutros países,^{5,10} existe um aumento do número de especialistas do sexo feminino, sendo que já existe em Portugal, em 2009, um predomínio do sexo feminino que se irá acentuar nos próximos anos. Não se sabem as implicações práticas dessa alteração, sendo que dados dos EUA referem que os especialistas mais novos e principalmente as mulheres têm menos carga horária e vêm menos doentes em consulta, sem que para isso seja encontrada uma explicação clara.¹¹

Conclusão

A reumatologia portuguesa em 2009 ainda não re-

Tabela VII. Evolução dos serviços e unidades de Reumatologia entre 2001 e 2009 de acordo com a Rede de Referência Hospitalar de Reumatologia da DGS³

Serviço ou Unidade de Reumatologia	Número de especialistas em 2001	Número de especialistas em 2009	Evolução
Centro Hospitalar Caldas da Rainha, Região Sul	Não existente	1	Criação da Unidade
Centro Hospitalar do Alto Minho - Ponte Lima, Região Norte	4	6	+50%
Centro Hospitalar do Funchal, Região Autónoma da Madeira	3	4	+25%
Hospitais da Universidade de Coimbra, Região Centro	4	7	+75%
Hospital de Faro, Região Sul	Não existente	2	Criação da Unidade
Hospital de S. João, Região Norte	8	12	+50%
Hospital de S. Marcos - Braga, Região Norte	Não existente	1	Criação da Unidade
Hospital de S. Sebastião - Santa Maria da Feira, Região Norte	Não existente	1	Criação da Unidade
Hospital de Santa Maria, Região Sul	15	20	+33%
Hospital do Divino Espírito Santo, Região Autónoma dos Açores	3	3	0%
Hospital Egas Moniz, Região Sul	4	9	+125%
Hospital Garcia de Orta, Região Sul	3	6	+100%
Hospital Infante D. Pedro - Aveiro, Região Centro	Não existente	2	Criação da Unidade
Hospital Militar Principal, Região Sul	1	1	0%
Hospital Militar Regional nº1 do Porto, Região Norte	Não existente	1	Criação da Unidade
Instituto Português de Reumatologia, Região Sul + Centro	16	19 (+ 3 em tempo reduzido)	+18,75
Unidade de Reumatologia, Hospital da Marinha, Lisboa, Região Sul	1	1	0%
Serviço de Reumatologia - Centro Hospitalar Cova da Beira, Região Centro	Não existente	1	Criação da Unidade
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Serviço	Não existente	1	Criação da Unidade
Hospital de S. Sebastião - Santa Maria da Feira, Região Norte	Não existente	1	Criação da Unidade
Total	52	99	+90,4%

presenta uma centena de especialistas; apesar disso, os dados obtidos neste trabalho revelam, por um lado, o esforço formativo de unidades hospitalares, como os Hospitais da Universidade de Coimbra e, por outro lado, a diminuição da formação continuada em serviços-chave como o Hospital de São João, Santa Maria e Instituto Português de Reumatologia. No caso do IPR, o facto de ser uma instituição privada de solidariedade social e dos encargos com a formação com os internos se-

rem pagos quase na totalidade pela instituição (ordenados, ADSE, etc.) tem limitado o investimento na formação de novos internos.

As assimetrias regionais na formação agravaram-se nestes últimos anos, sendo que tal ainda pode ser mais importante, pois existe um número elevado de serviços a criar (caso se mantenha a rede de referência hospitalar em vigor) no norte de Portugal. Sabemos ainda que a migração e fixação de jovens especialistas é mais fácil quando

Tabela VIII. Distribuição percentual dos reumatologistas por região

	Norte	Centro	Sul	Ilhas
2001	26,7%	8,9%	64,4%	Incluído no sul
2009	22,2%	11,1%	59,6%	7,0%

Tabela IX. Evolução do saldo entre reumatologistas reformados e novos especialistas e défice existente

Recursos Humanos	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Especialistas a reformar	4	4	3	1	3	2	3	3	4	6	2
Novos especialistas	3	9	6	6	6	6	?	?	?	?	?
Resultado total	-1	+5	+3	+5	+3	+4	-3	-3	-4	-6	-2
Número de reumatologistas	98	103	106	111	114	118	115	112	108	102	100
Número de especialistas até atingir 177	79	74	71	66	63	59	62	65	69	75	77
Número de especialistas até atingir 219	121	116	113	108	105	101	104	107	111	117	119

esta se dá perto das áreas de formação.

Contudo, houve desde 2001 um esforço, na qual se totalidade das vezes por reumatologistas isolados, na criação de unidades, o que permitiu uma maior distribuição nacional da especialidade.

Assistimos, em 2009, à criação de vagas protocoladas com hospitais sem reumatologia ou ainda sem capacidade formativa na especialidade (total ou parcial). Caso seja feita de forma consistente poderá minorar os problemas de colocação de especialistas em áreas de notória carência de cuidados especializados.

As capacidades formativas deverão ser organizadas e programadas para além do horizonte temporal de 2019 e as unidades formadoras deverão ser o mais rapidamente possível ampliadas.

Em termos de projecção teórica às capacidades formativas, um esforço deverá ser feito pelos serviços numa forma global e concertada.

Se tal não for realizado, o melhor cenário será manter o número de 6 internos por ano (Tabela IV) o que irá atrasar em termos práticos o atingimento do número necessário muito para além de 2032 pelo que poderia ser proposto aos serviços as vagas das Tabelas X e XI.

Assim, no internato a iniciar em 2010 deveremos tentar o mais possível atingir os números máximos e mesmo assim em 2019 não atingiríamos os números considerados aceitáveis para a cobertura de

50% das consultas necessárias em Reumatologia, conseguindo-se contudo reduzir o horizonte temporal de 2032, que eventualmente ocorrerá se forem mantidos os números de reformas actuais e a formação de 6 especialistas por ano.

Se, em 2003, para 10 milhões de habitantes existiam em Portugal 97 reumatologistas (alguns reformados) e 30 internos da especialidade em treino, houve uma evolução contudo não suficiente para retirar Portugal dos níveis mais baixos *per capita* da Europa.⁴ Actualmente existem 0,93 reumatologistas por cada 100.000 portugueses. Em comparação aos dados existentes conhecidos na Europa e resto do mundo, estes variam de 0,3 na Irlanda do Norte a 3,5 na Dinamarca ou 1,5 no Canadá.¹⁰

O pior exemplo europeu vem da República da Irlanda, que tem o menor número de reumatologistas *per capita* e todos fazem parte do seu horário em urgências e rotações de medicina interna ocupando 50% do seu horário. Tal facto reduz a sua capacidade em ver doentes reumáticos, desenvolver os serviços, ensinar outros médicos e participar em programas de investigação.¹³

Em Portugal, pelos reduzidos recursos humanos, deveremos equacionar a não participação dos reumatologistas em urgências de medicina interna, deixando a estes o papel principal nessa actividade.

Existem diversas variáveis que poderão contri-

Tabela X. Proposta de número de internos formados por serviço

Instituição	Número mínimo de internos	Número máximo de internos
Instituto Português de Reumatologia	5	10
Hospital Garcia de Horta	4	6
Hospital Egas Moniz	4	6
Hospitais da Universidade de Coimbra	5	10
Hospital de Santa Maria	5	10
Centro Hospitalar do Alto Minho – Ponte Lima	4	6
Hospital de São João	5	10
Total	32	58

buir para um maior insucesso na progressão e implementação da especialidade em Portugal. Por um lado, um envelhecimento global da população, o que contribuirá para um maior número de doentes reumáticos e, por outro lado, uma maior importância e gasto de tempo na gestão de doentes graves. A utilização de novas terapêuticas e técnicas, uma maior expectativa das populações e dos médicos levará a um aumento da complexidade da prática clínica com implicações directas nas necessidades em recursos humanos.

«É absolutamente necessário programar o número de internos que devem iniciar em cada ano o seu treino de forma que 5 anos depois estejam formados os especialistas que a implementação deste planeamento exige.» (Jaime Branco 2003).⁴ A actualidade desta frase mantém-se, infelizmente, tal como em 2003.

Para além da estratégia fundamental do aumento da formação com aumento consistente e programado das vagas e centros formadores, outras medidas deveriam ser tomadas.

A primeira associada será como cativar os recém-licenciados para a reumatologia e porventura a forma mais fácil será tentar responder à questão: Porque escolhi a reumatologia?

Todos nós, individualmente, sabemos a razão da escolha, mas os dados existentes podem ajudar-nos a desenvolver estratégias de melhor divulgação e valorização da especialidade. Nos EUA, 40% dos internos escolheram a reumatologia pelo interesse intelectual na área. Contudo, considera-

Tabela XI. Novas unidades ou serviços com eventual/futura capacidade formativa

Instituição (a iniciar)	Número mínimo de internos	Número máximo de internos
Aveiro	1	2
Faro	1	2

ções referentes ao estilo de vida (14%) e qualidade de vida (13%) parecem ser igualmente importantes.¹⁴

Indo mais adiante, Kolasinsky e colaboradores tentaram que os internos definissem o que é um reumatologista em termos de características cognitivas. Mais de 45% definiram termos como inteligente, intelectual e curioso como definidores do reumatologista. Enfatizaram ainda a perseverança, o trabalho detectivesco de colocar as coisas em perspectiva e a capacidade com lidar com o incerto e com a complexidade. Para além disto, 22% reforçaram a compaixão, o cuidar e a ligação com o doente como sendo fundamentais para a especialidade. Enquanto 11% indicaram a paciência como uma característica e 10% consideraram os reumatologistas como óptimos internistas e clinicamente competentes.¹⁴

Quando questionados acerca do que acharam importante para a sua escolha, 70% referiram o contacto com a especialidade durante a faculdade e o equivalente ao internato geral, 12% a rotação durante os anos de medicina interna e 10% a presença de um mentor enquanto referência de boa prática clínica. Alguns serviços nos EUA, para combater a escassez de especialistas, iniciaram programas de formação paralelos à universidade para dar a conhecer a prática clínica dos reumatologistas.

Apesar do estilo de vida ser muito importante na escolha duma especialidade (55%) em outros trabalhos referenciados apenas 9% se relaciona com os rendimentos, 2% com as horas de trabalho e 4% com os anos necessários de treino.

Outra estratégia importante seria conhecer os dados com a criação dum registo nacional à semelhança de outros países⁵⁻⁷ que avalie a progressão duma forma regular dos recursos humanos em reumatologia, dos especialistas ligados ao SNS. Tal avaliação periódica deveria ser realizada pelo Colégio da Especialidade de Reumatologia da Ordem dos Médicos (CEROM) no final de cada mandato (cada 3 anos) em colaboração com a SPR.

Outras estratégias referentes à organização clínica e administrativa podem ser propostas:

1. Criação de consultas padronizadas por patologia e com tempos padronizados
2. Outras consultas mais curtas de vigilância clínica laboratorial
3. Melhor gestão das datas das consultas com periodicidades pré-definidas adaptáveis
4. Envolvimento de outros profissionais de saúde em equipa coordenada pelo reumatologista
5. Gestão das primeiras consultas, com consultas rápidas de triagem
6. Melhoria dos processos clínicos e de gestão com utilização de novas tecnologias e informatização da actividade clínica
7. Utilização de enfermeiras ou de técnicos especialmente treinados para monitorizar algumas medicações, controlar receituário, educação dos doentes, aplicação de escalas e recolha de dados
8. Retirar os especialistas de reumatologia do serviço de urgência de Medicina

Estas medidas, enquanto medidas organizacionais, poderiam libertar recursos importantes com aumento significativo no número de consultas realizadas.^{11,15}

Alguns autores preconizam ainda que os médicos de família deverão ser um parceiro estratégico e cuidar da quase totalidade dos doentes com lombalgia aguda, osteoartrose inicial, síndromes dolorosas somatiformes. Assim, os reumatologistas deverão gastar mais tempo na gestão das doenças reumáticas sistémicas, prescrevendo medicações modificadoras destas doenças numa forma muito mais precoce, conseguindo-se assim um maior impacto na vida dos doentes.^{11,15,16}

A especialidade encontra-se numa encruzilhada científica e em Portugal, tal como para o tratamento das doenças reumáticas, a reumatologia tem uma janela de oportunidade para conseguir a implementação efectiva da especialidade e caso se perca esta pequena janela, por não conseguirmos trabalhar de forma coordenada, poderemos enquanto especialidade sucumbir a outras que, não tendo a mesma qualidade, conhecimentos e especialização no tratamento dos doentes reumáticos têm agendas bem definidas e influências bem estruturadas.

A reumatologia do século XXI é vibrante, cheia de potencial e de futuro, muito devido a novas terapêuticas com avanços dramáticos que nos indicam cada vez mais a palavra cura como uma rea-

lidade. Nunca estivemos tão seguros na nossa vocação e na capacidade em modificar positivamente a vida dos nossos doentes.

A melhoria contínua das condições de formação com um investimento claro dos serviços e orientadores de formação, é base de todas as estratégias para o desenvolvimento da especialidade. Apesar da crença de alguns, não é reumatologista quem quer, mas aqueles que escolhem a especialidade devem ter o apoio mas igualmente a exigência que uma especialidade como a reumatologia encerra. Para que a nossa prática diária possa fazer jús a 60 anos de história mas que sirva fundamentalmente para melhor servirmos e cuidarmos dos doentes que de nós tanto necessitam.

Correspondência para

Luis Cunha Miranda
Instituto Português de Reumatologia
Rua da Beneficência, Lisboa
E-mail: lcunhamiranda@hotmail.com

Referências

1. Programa de formação de reumatologia dados a publicar 2009. Colégio da Especialidade de Reumatologia da Ordem dos Médicos
2. Queiroz M V, Seda H. História da Reumatologia. Lisboa 2006 PN Serviço de Publicidade Editores 408-438
3. Rede de Referência Hospitalar de Reumatologia. Direcção dos Serviços de Planeamento. Direcção Geral de Saúde. Ministério da Saúde, 2002
4. Branco J.A reumatologia em Portugal: situação actual e proposta de desenvolvimento. Acta Reumat Port; Edição especial EULAR 2003: 58-63
5. Harrison M J, Deighton C, Symmons D P M. An update on UK consultant workforce provision: The BSR/ARC Register 2005-07: Assessing the impact of recent changes in NHS provision. Rheumatology 2008;47:1165-1069
6. Harrison M J, Morley K D, Symmons D P M. Developments in rheumatology consultant manpower provision: The BSR/arc workforce register 2003-2005. Rheumatology 2006;45:1416-1421
7. Turner G, Symmons D, Bamji A, Palferman T. Consultant rheumatology workforce in UK: changing patterns of provision 1997-2001. Rheumatology 2002;41:680-684
8. Marder WD, Meenan RF, Felson DT et al. The present and future adequacy of rheumatology manpower. A study of health care needs and physician supply. Arthritis Rheum 1991;34:1209-1217
9. População residente em Portugal INE 2007. www.ine.pt acedido pela última vez em 19 de Maio de 2009
10. Hanly J G. Physician resources and post graduate training in Canadian academic Rheumatology cen-

- ters: a 5 year prospective study. J Rheumatol 2004;31: 1200-1206
11. Deal C L, Hooker R, Harrington T et al. The United states Rheumatology Workforce - supply and demand 2005-2025. Arthritis Rheum 2007; 56:722-729
 12. Harrison A. Provision of rheumatology services in New Zeland. New Zel Med Jour 2004;117:1-6
 13. McCarthy E M, Sheane B J, Cunane G. Greater focus on critical rheumatology is required for training in internal medicine. Clin Rheumatol 2009;28:139-143
 14. Kolasinsky S H, Bass A R, Kane-Wagner G F, Libman B S, Sandorfi N, Utset T. Subspecialty choice: Why did you become a rheumatologist? Arthritis Rheum 2007;57:1546-1551
 15. Morris A J. The approaching crisis in rheumatologic care. J Rheum 2003;8:1890
 16. Harrington T. Improving access to rheumatology care: a continuing challenge. J Rheumatol 2008;35: 1233-1234.
-

4th Asian Congress on Autoimmunity

Singapura

11-13 de Setembro de 2009

ASBMR 31st Annual Meeting

Denver, Estados Unidos

11-15 de Setembro de 2009

II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários

Algarve, Portugal, 24-26 de Setembro de 2009

PERFIL DE RISCO CARDIOVASCULAR NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LES

Cátia Duarte,* Maura Couto,* Cláudia Vaz,* Luís Inês,** Armando Malcata***

Resumo

Os doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) apresentam um risco aumentado de aterosclerose e de eventos cardiovasculares, em comparação com a população geral.

Objectivo: Avaliar a prevalência de factores de Risco Cardiovascular (RCV) «clássicos» em doentes portugueses com LES e estimar o risco de doença cardiovascular que lhes está associado. Estimar a necessidade de instituição/optimização de medidas profilácticas.

Material e métodos: Foram incluídos doentes com LES consecutivamente observados na Coorte de Lúpus de Coimbra. Foram avaliados os factores de RCV «clássicos» e alguns outros associados ao LES (envolvimento renal, anticorpos antifosfolípido, terapêutica). O risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos foi estimado usando a fórmula de Framingham. A estimativa da necessidade de optimização/iniciação de medidas terapêuticas foi feita tendo em conta as *guidelines* preliminares publicadas.

Resultados: Foram incluídos 102 doentes, representando 62% da Coorte de Lúpus de Coimbra, (sexo feminino = 89,2%, média de idade = 39,7 anos e média de duração de doença = 8,9 anos). Destes doentes, 40,5% têm peso excessivo, 72,5% hábitos sedentários e 11,8% hábitos tabágicos. A prevalência de hipertensão arterial e de dislipidémia é de 40,2% e 32%, respectivamente. 21% dos doentes apresentam Síndrome Metabólica e 79% têm um ou mais factores de RCV «clássicos». Tomavam prednisolona >10 mg/dia, 23,6% dos doentes. Através da aplicação da fórmula de Framingham verifi-

ca-se que 24,7% dos doentes apresenta um risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos superior a 1%.

Estimou-se que 55,8% beneficiariam de alteração dietética, 79,4% devem reforçar a prática de exercício físico, 55,9% necessitam de terapêutica anti-HTA, 52,9% de hipolipemiantes e 76,5% de antiagregação plaquetar.

Conclusão: À semelhança dos resultados encontrados noutros centros, a maioria dos doentes com LES apresenta pelo menos um factor de RCV clássico, modificável, não adequadamente tratado de acordo com as *guidelines standard*, ou mesmo identificado. A execução destas medidas poderá melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes com LES em Portugal.

Palavras-Chave: LES; Risco Cardiovascular; Terapêutica; Prevenção

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is associated with an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular events, as compared to the general population.

Objective: To evaluate the prevalence of «traditional» cardiovascular risk factors in Portuguese SLE patients and to estimate the associated risk of cardiovascular events. To evaluate the needs for optimization of prophylactic measures to prevent cardiovascular events in these patients.

Material and Methods: Consecutive SLE patients followed in the Coimbra Lupus Cohort were included. Traditional cardiovascular risk factors were evaluated and risk factors associated to the disease (renal disease, anti-phospholipid antibodies, therapy) were evaluated. The 10-year cardiovascular risk was estimated using the Framingham model. Institution or optimization of therapeutic measures to control cardiovascular risk factors was evaluated according to published preliminary guidelines.

Results: 102 SLE patients were included (female:

*Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. Assistente de Reumatologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

***Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

89.2%, mean age= 39.7 years old, mean disease duration=8.9 years). 40.5% are overweighted, obesity in 9.9%. 72.5% have sedentary lifestyle and 11.8% are currently smokers. 40.2% have arterial hypertension, 32% have dyslipidaemia. Metabolic syndrome was identified in 21% of patients. Of these patients, 79.05% present one or more cardiovascular classical risk factors. Were receiving more than 10 mg/day of prednisone, 23.6% of the patients. Estimated 10-year cardiovascular risk is higher than 1% in 24.7% patients.

We estimate that 55.8% of patients might benefit from dietary changes, 79.4% from increase in physical activity, 55.9% could be on anti-hypertensive medication, 52.9% on lipid lowering therapy and 76.5% on low dose aspirin anti-platelet aggregation.

Conclusion: Similar to findings in other academic centers, the majority of our patients have at least one modifiable, traditional cardiovascular risk factor which had not been treated adequately by standard guidelines and possibly even detected. These measures could greatly improve the long-term prognosis of SLE patients.

Keywords: SLE; Cardiovascular Risk; Therapy; Prevention

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) está associado a um risco muito aumentado de aterosclerose e de eventos cardiovasculares.¹⁻³ Em comparação com a população geral, as coortes de doentes com LES estudadas em diversos países apresentam uma taxa de eventos cardiovasculares 5 a 6 vezes mais elevada.³ É particularmente surpreendente o risco nas mulheres com LES entre os 35 e 44 anos, aumentado cerca de 50 vezes.³ Com a evolução do tratamento do LES, verificou-se significativa redução da mortalidade precoce, condicionada essencialmente pela actividade da doença e complicações infecciosas. Por outro lado, a doença cardiovascular (DCV) emerge como a principal causa de mortalidade a longo prazo nestes doentes.

Os factores de risco cardiovascular (RCV) «clássicos», identificados na população geral, contribuem para a DCV no LES.^{4,5} Estes incluem factores não modificáveis (como o sexo, a idade e a história familiar de eventos cardiovasculares) e outros potencialmente modificáveis (como dislipidemia, hi-

pertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo). Foi desenvolvida uma fórmula matemática de estimativa do risco de eventos cardiovasculares no decurso dos 10 anos seguintes na população geral, em função dos factores de risco «clássicos» presentes em determinado indivíduo, a Fórmula de Framingham.⁶

O «*Toronto Risk Factor Study*»,⁷ demonstrou uma maior prevalência destes factores de risco «clássicos» nos doentes com LES, em relação à população geral. Demonstrou-se também correlação entre a presença desses factores e maior RCV em coortes de doentes com LES.^{3,8-10} A sua identificação e controlo pode, potencialmente, contribuir para uma redução significativa da DCV nos doentes com LES. Contudo, vários estudos sugerem que o RCV nos doentes com LES é 7-17 vezes superior ao justificado pelos factores de risco «clássicos» de Framingham.¹¹⁻¹³ Factores de risco adicionais como menopausa precoce, envolvimento renal, hiperhomocisteinemia, anticorpos antifosfolípido e corticoterapia foram identificados como podendo contribuir para o RCV acrescido.⁷ O processo inflamatório crónico associado à actividade do LES poderá também contribuir de forma significativa para a aterogénese nestes doentes.^{10, 14-17}

O objectivo deste estudo foi avaliar a prevalência de factores de risco cardiovascular «clássicos» em doentes portugueses com LES e estimar o risco de DCV que lhes está associado. Procurámos ainda estimar as necessidades de optimização de medidas profilácticas de DCV nestes doentes.

Material e Métodos

Foram incluídos doentes com diagnóstico de LES, cumprindo os critérios de classificação ACR¹⁸ e consecutivamente observados na Coorte de Lúpus de Coimbra.

Foi elaborado e aplicado um protocolo de avaliação de factores de RCV «clássicos» e da terapêutica correctiva em curso. Este protocolo incluiu inquérito de: 1) Prática de exercício físico, definindo-se como limiar mínimo a realização de um período de 30 minutos de exercício físico aeróbio por semana e classificando-se em 4 categorias de frequência semanal; 2) Hábitos tabágicos, com cálculo da carga tabágica e considerando ex-fumadores a abstinência há 3 ou mais meses; 3) Antecedentes pessoais de diabetes mellitus; 4) Antecedentes de menopausa e respectiva idade; 5) Antecedentes

personais de DCV e cerebrovascular; 6) História familiar de eventos cardio ou cerebrovasculares em familiares de 1º grau (em qualquer idade); 7) Terapêuticas dirigidas à redução do RCV, incluindo hipotensores e respectiva(s) classes farmacológicas, hipolipemiantes e respectiva(s) classes, antiagregação plaquetar e anticoagulantes; 8) Terapêutica em curso com antipalúdicos de síntese e glucocorticóides e respectiva dose diária; 9) Antecedentes de terapêutica hormonal de substituição (THS), nas mulheres.

Em cada doente foram quantificados o peso, altura, perímetro abdominal, perímetro da anca e tensão arterial (TA). A TA foi avaliada utilizando um esfigmomanómetro de mercúrio, por método auscultatório, com o doente sentado, no final da consulta. Todos os doentes foram submetidos a análises de sangue para determinação de glicemia, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, em determinação após um período mínimo de jejum nocturno de 8 horas.

Calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) e classificou-se em categorias de IMC de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde.¹⁹ A distribuição da gordura abdominal (andróide ou ginóide) foi avaliada usando a razão entre o perímetro da cintura e o perímetro da anca. A categorização do nível de TA foi estabelecida de acordo com as definições da Sociedade Europeia de Cardiologia.²⁰ A classificação de dislipidémia foi feita de acordo com os valores recomendados pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII).²¹ O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi efectuado de acordo com os mesmos critérios (NCEP/ATPIII).²¹

Procedeu-se à estimativa do risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos, através da aplicação da fórmula de Framingham,²² na qual o RCV é estimado com base nos parâmetros: sexo, idade, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL e hábitos tabágicos.

De acordo com os valores-alvo ideais dos factores de RCV e as medidas profilácticas e intervencionais recomendadas para a sua optimização em doentes com LES, conforme as *guidelines* preliminares,^{4,23} foi feita uma estimativa das medidas necessárias nos doentes avaliados.

Os parâmetros avaliados foram introduzidos em programa informático Excell®, através do qual se

efectuaram os respectivos cálculos de estatística descritiva.

Resultados

Foram incluídos 102 doentes com LES (62% da Coorte de Lúpus de Coimbra), cuja caracterização clínica e imunológica é apresentada na Tabela I.

O peso médio dos doentes foi de 65,3 Kg (42-135 Kg) e o IMC médio de 25,05±4,9 Kg/m². 41,1% dos doentes apresentavam excesso de peso (Figura 1). Apresentavam uma distribuição da gordura corporal de tipo andróide, 50% dos homens e 76% das mulheres. Os doentes avaliados neste estudo são na sua maioria sedentários; 72,5% dos doentes não praticam exercício de forma regular e apenas 9,8% praticava com uma frequência ≥ 3 vezes por semana. A maioria dos doentes (75,5%) nunca fumou. Dos restantes, 11,8% mantinham actualmente hábitos tabágicos.

Tabela I. Caracterização da população do estudo (n = 102)

Sexo Feminino (%)	89,2
Idade (anos)	39,7
Duração média da doença (anos)	8,9
Nefrite lúpica (%)	55
Anticorpos antinucleares (%)	100
Anti-dsDNA (%)	100
Anti-Sm (%)	17,6
Anti-RNP (%)	25,5
Anti-SSA (%)	33,3
Anti-SSB (%)	12,7
Síndrome Antifosfolípido (%)	7,8
Anticorpos Antifosfolípido e/ou Anticoagulante lúpico (%)	13,7

A TA média medida foi 123±17/79±10 mmHg. Da avaliação realizada, 40,2% dos doentes tem o diagnóstico estabelecido de HTA. No momento da avaliação, 60,8% dos doentes tinham níveis tensionais normais e 36,3% apresentavam mesmo tensão arterial óptima, enquanto 20,7% dos doentes apresentaram controlo inadequado de TA, mantendo ainda níveis de TA>140/90 mmHg.

Quanto ao perfil lipídico, 32% dos doentes tinham Dislipidémia. O valor médio de colesterol total foi 183±38 mg/dl e 22,1% dos doentes apresentaram colesterol total superior a 200 mg/dl. Mais de 90% dos doentes apresentaram colesterol HDL su-

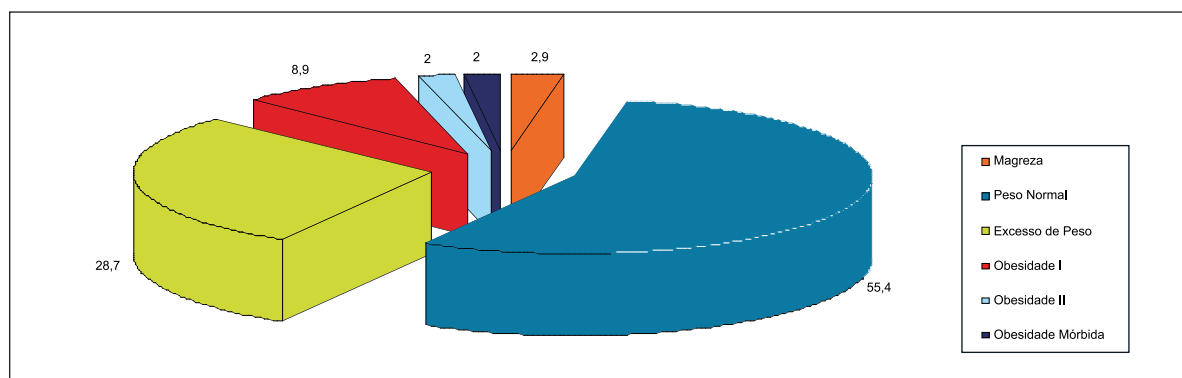


Figura 1: Distribuição dos doentes de acordo com IMC

perior a 35 mg/dl (valor médio: 53 ± 13 mg/dl). O colesterol LDL apresentou valores médios de 108 ± 31 mg/dl. No momento da avaliação 22% dos doentes apresentavam hipertrigliceridemia com triglicéridos >150 mg/dl (média: 101 ± 58 mg/dl).

Do total, 2% apresentava diabetes mellitus. 21,1% cumprem critérios para Síndrome Metabólica.

Apenas um doente tem história pessoal de evento cardiovascular (*angor pectoris*). Em 23,5% dos doentes há uma história familiar de eventos vasculares.

Das mulheres avaliadas, 27,5% já se encontra na menopausa, ocorrida em média aos 49,6 anos. Destas, a menopausa ocorreu até aos 45 anos em 50% dos casos. Apenas 5 doentes referem estar a tomar ou ter efectuado previamente THS.

O número médio de factores de RCV «clássicos» é de 1,1, sendo que 79% dos doentes apresentam 1 ou mais factores de risco e 20,5% 3 a 4 factores de risco. O risco estimado de um evento cardiovascular no decurso dos próximos 10 anos, de acordo com a fórmula de Framingham, é baixo na maioria destes doentes. Dos doentes avaliados, 75,3% apresentaram um risco estimado de evento cardiovascular menor ou igual a 1%, 22,6% entre 1-9% e apenas 2,1% apresentam um risco elevado ($\geq 10\%$).

Estavam medicados com hidroxicloroquina 83,3% dos doentes, todos com dose ≤ 6 mg/kg/dia. 54% mantêm medicação com prednisolona ou equivalente, dos quais 76,4% com dose ≤ 10 mg/dia (dose média = 9 mg/dia).

Quanto à terapêutica em curso para controlo dos factores de RCV, 52% dos doentes tomavam pelo menos um hipotensor e 20% recebiam associações de fármacos deste grupo terapêutico. Os

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) eram os mais utilizados (36,3%). Estavam sob terapêutica hipolipemiante 16,7% dos doentes, sendo as estatinas o fármaco mais utilizado (15,7%). Recebiam antiagregação plaquetar 15,7% e outros 5,9% anticoagulantes. Dos doentes com risco Framingham $\geq 1\%$, 60% tomavam antiagregantes/anticoagulantes. Todos os doentes com Síndrome Antifosfolípido estavam antiagregados/anticoagulados. Contudo, 6 doentes que apresentaram anticorpos anticardiolipina, anti- $\beta 2$ Glicoproteína I e/ou anticoagulante lúpico positivos, mas sem critérios de SAF, não receberam antiagregação.

Dos doentes com HTA medicados, 39% apresentaram níveis tensionais normais, 22% tinham TA normal-alta e 39% mantinham HTA não controlada.

Dos doentes com diagnóstico de dislipidemia, metade encontrava-se já medicada, sendo as estatinas o grupo farmacológico mais utilizado. Entre os doentes medicados, 56,3% apresentaram pelo menos um valor elevado de entre o colesterol total, triglicéridos ou colesterol LDL.

Tendo em conta as *guidelines* preliminares de controlo de factores de risco em doentes com LES,^{4,23} estimou-se que 55,8% beneficiariam de alteração dietética, 79,4% devem reforçar a prática de exercício físico, 55,9% necessitam de terapêutica anti-HTA, 52,9% de hipolipemiantes e 76,5% de antiagregação plaquetar (Tabela III).

Discussão

A aterosclerose e a DCV são actualmente a principal causa de morbilidade e mortalidade nos doen-

tes com LES.^{1,24} O risco de eventos cardiovasculares é 7-17x superior ao da população geral¹¹⁻¹³ e, além disso, o primeiro evento cardiovascular nas mulheres com LES ocorre em média aos 45-50 anos de idade, muito mais precocemente do que na população geral.²³ A prevalência de eventos cardiovasculares no nosso estudo (1%) foi inferior à encontrada noutras populações da Europa e América do Norte. Este achado parece-nos interessante e necessita confirmação por trabalhos adicionais em Portugal, incluindo estudos prospectivos com dimensão e duração apropriados. As razões para esta possível diferença não são óbvias, já que a Coorte de Lúpus de Coimbra apresenta características epidemiológicas, clínicas e de terapêutica específica similares à população europeia de doentes com LES de referência.²⁵

A avaliação do risco de evento cardiovascular aos 10 anos utilizando a Fórmula de Framingham na nosse coorte, indica que a maioria dos doentes tem um risco baixo (a maioria inferior ou igual a 1%). Situação idêntica foi identificada na coorte de Toronto na qual os doentes com LES apresentaram uma estimativa de risco médio de eventos cardiovasculares aos 10 anos de 3,2 % (sem diferença em relação aos controlos)⁷ assim como por Bessant *et al* numa coorte britânica de 202 doentes.¹² Desta forma e face à prevalência elevada de eventos cardiovasculares referidas nestas mesmas coortes, os factores de risco cardiovascular clássicos por si só não justificam o risco nestes doentes. Apesar disso, os factores de risco cardiovascular «clássicos» contribuem para a DCV nos doentes com LES, tal como na população geral e muitos são potencialmente modificáveis.²¹ A identificação destes factores e a sua modificação pode permitir melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes com LES. Nos grupos de alto risco de DCV, como a Diabetes mellitus e o LES, recomenda-se habitualmente o controlo rigoroso dos factores de risco modificáveis.

Tem sido constatado em diferentes populações, incluindo grupos de alto risco de DCV como os diabéticos, que em muitos doentes estes factores de risco não são adequadamente identificados e mesmo quando o são, na maioria dos casos, o seu controlo não está optimizado. Por exemplo, na população portuguesa, Espiga Macedo *et al*²⁶ verificou que apenas 46,1% dos doentes hipertensos sabia que o era e somente 39% recebiam tratamento.

Neste estudo avaliámos a prevalência de factores de risco cardiovascular clássicos numa coorte

portuguesa de doentes com LES. Analisámos também as medidas farmacológicas para modificação do risco de DCV já em curso e o nível de adequação do controlo dos factores de risco na Coorte de Lúpus de Coimbra. Com base nos nossos resultados, torna-se possível estimar a proporção de doentes portugueses com LES que poderá beneficiar de medidas profiláticas modificadoras dos factores de risco de DCV.

A obesidade, sobretudo a do tipo central, é um importante factor de risco para doença cardiovascular.²⁷ Verificámos elevada prevalência de excesso de peso nos doentes da Coorte de Lúpus de Coimbra, dos quais cerca de 10% são obesos. O IMC médio é semelhante ao verificado noutras séries de doentes com LES.^{10,13,28}

Em vários estudos realizados em coortes de doentes com LES (EUA, Reino Unido e Canadá) verificou-se que estes doentes apresentavam frequentemente peso excessivo, contudo quando comparados com controlos saudáveis as diferenças encontradas não são significativas.^{7,13,29,30} Por outro lado, um estudo caso-controlo (Canadá), realizado por Ian Bruce *et al* demonstrou que a obesidade andróide é mais frequente em doentes com LES.³¹ Também na nossa série, a maioria dos doentes apresentava uma distribuição de gordura de tipo andróide. Um estudo caso-controlo, realizado em doentes com LES (EUA) evidenciou que a presença de obesidade estava associada a um risco superior de espessamento da íntima da carótida.³² Estimamos que cerca de 40% dos doentes portugueses com LES devem alterar a sua dieta e reforçar a prática de exercício físico com o objectivo de normalizar o seu peso e manter o IMC abaixo de 25Kg/m².

O sedentarismo não só contribui para adquirir excesso de peso como está directamente associado a um maior risco de doença cardiovascular. Nesta coorte, mais de metade não pratica qualquer actividade física e apenas 10% dos que praticam exercício o faz de forma regular. Em comparação, numa coorte multicêntrica internacional de doentes com LES (*SLICC-Atherosclerosis Registry*),³³ aproximadamente 37% dos doentes tinham uma vida sedentária. Em face destes resultados, estimamos que praticamente todos os doentes portugueses com LES necessitam ser estimulados a reforçar a prática de exercício físico.

O tabagismo é um importante factor de risco de DCV, que felizmente apresenta uma prevalência relativamente baixa entre os doentes avaliados. To-

dos devem ser aconselhados a evitar adquirir ou então a abandonar os hábitos tabágicos.

A HTA é um dos factores de risco *maior* para DCV.⁵ Estudos realizados em Coortes de doentes com LES noutros países identificaram uma elevada prevalência de HTA (20,5%-46%).^{27,33-35} Neste estudo, 40,2% dos doentes com LES cumprem critérios de diagnóstico de HTA,²⁰ o que é sobreponível aos resultados observados na população geral portuguesa²⁶ e noutras populações de doentes com LES. Neste trabalho verificamos que a maioria dos doentes apresenta níveis tensionais adequados de acordo com as orientações da sociedade europeia de cardiologia. Contudo, no grupo de doentes hipertensos, verificamos que apenas 39% apresenta TA normal. A maioria estava medicada apenas com um anti-hipertensor, pelo que a associação de outros fármacos poderá permitir otimizar o controlo da HTA. Os IECA e os ARA II foram os anti-hipertensores mais frequentemente utilizados, o que se justifica pelo papel nefroprotector destes fármacos, que os torna de primeira linha nos doentes com nefrite lúpica. Diversos doentes desta coorte foram medicados com IECA e/ou ARAII devido à existência de nefrite lúpica, mesmo na ausência de HTA, com finalidade anti-preteínúrica e nefroprotectora. Esta indicação justifica que a percentagem de doentes medicados com anti-hipertensores seja superior à daqueles com diagnóstico de HTA (52% e 40,2 % respectivamente). Dado o LES ser uma doença com elevado risco de DCV e, à semelhança da Diabetes *mellitus*, tem sido sugerido como níveis ideais de TA, sistólica <130 mmHg e diastólica <80 mmHg, para os doentes com LES.²³ Tendo em conta estes limiares, teriam indicação para receber anti-hipertensores, 55,9% dos doentes desta coorte. À data deste estudo, 39,2% dos doentes deveriam iniciar ou otimizar terapêutica anti-HTA, se considerarmos estas normas mais restritivas de controlo da TA.

A prevalência da dislipidémia na Coorte de Lúpus de Coimbra é sobreponível à encontrada na coorte SLICC-RAS,³³ mas superior à encontrada em populações de doentes com LES noutros países mediterrânicos, como Espanha³⁵ e Itália.²⁸ À semelhança do verificado na população geral, nos doentes com LES a dislipidémia, nomeadamente a hipercolesterolemia está associada a um maior risco

Tabela II. Prevalência de Factores de risco cardiovascular clássicos na população em estudo (n=102)

Portadores de ≥ 1 factor de risco clássico	79,1 %
Sedentarismo	72,5%
Excesso de peso/obesidade	41,6%
Hipertensão arterial	40,2%
Dislipidémia	32,0%
Síndrome metabólico	21,1%
Tabagismo actual	11,8%
Diabetes <i>mellitus</i>	2,0%
Antecedentes pessoais de eventos CV	1,0%
Antecedentes familiares de eventos CV	23,5%

de DCV.^{28,34} Da avaliação realizada nesta coorte, torna-se evidente a necessidade de melhorar o controlo da dislipidémia, através de alteração do regime dietético e fármacos hipolipemiantes. Para evitar os efeitos adversos dos corticosteróides sobre o perfil lipídico deve minimizar-se a dose diária de prednisona, mantendo-a abaixo dos 10 mg,³⁶ o que se verificou em mais de três quartos destes doentes. Por outro lado, a toma de hidroxicloroquina poderá contribuir para melhorar o perfil, com redução de colesterol total, VLDL e LDL,³⁷⁻³⁹ e elevação de colesterol HDL,⁴⁰ estando sob esta medicação mais de 80% dos doentes da coorte. Considerando o LES uma doença de alto risco de DCV, foi proposto que se medique com estatina os doentes com colesterol LDL >130 mg/dL ou se persistentemente acima de 100 mg/dL após o aconselhamento de alteração dietética.²³ Aplicando estes alvos terapêuticos, teriam indicação para terapêutica com uma estatina 52,9% dos doentes da Coorte de Lúpus de Coimbra.

A antiagregação plaquetar tem um papel bem estabelecido na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, estando indicada nos doentes com eventos prévios ou com risco elevado de DCV. Para a população geral, foi sugerido que a antiagregação é recomendável para prevenção primária nos indivíduos com risco estimado de eventos cardiovasculares aos 10 anos > 6%.⁴¹

De acordo com a estimativa de risco através da fórmula de Framingham, teriam indicação para antiagregação plaquetar apenas 6,7% dos doentes. Contudo, todos os estudos realizados evidenciam que os doentes com LES apresentam um risco cardiovascular muito mais elevado do que o associado exclusivamente aos factores de risco cardiovas-

Tabela III. Proporção de doentes com indicação para intervenções farmacológicas e não farmacológicas de redução de factores de risco cardiovascular na Coorte de Lúpus de Coimbra

Medidas dietéticas para redução do peso ou da dislipidémia	55,8%
Aumento da prática de exercício físico	79,4%
Desabituação tabágica	11,8%
Terapêutica anti-hipertensora	55,9 %
Terapêutica hipolipemiante	52,9%
Antiagregação plaquetar	76,5%

cular clássicos de Framingham. Recentemente, foi desenvolvido um aperfeiçoamento da fórmula de Framingham, o Índice de Reynolds,⁴²⁻⁴⁴ cujo maior interesse reside na maior discriminação de risco no subgrupo de risco intermédio segundo a fórmula de Framingham.⁴³ Este índice, para além dos factores de risco clássicos, integra o papel da inflamação no risco de eventos cardiovasculares, utilizando como parâmetro a Proteína C reactiva (PCR). Contudo esta fórmula não é aplicável no caso de o indivíduo ser portador de uma doença de alto risco vascular, como a Diabetes mellitus⁴³ ou o LES, já que estas conferem por si um risco elevado.

Para a prevalência muito elevada de DCV nos doentes com LES podem contribuir a actividade inflamatória crónica, a presença de anticorpos antifosfolípido, a corticoterapia e outros parâmetros independentes dos factores de risco clássicos e ainda muito mal compreendidos.^{7,11} Desta forma, a indicação para antiagregação plaquetar é muito mais ampla do que a recomendável para a população geral. Segundo recomendações recentes,^{4,23} têm indicação para antiagregação plaquetar com ácido acetilsalisílico em baixa dose, os doentes com LES com eventos cardiovasculares prévios, portadores de HTA, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, anticorpos antifosfolípido/anticoagulante lúpico ou fumadores, exceptuando-se os menores de 21 anos (por risco de síndrome de Reye), os anticoagulados e aqueles com contra-indicações específicas ao ácido acetilsalisílico. Aplicando estas normas e extrapolando dos resultados obtidos na nossa coorte, estima-se que têm indicação para antiagregação plaquetar 76,5% dos doentes.

Em conclusão, este estudo demonstra elevada prevalência de factores de risco cardiovascular clássicos nesta coorte de doentes (Tabela II), que pensamos ser representativa dos doentes com LES portugueses.^{45,46} A prevalência de factores de risco

cardiovascular clássicos é idêntica à verificada em coortes de LES noutros países.

Estes resultados têm potencial importância clínica. Estimámos a proporção de doentes portugueses com LES que devem beneficiar de medidas profiláticas de modificação dos factores de risco clássicos de DCV (Tabela III) e verificámos que esta necessidade é a regra para a maioria. Como tal, consideramos que na abordagem clínica dos doentes com LES em Portugal deve ser sistematicamente ponderada a instituição e a adequação das medidas de redução dos factores de risco de DCV. A execução dessas medidas poderá melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes portugueses com LES.

Correspondência para

Cátia Duarte
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

Referências

1. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221-225
2. Johnsson H, Nived O, Sturfeld G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:141-150
3. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145: 408-415
4. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus-proposed guidelines for risk factor management. *J Rheumatol* 2004;43:7-12
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
7. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Dominique I, Steiner G. Risk Factors for Coronary heart disease in women

- with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:159-167
8. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14: 223-226
 9. Petri M, Perez-Gutthaus, Spence D, Hochberg MC. Risk Factors for Coronary Artery Disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519
 10. Svenungsson E, Kerstin JU, Heimbürger M et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation* 2001; 104:1887-1893
 11. Esdaile MJ, Abrahamowicz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-2337
 12. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of Coronary heart disease and stroke in a large British Cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;43:924-929
 13. Lee AB, Godfrey T, Rowley G et al. Traditional risk Factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Int Med J* 2006;36:237-243
 14. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340:115-126
 15. Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-159
 16. Kabakov AE, Tertov W, Saenko VA et al. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:214-220
 17. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on Vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519-527
 18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
 19. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995
 20. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
 21. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
 22. Risk Assessment Tool for Estimating your 10 year risk of having a heart attack, National Cholesterol Education Program; <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiiii/calculator.asp>
 23. Bruce IN. Cardiovascular Disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:823-838
 24. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic Lupus. *Arthritis Rheumat* 2006;54:2550-2557
 25. Cervera R and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Lessons from the EuroLupus Cohort. *Ann Med Intern* 2002;153:530-536
 26. Espiga de Macedo M, Lima MJ, Silva AO et al. Estudo da prevalência, tratamento e controlo da Hipertensão em Portugal, Estudo PAP. *Rev Port Cardiol* 2007;26: 21-39
 27. Kannel WB, Wilson PW. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79:951-971
 28. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-1077
 29. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature Coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2003;349:2407-2415
 30. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classical risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatol* 2007;46:983-988
 31. Bruce IN, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G, Urowitz MB. Lipid subfractions and metabolic risk factors associated with coronary artery disease in women with SLE: a cohort control study. *Arthritis Rheum* 2000;43:S244
 32. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:51-60
 33. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D et al. Clinical manifestations and coronary artery risk disease factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16:731-735
 34. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9:170-175
 35. Sabio JM, Mediavilla JD, Fernandez-Torres C, Aliaga L, Jimenez-Alonso J. Risk factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2001;10:451-452
 36. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:152-155
 37. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-259
 38. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-330

39. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2142-2145
40. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-785
41. Lauer MS, Clinical Practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-1474
42. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145:21-29
43. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619
44. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251
45. Santos MJ, Capela S, Figueira R et al. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2007; 32:153-161
46. Vasconcelos C, Farinha F, Barbosa P et al. 125 different clinical patterns in a cohort of 451 SLE patients. *Lupus* 2008;17:489

10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

Brest, França
1-3 de Outubro de 2009

European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases

Cascais, Portugal
18-20 Novembro de 2009

**Data limite para envio de resumos:
1 de Setembro de 2009**

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS FRACTURAS DO FÉMUR PROXIMAL NO DISTRITO DE VIANA DO CASTELO – INCIDÊNCIA E FREQUÊNCIA DE FACTORES DE RISCO

José A. Costa,* Ana Ribeiro,* Mónica Bogas,* Cristina Varino,** Lúcia Costa,*
António Rodrigues,** Domingos Araújo,* Raquel Lucas***

Resumo

Objectivos: As fracturas osteoporóticas do fémur proximal (FFP) são uma importante causa de morbilidade e mortalidade com implicações familiares, sociais e económicas. Os dados epidemiológicos existentes em Portugal não são recentes e são referentes a estudos na sua maioria retrospectivos. A realização de estudos prospectivos torna-se assim importante para melhorar o conhecimento da realidade local das FFP.

Os objectivos deste estudo foram estimar a incidência de FFP numa população portuguesa e determinar os seus factores de risco.

Material e métodos: Estudo observacional com inclusão de todos os doentes com idade igual ou superior a 65 anos, internados devido a FFP de baixo impacto no Centro Hospitalar do Alto Minho durante o período de um ano. Foi aplicado um questionário estruturado e realizada densitometria óssea no antebraço como forma de avaliação da densidade mineral óssea (DMO).

Resultados: Foram identificadas 183 FFP elegíveis. O inquérito foi realizado em 175 doentes. A idade média foi de 79,6 +/- 7,8 anos no sexo masculino e 81,5 +/- 7,0 no sexo feminino. A densitometria foi realizada em 69,9% dos doentes ($t\text{-score} \leq 2,5$ SD em 64,2% dos homens e 68,2% das mulheres). A taxa de incidência na população total foi 351/100.000 pessoas-ano (154 no sexo masculino e 481 no sexo feminino), situando-se acima das referidas na literatura publicada em Portugal. A maioria das fractu-

ras foi atribuída pelos doentes a quedas acidentais. As co-morbilidades nesta população foram frequentes. Constatou-se uma grande percentagem de doentes com hábitos alcoólicos e sedentarismo, assim como uma elevada prevalência de factores de risco para quedas.

Conclusão: Nesta população as FFP foram frequentes. A maioria ocorreu em doentes do sexo feminino, com idade mais avançada e com critérios densitométricos de osteoporose, sobretudo como consequência de quedas. Verificou-se uma prevalência elevada de factores de risco, quer para quedas, quer para osteoporose. Os cuidados ortopédicos, que influenciam o prognóstico destes doentes, estavam num nível acima da média, nomeadamente em relação ao número de cirurgias e média de internamento. O conhecimento desta realidade revela que continua a haver carências importantes nos cuidados prestados à população geriátrica, assim como a importância da instituição atempada de atitudes preventivas.

Palavras-chave: Osteoporose; Fracturas da anca; Incidência; Factores de Risco

Abstract

Objectives: Osteoporotic hip fractures (HF) are an important cause of morbidity and mortality with family, social and economic implications. Epidemiological data in Portugal are not recent and are mostly derived from retrospective studies. Therefore, current and prospective studies are important to improve knowledge of the local reality on HF.

The objectives of this study were to estimate the incidence of HF in a Portuguese population and determine the risk factors for HF.

Patients and Methods: Observational study with

*Serviço Reumatologia, Hospital Conde de Bertiandos – Ponte de Lima – Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE

**Serviço de Ortopedia, Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo - Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE

***Departamento de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

inclusion of all patients ≥ 65 years of age, admitted to our Center with a low impact HF during a period of one year. A structured questionnaire was applied and a forearm densitometry was also performed in order to measure bone mineral density (BMD).

Results: In total, 183 HF were identified. The questionnaire was applied to 175 patients. Mean age was 79.6 ± 7.8 years in males and 81.5 ± 7.0 years in females. The densitometry was performed in 69.9% of patients (t-score ≤ 2.5 SD in 64.2% of males and 68.2% of females). The incidence rate of HF was 351/100.000 person-years (154 in males and 481 in females), which is greater than the IR described in the literature published in Portugal. Most HF were attributed by patients to accidental falls. In this population co-morbidities were frequent and, in a large percentage of patients, alcoholic habits and low daily activity were observed. Also present in this analysis was a large prevalence of risk factors for falls.

Conclusion: In this population HF were frequent. Most occurred in females patients, with advanced age and densitometric criteria for osteoporosis, mainly as a result of accidental falls. A large prevalence of risk factors for both falls and osteoporosis was observed. Regarding the orthopedic care, which influences the prognosis of these patients, it was at a level above average, namely the number of surgeries and mean duration of admittance. The knowledge of this reality shows that important lacunae in the medical care in the geriatric population are still present and demonstrates the relevance of the institution of timely preventive actions.

Keywords: Osteoporosis; Hip Fractures; Incidence; Risk Factors

Introdução

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais comum e caracteriza-se por uma diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, conduzindo a um aumento de risco de fractura.¹⁻⁴ A definição mais comumente aceite para o seu diagnóstico é a definição operativa de osteoporose da Organização Mundial de Saúde (OMS), que se baseia essencialmente na quantificação da densidade mineral óssea, avaliada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)⁵ Trata-se de uma doença com uma alta prevalência na população geral, principalmente nas

mulheres após a menopausa.⁶⁻⁹ Apesar de nos últimos anos termos assistido a um aumento dos gastos em fármacos utilizados no tratamento da osteoporose,¹⁰ esta doença continua a ter uma grande prevalência no nosso país. De entre as complicações mais frequentes e graves desta patologia destacam-se as fracturas do fémur proximal (FFP), que estão associadas a altas taxas de mortalidade e dependência de terceiros.^{11,12} Segundo vários estudos, estas têm aumentado significativamente nas últimas décadas, representando uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade nos idosos.¹³⁻¹⁶ Este aumento de incidência tem evoluído em paralelo com o aumento da esperança média de vida.^{17,18} A incidência destas fracturas é mais elevada nas mulheres, após a menopausa, com osteoporose, podendo as fracturas resultar de traumatismos moderados ou mínimos.^{15, 17, 18}

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas procuraram identificar a incidência e os factores de risco para osteoporose e para as fracturas osteoporóticas evidenciando, no entanto, uma grande heterogeneidade.¹⁹ Sabe-se que no caso das FFP, devido à necessidade de cirurgia e aos altos custos associados, a maioria dos pacientes recorre aos hospitais públicos para internamento inevitável, o que torna o seu registo bem documentado e de fácil acesso.²⁰⁻²² No entanto, esse tipo de abordagem baseia-se no pressuposto de uma correcta avaliação e codificação destes eventos, o que nem sempre ocorrerá.

Em Portugal existem alguns dados epidemiológicos referentes à incidência de FFP. Em estudos datados da década de 90,^{15,19,23} as incidências anuais variaram entre 128 e 297/100.000 em mulheres e 81 e 136/100.000 nos homens. Os estudos realizados são na sua maioria retrospectivos, com base na análise de dados dos processos clínicos. Mais recentemente, foi realizado um estudo com base em dados recolhidos através da base de dados do Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF), usando os Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH).²⁰ Esta base contém variáveis epidemiológicas de interesse referentes aos episódios de internamento registados e tem um objectivo primordialmente financeiro, como forma de unificar a informação e permitir um financiamento mais justo. Os autores descrevem, no período compreendido entre 2000 e 2002 uma taxa de incidência bruta de fracturas do colo do fémur de 257/100.000 homens e de 447/100.000 mulheres. Como foi referido anteriormente esta abordagem não é isenta

de falhas, mormente por eventuais erros de codificação, tendo em conta as características desta base.

Pelo atrás exposto, torna-se importante a realização de estudos que permitam uma aproximação ao real espectro desta patologia, a nível populacional. A realização de estudos prospectivos, com uma colheita de dados sistemática e uniformizada, é indispensável para melhorar o conhecimento da realidade local das FFP e dos factores de risco a estas associadas para assim contribuir para uma melhor abordagem desta patologia.

Os objectivos deste estudo foram estimar a incidência de FFP numa população portuguesa e determinar os seus factores de risco.

População e Métodos

Foi realizado um estudo transversal, do tipo observacional. Foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a 65 anos internados consecutivamente, devido a fractura de baixo impacto do fémur proximal no Centro Hospitalar do Alto Minho (CHAM), durante o período de um ano, de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2007. Definiram-se fractura de baixo impacto como fractura ocorrida espontaneamente ou resultante de uma queda de uma altura inferior à altura do doente.²⁴ Foram excluídos os doentes com suspeita confirmada de fractura patológica ou de alto impacto.

A todos eles foi aplicado um questionário estruturado que contemplava variáveis sócio-demográficas, mecanismo do traumatismo, factores de risco para ocorrência de fractura, co-morbilidades, terapêuticas habituais, hábitos e história ginecológica (quando aplicável). Quando o doente não oferecia condições para resposta a este inquérito, este foi aplicado aos familiares mais próximos ou prestadores de cuidados (23,6%). Foi averiguado por consulta do processo clínico o tipo de FFP, seu tratamento e duração de internamento. Nos participantes a quem foi tecnicamente possível (69,6%) foi realizada densitometria óssea no antebraço distal não-dominante por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) como forma de avaliação da densidade mineral óssea (DMO).

Para o cálculo da taxa de incidência de FFP foi usada a população residente no distrito de Viana do Castelo com idade igual ou superior a 65 anos, estimada pelo Instituto Nacional de Estatística para 2006. Nos indivíduos que tiveram uma fractura no intervalo de tempo em estudo, o tempo em risco foi

considerado o intervalo entre o dia do início do estudo e o dia da fractura. Para os doentes a quem não foi possível realizar inquérito, que compreendia a data da fractura, foi assumido tempo em risco de meio ano. Considerou-se que a restante população esteve em risco durante todo o período de estudo. Assumiu-se que todas as FFP do distrito deram entrada no Serviço de Ortopedia e que a população se manteve estável. O primeiro pressuposto foi posteriormente confirmado através do pedido de informações aos hospitais vizinhos com capacidade operatória em Ortopedia. Em nenhum destes hospitais foram registados internamentos por FFP de indivíduos residentes no distrito de Viana do Castelo, no período em estudo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Alto Minho.

Todos os indivíduos incluídos ou os seus familiares mais próximos assinaram consentimento informado.

Resultados

Durante este período foram identificadas 188 fracturas do fémur proximal, das quais cinco não foram elegíveis, por não serem de baixo impacto ou serem patológicas (secundárias a metastização óssea). O inquérito não foi realizado em oito doentes (seis por impossibilidade da sua aplicação e dois por recusa em participar no estudo). Em 59,4% dos casos o inquérito foi respondido pelo próprio doente. As características basais da população e do internamento estão expostas na Tabela I.

A taxa de incidência na população total foi 351/100.000 pessoas-ano (intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 302-406), sendo 154/100.000 no sexo masculino (IC 95%: 106-218) e 481/100.000 no sexo feminino (IC 95%: 407-564). Entre os 65 e os 74 anos a taxa de incidência foi 61/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 025-126) nos homens e 159/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 105-231) nas mulheres. Considerando os indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, a taxa de incidência foi 247/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 157-371) no sexo masculino e 760/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 630-910) no sexo feminino. A idade média [média +/- desvio-padrão (DP)] foi de 79,6 (7,8) no sexo masculino e 81,5 (7,0) no sexo feminino, sendo que em geral, 81,2% dos doentes apresentavam idade superior a 74 anos. Do total das FFP, 59,8% eram tro-

Tabela I. Características da população e do internamento

	Homens n (%)	Mulheres n (%)
Total	31 (17,6)	144 (82,4)
Inquirido		
Próprio	16 (51,6)	88 (61,1)
Outro	15 (48,4)	56 (38,9)
Idade (anos)		
65-74	8 (25,8)	25 (17,4)
75-79	8 (25,8)	35 (24,3)
80-84	6 (19,4)	36 (25,0)
≥ 85	9 (29,0)	48 (33,3)
Duração do internamento (dias)		
<7	11 (35,5)	42 (29,1)
7-13	11 (35,5)	72 (50,0)
≥14	9 (29)	30 (20,9)
Intervenção cirúrgica		
Não	5 (16,1)	1 (0,7)
Sim	26 (83,8)	143 (99,3)

cantéricas, tendo em 96,6% dos casos sido submetidos a intervenção cirúrgica correctiva. Esta percentagem foi menor nos homens (83,8%) do que nas mulheres, onde apenas uma doente não foi submetida a intervenção cirúrgica por não apresentar condições operatórias. A mediana (percentis 25 - 75) de tempo decorrido entre a fractura e a cirurgia foi 1 (0-4) dias nos homens e 1 (0-5) dias nas mulheres. A duração média (desvio-padrão) do internamento foi de 14,0 (14,6) dias nos homens e de 10,6 (9,5) dias nas mulheres sendo, no global, menor que 2 semanas em 77,9% dos casos. A maioria das fracturas foi atribuída pelos doentes a quedas acidentais. Estas ocorreram na sua maioria (58,1% nos homens e 60,4% nas mulheres) na residência habitual e, em 62,5% dos casos, foram quedas do mesmo nível de altura (Tabela II).

Do total de doentes, 123 (69,9%) realizaram densitometria (70,9% dos homens e 69,7% das mulheres). A presença de critérios densitométricos de osteoporose ($t\text{-score} \leq 2,5$ desvios-padrão) verificou-se em 64,2% dos homens e 68,2% das mulheres (Figura 1). Apenas 11,4% dos doentes referiram ter realizado no passado uma densitometria óssea, sendo esta percentagem inferior nos homens (6,4%) do que nas mulheres (12,6%).

Em relação aos antecedentes médicos (Tabela III), 13,8% dos doentes estiveram alectuados pelo

Tabela II. Caracterização das fracturas

	Homens n (%)	Mulheres n (%)
Total	31 (17,6)	144 (82,4)
Localização anatómica		
Trocantérica	19 (61,3)	85 (59,4)
Colo	12 (38,7)	58 (40,6)
Sem informação	0	1
Tipo de queda		
Mesmo nível (tropeção)	19 (63,3)	86 (62,8)
Nível diferente (leito, cadeira, degrau)	5 (16,7)	34 (24,8)
Outra	6 (20,0)	17 (12,4)
Sem informação	1	7
Local de ocorrência		
Residência	18 (58,1)	87 (60,4)
Habitação colectiva	5 (16,1)	24 (16,7)
Exterior	5 (16,1)	22 (15,3)
Outro	3 (9,7)	11 (7,6)

menos durante um mês no ano anterior e 19,4% (32,3% nos homens e 16,4% nas mulheres) tiveram pelo menos um episódio de internamento, também durante o ano anterior. As co-morbilidades mais frequentes são expressas na Tabela IV.

Quanto a outros factores de risco para quedas, uma percentagem elevada de doentes referiu defeitos visuais e defeitos auditivos, assim como quedas e tonturas ou vertigens no ano anterior. Quedas no mês anterior (17% *vs* 3,2%) e história de fracturas prévias (39,4% *vs* 22,6%) foram mais frequentes em mulheres.

No que concerne aos factores de risco para osteoporose: o consumo de bebidas alcoólicas foi referido em 83,9% dos homens e 73,0% das mulheres; sedentarismo em 45,2% dos homens e 41,6% das mulheres; tabagismo em 30% dos homens e nenhuma mulher. A maioria dos doentes desconhecia história familiar de fracturas. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), cerca de 11% apresentavam baixo IMC (<20).

A história ginecológica foi também inquirida, tendo sido apenas possível saber a idade da menopausa em 112 das mulheres e a idade da menarca em 107 (Tabela V): 32,5% das mulheres tiveram menopausa antes dos 50 anos de idade (12,5% antes dos 45). Em todo o caso, apenas 1,5% das mulheres fizeram terapia hormonal de substituição após a menopausa.

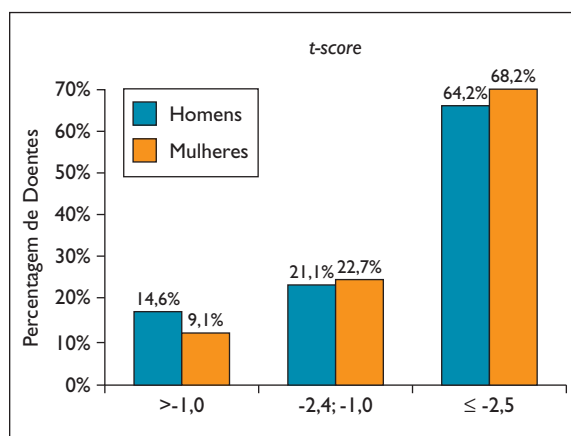


Figura I.

Os factores de risco para FFP encontram-se resumidos na Tabela VI.

Discussão

Das complicações frequentes da osteoporose, as FFP são a mais temível e ao mesmo tempo mais previsível. No entanto, a osteoporose não é o único factor predictor de fracturas. Este estudo foi um dos primeiros em Portugal a analisar de uma forma sistemática e prospectiva esta problemática. Ao contrário de outros estudos, é um estudo de casos incidentes de fractura, que é menos susceptível a alguns viés ligados aos estudos de casos prevalentes, como sejam os viés de memória ou de selecção. Foi desenvolvido com o objectivo de se aproximar o mais possível da realidade, com uma colheita de dados realizada por entrevista pessoal, *in loco*, permitindo aprofundar os conhecimentos da epidemiologia das FFP numa população portuguesa e fazer estimativas de incidência de FFP e de factores de risco para estas, com elevado grau de fiabilidade.

A incidência de FFP neste estudo está dentro dos valores internacionais descritos para os países mediterrânicos,²⁵⁻²⁷ mas é inferior aos valores descritos nos países do norte da Europa.^{28,29} Em relação aos dados disponíveis em Portugal, os valores encontrados foram superiores aos conhecidos em estudos menos recentes^{15,20,23} quer em homens (154 *vs* 81-136/100.000), quer em mulheres (441 *vs* 128-297/100.000). No entanto, em relação aos valores de incidência encontrados num estudo recente,

Tabela III. Antecedentes médicos

	Homens n (%)	Mulheres n (%)
Total	31 (17,6)	144 (82,4)
Acamado(a) no ano anterior		
Não	27 (87,1)	117 (86,0)
Sim	4 (12,9)	19 (14,0)
Sem informação	0	8
Internado(a) no ano anterior		
Não	21 (67,7)	112 (83,6)
Sim	10 (32,3)	22 (16,4)
Sem informação	0	10
Alguma vez fez DXA		
Não	29 (93,6)	118 (87,4)
Sim	2 (6,4)	17 (12,6)
Sem informação	0	9

com base nos dados do IGIF¹⁹, a taxa de incidência nas mulheres é semelhante (445 *vs* 481/100.000) e nos homens substancialmente superior à nossa série (257 *vs* 154/100.000). Uma possível explicação para esta diferença é o facto de que, nesse estudo, a população estudada incluía doentes mais jovens (idade superior a 50 anos). Erros de codificação, que existem e estão descritos, poderão também justificar as diferenças em relação aos estudos que se basearam na avaliação dos dados colhidos através do IGIF. Outra explicação possível para a maior incidência encontrada em relação aos estudos menos recentes é o aumento esperado da incidência pelo aumento da esperança média de vida,^{30,31} visto os estudos prévios referidos já datarem da década de 90.

Como seria de esperar, a incidência é superior no sexo feminino e em idades mais avançadas. Alguns autores explicam esta diferença de género com o facto de as mulheres terem uma maior tendência para queda quando comparadas com homens da mesma idade.³² Nesta amostra, a percentagem de doentes que cumpriam critérios densitométricos para osteoporose é relativamente elevada, embora ainda mais elevada no sexo masculino, quando comparada com a literatura internacional.³³

A maioria dos doentes internados foi submetida a intervenção cirúrgica precoce, sendo esta, na sua maioria, artroplastia parcial ou prótese total da anca. O tratamento cirúrgico é o «*standard of care*» no que concerne ao tratamento das FFP e visa pre-

Tabela IV. Co-morbididades

Total	Homens n (%) 31 (17,6)	Mulheres n (%) 144 (82,4)
História de hipertensão arterial		
Não	18 (58,1)	47 (34,3)
Sim	13 (41,9)	90 (65,7)
Sem informação	0	7
História de insuficiência cardíaca		
Não	22 (71,0)	92 (68,2)
Sim	9 (29,0)	43 (31,8)
Sem informação	0	9
História de arritmia		
Não	23 (74,2)	112 (83,0)
Sim	8 (25,8)	23 (17,0)
Sem informação	0	9
História de AVC		
Não	24 (77,4)	110 (80,9)
Sim	7 (22,6)	26 (19,1)
Sem informação	0	8
História de Parkinson		
Não	30 (96,8)	128 (94,1)
Sim	1 (3,2)	8 (5,9)
Sem informação	0	8
História de úlcera péptica		
Não	24 (77,4)	119 (88,2)
Sim	7 (22,6)	16 (11,8)
Sem informação	0	9
História de depressão		
Não	29 (96,7)	123 (91,1)
Sim	1 (3,3)	12 (8,9)
Sem informação	1	9
História de ansiedade		
Não	28 (90,3)	120 (87,6)
Sim	3 (9,7)	17 (12,4)
Sem informação	0	7
História de doença pulmonar		
Não	25 (80,6)	118 (87,4)
Sim	6 (19,4)	17 (12,6)
Sem informação	0	9

venir a progressão da incapacidade e restaurar a funcionalidade existente antes da fractura.³⁴ Também o tempo de espera para a cirurgia foi baixo, revelando o cumprimento das normas internacionais que advogam a cirurgia no período máximo de

Tabela V. Antecedentes médicos

Total	Mulheres n (%) 144 (82,4)
Idade da menarca (anos)	
<12	11 (10,3)
12-13	37 (34,6)
≥14	59 (55,1)
Sem informação	37
Idade da menopausa (anos)	
<45	14 (12,5)
45-49	23 (20,5)
50-54	54 (48,2)
≥55	21 (18,8)
Sem informação	32
Fez terapêutica hormonal de substituição	
Não	133 (98,5)
Sim	2 (1,5)
Sem informação	9

24 horas após o evento como «*timing*» ideal. Estes indicadores traduzem os bons cuidados ortopédicos prestados.

No que respeita aos mecanismos de fractura, o cenário mais frequente para ocorrência de uma FFP foi o de um indivíduo do sexo feminino, com mais de 70 anos de idade que escorrega na sua residência e cai sem protecção sobre a anca. Assim, as quedas de uma altura inferior a 1 metro foram o mecanismo mais frequente de quedas e estas, por sua vez, são a causa mais importante de FFP.³⁵ Dado o grande sedentarismo e falta de apoios sociais e familiares nesta população envelhecida, é também lógico que estas quedas se dêem no domicílio, local onde estes indivíduos passam a maior parte do tempo. Pelo exposto anteriormente, esta população apresentava uma alta prevalência de factores de risco para FFP. As quedas são mecanismos frequentes de FFP e constituem, em si, factores de risco para FFP. Os distúrbios do equilíbrio são factores favorecedores de quedas, e por consequência, também de FFP. Nesta amostra, os distúrbios visuais e as tonturas e/ou vertigens foram frequentes e possivelmente tiveram uma relação directa com as FFP. Nesta amostra é evidente um desconhecimento generalizado da história familiar de fractura, tendo sido referida em apenas 10 mulheres.

Em relação aos factores de risco para a osteoporose, embora nesta população não seja muito pre-

Tabela VI. Factores de Risco para Fracturas do Fémur Proximal

Total	Homens n (%) 31 (17,6)	Mulheres n (%) 144 (82,4)
Índice de massa corporal (kg/m ²)		
<20,0	4 (12,9)	14 (10,5)
20,0-24,9	14 (45,2)	59 (44,4)
25,0-29,9	11 (35,5)	34 (25,6)
≥30,0	2 (6,4)	26 (19,6)
Sem informação	0	10
Déficé visual		
Não	12 (38,7)	56 (40,6)
Sim	19 (61,3)	82 (59,4)
Sem informação	0	6
Déficé auditivo		
Não	16 (51,6)	83 (61,0)
Sim	15 (48,4)	53 (39,0)
Sem informação	0	8
Tonturas/vertigens no ano anterior		
Não	22 (71,0)	81 (59,6)
Sim	9 (29,0)	55 (40,4)
Sem informação	0	0

valente um IMC baixo, trata-se de uma população com idade avançada, grandemente sedentária e com hábitos alcoólicos numa grande percentagem dos doentes inquiridos. Note-se que a classificação de sedentário foi atribuída aos doentes que antes da fractura passavam a maior parte do tempo sentados, sem outra actividade. Também as comorbilidades foram muito prevalentes, nomeadamente patologias que acarretam diminuição das actividades de vida diária, como sejam a insuficiência cardíaca e os acidentes vasculares cerebrais.

Uma das limitações que se pode apontar a este estudo é a duração limitada (1 ano) da colheita de dados, que permitiu apenas avaliar a incidência de FFP num determinado ano. Sabe-se que a incidência de fracturas conheceu um acréscimo nas últimas décadas, consequência do envelhecimento da população. No entanto, alguns autores^{36,37} vêm referindo um ligeiro decréscimo nos últimos anos, que pode ser explicado por uma população a envelhecer de forma mais saudável, com um melhor estado funcional e também com um IMC mais elevado. Sabe-se também que as FFP e as fracturas osteoporóticas em geral podem ter uma variabilidade

de geográfica importante, mesmo dentro do mesmo país. A colheita dos dados numa área geográfica bem delimitada constitui uma das vantagens deste trabalho ao permitir saber com rigor o numerador e o denominador do cálculo da taxa de incidência, mas ao mesmo tempo, é também uma das maiores limitações pois torna a generalização e aplicabilidade dos dados para o resto do país menos fiável. Por outro lado, a colheita sistemática dos dados, com a comprovação da natureza de todas as fracturas, evitando assim erros de classificação e codificação, assim como a realização dos inquéritos e densitometria antes da alta clínica do doente, permitiram reduzir a perda ou enviesamento da informação pretendida.

Serão necessários mais estudos, de preferência multicêntricos e prospectivos, para aferir com mais segurança a incidência nacional desta enfermidade e a magnitude dos factores de risco ligados às FFP. Estes conhecimentos poderão ser úteis no futuro para desenvolver estratégias de prevenção mais eficazes, como sejam estratégias de prevenção de quedas e de tratamento de osteoporose em doentes de risco.

Conclusão

As taxas de incidências obtidas situaram-se acima das descritas em estudos prévios, embora consistentes com as taxas referidas num estudo mais recente realizado em Portugal. A maioria das FFP ocorreu em doentes do sexo feminino, com idade mais avançada e sobretudo como consequência de quedas do mesmo nível, por tropeção, ocorridas maioritariamente no domicílio. Como seria de esperar, foram também mais frequentes em doentes com critérios densitométricos de osteoporose. O conhecimento das co-morbilidades é significativamente maior no sexo feminino. De notar que o conhecimento prévio do diagnóstico de osteoporose nos homens foi apenas residual, notando-se um menor conhecimento e alerta da população masculina para este facto. Neste estudo constatou-se também uma grande percentagem de doentes com hábitos alcoólicos e sedentarismo, factores de risco conhecidos para osteoporose. Esta prevalência elevada de factores de risco, quer para quedas, quer para osteoporose leva-nos a considerar a relevância da instituição de atitudes preventivas, nomeadamente, prevenção de quedas, manutenção de um bom estado geral do doente e prevenção e tra-

tamento da osteoporose. Os cuidados ortopédicos foram prestados de acordo com as normas internacionais, nomeadamente em relação ao número de cirurgias e duração média de internamento. O tratamento destes doentes foi, sempre que possível, cirúrgico e adaptado ao doente e ao tipo de fractura. Trata-se portanto de uma patologia com uma elevada taxa de incidência na população geral, em particular nos escalões etários mais idosos, em que podemos, com um conhecimento mais profundo dos seus factores de risco, ter um papel mais interventivo na sua prevenção e tratamento.

Correspondência para

José A. Costa
Serviço Reumatologia
Hospital Conde de Bertiandos - Ponte de Lima
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE
E-mail: jocosarr@yahoo.com

Referências

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
2. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
3. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:795-806.
4. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fractures risk. *Lancet North Am Ed* 2002;59:1929-1936.
5. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141.
6. Branco JC, Tavares V, Briosa A, Costa R, Feliciano R, Rola A. Prevalence of osteoporosis in Portugal. *Osteoporosis Int* 1998;8:191.
7. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA, Mussurakis S. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model? *Osteoporosis Int* 1998;8:535-539.
8. Araújo D, Pereira J, Barros H. Osteoporose em mulheres portuguesas. *Acta Reuma Port* 1997; 82:7-13.
9. Silva JAP, Carapito H, Reis P. Diagnóstico densitométrico de osteoporose: critérios de referência na população portuguesa. *Acta Reuma Port* 1999;93:9-18.
10. Rocha O, Lunet N, Costa L, Barros H. Osteoporosis treatment in Portugal: trends and geographical variation. *Acta Reuma Port* 2006;19:373-380.
11. White B, Fisher W, Lacerin C. Rate of mortality for elderly patients after fracture of hip in the 1980s. *J Bone Joint Surg* 1987;69:1335-1340.
12. Cauley J, Thompson D, Ensrud K, Scott J, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis Int* 2000;11:556-561.
13. Branco JC. Dimensão e custos da Osteoporose: a realidade portuguesa e internacional. Lição de Agregação. FMUNL 2003.
14. Bonar SK, Tinetti ME, Speechley M, Cooney LM. Factors associated with short-versus long-term skilled nursing facility placement among community-living hip fracture patients. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1139-1144.
15. Matos ACA, Tavares V, Branco JC et al. Epidemiology of hip fractures in the Western region of Lisbon. In *Osteoporosis Proceedings*. Eds Christiansen C, Overgaardt. Osteopress Aps, Copenhagen 1990:168-170.
16. Aroso-Dias A. Epidemiologia da Osteoporose em Portugal: análise comparativa com outros Países. *Acta Reumatol Port* 2000;97:21-31.
17. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Epidemiologia da Osteoporose. Mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Acta Reuma Port* 2005;30:225-240.
18. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic Fractures. *Horm Res* 2000;54:58-63.
19. Aroso-Dias A. Osteoporose - epidemiologia e factores de risco. In *Reumatologia*, vol 3. Ed Viana Queiroz M. Lidel Lda, Lisboa 2002: 115-125.
20. Alves SE, Pina ME, Barbosa M. Epidemiologia das Fracturas do fémur em Portugal. *Arquivos de Medicina* 2007;21:77-81.
21. O'Neill TW, Roy DK. The epidemiology and scale of the problem. *Hosp Med* 2003; 64:517-520.
22. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-1767.
23. Aroso-Dias A, Ferreira F, Quintal A, Afonso C, Vaz C, Lopes Vaz A. A epidemiologia e custos das fracturas osteoporóticas em Portugal. *Rev Port Reumatol* 1990;1:26-35.
24. Simonelli C, Chen Y, Morancey J, Lewis A, Abbott T. Evaluation and Management of Osteoporosis Following Hospitalization for Low-impact Fracture. *Journal of General Internal Medicine* 2003;1:17-22.
25. Elffors I, Allander E, Kanis JA et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporosis Int* 1994; 4:253-263.
26. Baudoin C, Fardellone P, Potard V, Sebert JL. Fractures of the proximal fémur in Picardy, France. *Osteoporosis Int* 1993;3:43-49.
27. Diez A, Puig J, Martinez MT, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal fémur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-386.
28. Falch JA, Ilebekk A, Slungaard U. Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985;56:12-16.
29. Frandsen PA, Kruse T. Hip fractures in the country of Funen, Denmark. *Acta Orthop Scand* 1983;54:681-686.
30. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997; 7:407-413.

31. De Laet C, Pols H. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Ballieres Clin Endocrinol Metab* 2000;14:171-179.
32. Center J, Eisman J. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Ballieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:23-62.
33. Schousboe T. Screening Selected Older Men For Osteoporosis May Be Cost Effective. *JAMA*. 2007;298:629-637.
34. Czernichow P, Thomime JM, Ertaud A. Pronostic vital des fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Etude chez 506 patients de soixante ans et plus. *Rev Chir Orthop* 1990;76:161-169.
35. Salvador MJ, Ferreira A, Gomes C, Moniz T, Judas E. Fracturas da extremidade superior do fémur - Morbilidade e Mortalidade. *Acta Reuma Port* 2002;27:91-100.
36. Kannus P, Niemi S, Parkkari J et al. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836.
37. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O et al. Decreasing incidence of hip fractures in the Funen County, Denmark. *Acta Orthop* 2006;77:109.

PORQUE FECHAMOS OS OLHOS ENQUANTO O MUNDO CAI? UM ESTUDO SOBRE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DO FÉMUR PROXIMAL NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Margarida Cruz*

Resumo

Objectivo: Avaliar as características da população e das fracturas osteoporóticas do fémur proximal tratadas num Hospital de Portugal.

Material e Métodos: estudo retrospectivo, por consulta dos processos clínicos de todos os doentes com 50 ou mais anos, internados em três anos consecutivos (2004 a 2006) no Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha por fractura proximal do fémur após uma queda de baixo impacto. Elaboração de uma base de dados com os parâmetros: demográficos; relativos à fractura e seu tratamento; evolução após a alta; diagnóstico prévio de osteoporose e de fracturas prévias ou concomitantes; medicação para osteoporose; outras patologias concomitantes; medicação concomitante.

Resultados: 272 internamentos de 267 doentes em 3 anos, 76% dos quais mulheres. A taxa de incidência destas fracturas foi de 0,09% por ano. A maioria dos doentes tinha entre 71 e 90 anos, média de idades 80,2 anos. A duração média dos internamentos foi de 15,6 dias. Apenas em 7% dos casos estava registado o diagnóstico prévio de osteoporose. O local da queda era referido em apenas 28% casos, na quase totalidade tratando-se do domicílio. Em 16% dos internamentos havia referência a outras fracturas osteoporóticas. A maioria dos doentes tinha 1 a 5 patologias concomitantes. A maioria dos doentes (59%) estava medicada com 4 ou mais fármacos. Em nenhum internamento foi pedida densitometria óssea nem foi registada a instituição de tratamento anti-osteoporótico. O custo total destes 272 internamentos foi de 1.458.220,67 euros. Registaram-se 39 (14,6%) óbitos no primeiro ano após a fractura.

*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha

Conclusões: A osteoporose e o risco de fractura estavam aparentemente sub-valorizados nesta população de alto risco - idosa, polimedicada e com patologias potenciadoras da ocorrência de quedas e de fracturas. Aparentemente, não foi feita nestes doentes nenhuma prevenção secundária das fracturas osteoporóticas. A incidência destas fracturas e a mortalidade associada foram inferiores às referidas na literatura.

Palavras-Chave: Osteoporose; Fractura osteoporótica; Quedas; Tratamento; Prevenção.

Abstract

Objective: To characterize a population with osteoporotic proximal femur fractures in a Portuguese Hospital

Material and Methods: retrospective study, by clinical report consultation of all patients 50 years and older, hospitalized at the Orthopedic department in 3 consecutive years (from 2004 to 2006) at the Caldas da Rainha Hospital due to proximal femur fracture after a low impact fall. Database with: demographic; data about fracture and its treatment; follow up after discharge; previous osteoporosis diagnosis; reference to previous or simultaneous fractures; concomitant medication; other diseases; osteoporosis medication.

Results: 272 hospitalizations of 267 patients in 3 years, 76% of which were women. Incidence rate of osteoporotic proximal femur fractures of 0.09%. The majority of patients had between 71 and 90 years old, median age of 80.2 years. Median ingress duration was 15.6 days. Only in 7% cases was registered the previous diagnosis of osteoporosis. Fall localization was referred in only 28% cases, in almost all cases occurred at home. There was a reference to other osteoporotic fractures in 16% cases. The

majority of patients had between 1 and 5 simultaneous diseases. Fifty nine percent of patients were taking 4 or more medications. In no single case was ordered a densitometry nor registered the prescription of anti-osteoporotic treatment. The total cost of these 272 hospitalizations was 1,458.220.67 euros. There were 39 (14.6%) registered deaths in the first year after the proximal femur fracture.

Conclusions: Osteoporosis and the risk of fractures were apparently under-diagnosed in this high risk population: old, polimedicated and with diseases that potentially facilitate falls and fractures. Apparently, there was no secondary prevention of osteoporotic fractures in these patients. The proximal femur fracture incidence and associated mortality were inferior to other literature references.

Keywords: Osteoporosis; Osteoporotic Fracture; Falls; Treatment; Prevention.

Introdução

A osteoporose, doença óssea sistémica caracterizada por uma baixa densidade óssea e deterioração da microarquitetura do osso, com aumento consequente na fragilidade óssea e susceptibilidade às fracturas,¹ deve a sua importância clínica às fracturas que ocorrem como consequência, e à morbilidade e mortalidade a elas associada.^{2,3} A crescente prevalência e o reconhecimento desta doença, em conjunto com o desenvolvimento e aplicação de fármacos comprovadamente eficazes,⁴⁻⁹ irá aumentar a necessidade de tratamento dos doentes com osteoporose,¹⁰ no sentido de reduzir o número de fracturas osteoporóticas.¹¹ A eficácia do tratamento da osteoporose com agentes anti-reabsortivos foi demonstrada em diversos ensaios clínicos bem desenhados, mas a eficácia destes medicamentos na redução das fracturas na população real é menos evidente.¹² Vários estudos revelaram que poucas pessoas são rastreadas para esta doença e que muitas das que são avaliadas e medicadas, suspendem o tratamento após poucos meses.^{13,14} Apesar de a massa óssea ser um importante componente do risco de fractura, outras alterações esqueléticas contribuem para a fragilidade do osso. Mais ainda, uma variedade de factores não esqueléticos, tal como a propensão para as quedas e a força do impacto, contribuem para o risco de fractura.¹⁰

As quedas são uma síndrome geriátrica frequen-

te e complexa, causando mortalidade e morbilidade consideráveis, diminuição da funcionalidade e admissões em lares. Têm múltiplas causas precipitantes e factores de risco predisponentes, o que torna o seu diagnóstico, tratamento e prevenção um grande desafio.¹⁵ Anualmente, um terço dos indivíduos da comunidade com mais de 65 anos cai, aumentando esta relação com o aumento da idade e nos institucionalizados.^{15,16} Cerca de 5% destas quedas resulta em fractura, e 1% em fractura proximal do fémur.¹⁷ Associada a esta, ocorre uma mortalidade entre 20 e 30% no primeiro ano.¹⁶ Cerca de 25 a 45% das quedas são precipitadas por factores ambientais, e metade a dois terços ocorre dentro ou na periferia de casa.^{15,16} Podem resumir-se as principais causas de quedas em idosos: acidentes e factores ambientais (31%); perturbações da marcha ou do equilíbrio ou fraqueza muscular (17%); vertigens e tonturas (13%); *drop-attack* (9%); confusão (5%); hipotensão postural (3%); perturbações visuais (2%); síncope (0,3%); outras causas (15%).¹⁵ Os principais factores de risco para quedas podem resumir-se em: fraqueza dos membros inferiores; história de quedas anteriores; *deficit* da marcha ou *deficit* de equilíbrio; uso de auxiliares de marcha; *deficit* visual; artropatias; incapacidade nas actividades de vida diária; depressão; defeitos cognitivos; idade superior a 80 anos.¹⁵ A medicação é também um importante factor de risco para a ocorrência de quedas em idosos, estando o risco comprovadamente aumentado com a toma de psicotrópicos (narcóticos, anti-depressivos, anti-convulsivantes), anti-arrítmicos do tipo 1a, digoxina e diuréticos. Mais ainda, existe uma relação forte entre a toma de 3 ou mais medicamentos e o risco de queda.

Existem vários estudos sobre a elaboração e aplicação de estratégias de prevenção das quedas em idosos. É fundamental uma avaliação multidimensional do risco de queda para a sua redução.¹⁶ Nos indivíduos de alto risco, deve ser feita uma avaliação multidimensional do risco de queda, através de: *história das circunstâncias da queda e patologias concomitantes; *registo das medicações habituais; *avaliação da mobilidade e da força muscular; *avaliação da visão, marcha e equilíbrio e da função articular dos membros inferiores; *exame neurológico básico, incluindo avaliação cerebelosa e da propriocepção; *avaliação cardiovascular (pressão arterial ortostática, ritmo cardíaco, sensibilidade do seio carotídeo).^{15,16,18} Das várias intervenções realizadas com o objectivo de redu-

zir a ocorrência de quedas, os programas de exercícios destinados a promover a força muscular, a flexibilidade, o equilíbrio e o condicionamento aeróbico foram os mais eficazes. Também a identificação e remoção de factores ambientais precipitantes, no domicílio destes idosos, demonstraram a sua eficácia.¹⁹ Uma meta-análise recente de estudos randomizados e controlados realizados até 2002 concluiu que a estratégia de prevenção mais eficaz é a que combina a avaliação individualizada multidimensional dos riscos com as intervenções para os reduzir, sendo que a medida isolada considerada mais eficaz foi a prática de exercício regular.^{20,21} A suplementação com vitamina D provou em cinco estudos reduzir o risco de queda em idosos ambulatoriais ou institucionalizados, independentemente do valor basal de vitamina D, possivelmente por intervir na função neuromuscular,²²⁻²⁶ o que não foi confirmado em outros dois estudos.^{27,28} Também o uso de protectores da anca demonstrou a sua eficácia na prevenção das fracturas proximais do fémur, sendo relevante a pouca adesão por parte da população ambulatoria a esta ortótese.²⁹

O presente estudo foi realizado com o objectivo de analisar as características da população e das fracturas proximais do fémur tratadas numa unidade hospitalar do país, com a finalidade de ser a base para o planeamento de uma estratégia de prevenção secundária das fracturas osteoporóticas.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo durante o ano de 2007, em que foi feita a recolha e análise dos processos clínicos de todos os indivíduos com 50 ou mais anos internados no Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha (CHCR) por fractura proximal do fémur após queda de baixo impacto entre 01 de Janeiro de 2004 e 31 de Dezembro de 2006. Para tal, obteve-se a autorização prévia do Director Clínico da instituição e do Director do respectivo Serviço. Os processos clínicos em uso no CHCR são «processos únicos», onde constam os registos das consultas de todas as especialidades e de todos os internamentos, num mesmo envelope por cada doente. Foram excluídos os casos de fractura por atropelamento, acidente de trabalho e quedas de elevado impacto. Foi elaborada uma ficha para cada internamento, onde eram registados os seguintes parâmetros: demográficos: idade, sexo; relativos à fractura: tipo de

fractura, local da queda, tratamento efectuado; relativos ao internamento: duração do internamento, custos de acordo com a codificação GDH (grupos de diagnóstico homogéneo), mortalidade; relativos ao estado osteoporótico: registo de diagnóstico prévio de osteoporose, de tratamentos actuais para a osteoporose, de outras fracturas osteoporóticas (prévias ou concomitantes); relativos aos procedimentos ulteriores: solicitação de densitometria óssea, registo de início de tratamento da osteoporose; registo de outras patologias concomitantes; registo da medicação no momento da fractura.

Os dados obtidos foram inseridos numa tabela de *Excel* e analisados segundo grupos etários e médias de idades por sexo, percentagem de doentes com e sem diagnóstico de osteoporose, tipos de fractura e de tratamento, custos, número e tipo de outras fracturas osteoporóticas. Foi feita uma análise do número de patologias concomitantes e das doenças mais frequentes, da percentagem de doentes medicados com menos de 3 fármacos e mais de 3 fármacos. Foi feita uma avaliação da atitude preventiva após a alta e da mortalidade no 1º ano após a fractura. Os cálculos foram feitos com base em médias e percentagens.

Resultados

Durante estes três anos registaram-se 272 internamentos de 267 doentes no Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha por fractura proximal do fémur considerada osteoporótica. Tendo por base os últimos censos nacionais, realizados em 2001, e abrangendo a área de influência deste Hospital, cerca de 100.360 habitantes (concelhos de Caldas da Rainha, Óbidos, Bombarral e Peniche), a incidência destas fracturas nestes três anos foi de 0,27%, a que corresponde uma taxa de incidência de 0,09% ao ano (0,08% em 2004, 0,1% em 2005 e 0,08% em 2006). Setenta e seis por cento destes indivíduos eram mulheres e 24% homens. A maioria dos doentes tinha entre 71 e 90 anos, sendo que o total de doentes que tinham entre 91 e 100 anos era superior aos que tinham entre 50 e 70 anos (Figura 1). A duração média dos internamentos foi de 15,6 dias, com uma variação entre 1 (uma de duas doentes estrangeiras, internadas mas não operadas em Portugal) e 58 dias.

Na grande maioria dos internamentos (93%) não está registado o diagnóstico de osteoporose, apesar de a maior parte dos doentes ter registo de

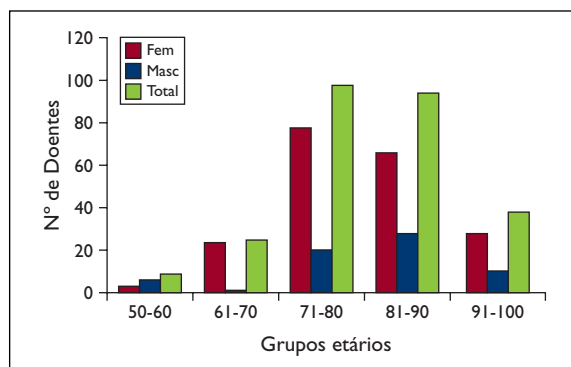


Figura 1. Distribuição dos doentes por sexo e grupo etário.

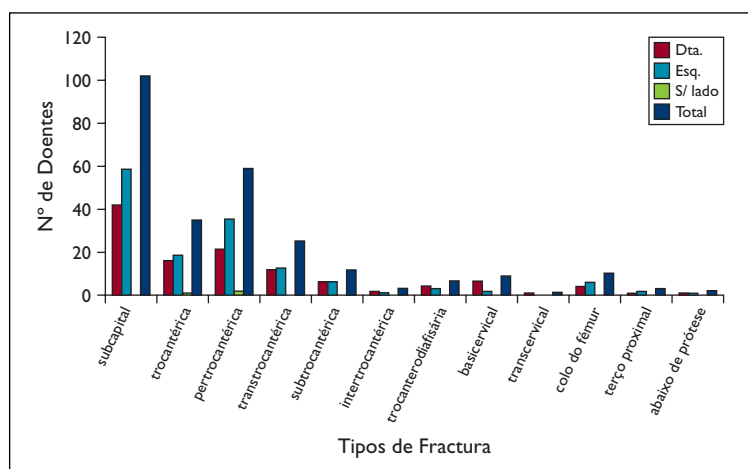


Figura 2. Tipos de fractura proximal do fémur.

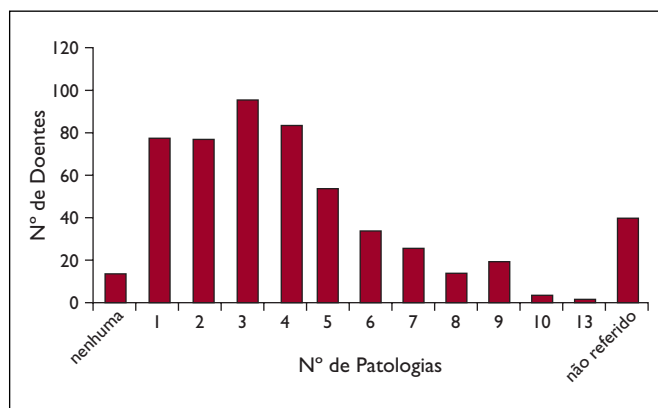


Figura 3. Número de patologias concomitantes.

outras patologias concomitantes. O local da queda é referido em apenas 28% dos internamentos. Desses, a quase totalidade ocorreu no domicílio ou em lar (apenas 1 caso num hotel, 1 num quintal e 3 na rua).

Em 44 dos internamentos (16%) havia referência a outras fracturas osteoporóticas: 34 prévias, 22 das quais proximais do fémur; 10 concomitantes, metade das quais de Colles. Um doente tinha tido três fracturas prévias e em dois doentes havia referência a duas fracturas prévias.

Das fracturas ocorridas entre 2004 e 2006, a maioria registou-se no fémur esquerdo (149 fracturas), sendo mais frequentes as subcapitais, trocantéricas e pertrocantericas (Figura 2). Dos tratamentos efectuados, os mais frequentes foram o DHS (35,6%), a prótese parcial de Thompson (18,75%), a colocação de cavilha gama (12%) e a prótese total da anca (9,9%). Os custos associados à totalidade destes 272 internamentos podem ser estimados, recorrendo aos registos por GDH, em cerca de 1.458.220,67 euros, ou seja, cerca de 486.073,56 euros por ano.

A maioria dos internamentos ocorreu em doentes com 1 a 5 patologias concomitantes (71%) – Figura 3. As mais frequentemente registadas foram: hipertensão arterial (136 internamentos – 50%); infecções (64 internamentos – 23,5%); diabetes *mellitus* (58 internamentos – 21,3%); demência ou confusão (48 internamentos – 17,6%); arritmias (41 internamentos – 15%); acidentes vasculares cerebrais (39 internamentos – 14,3%); anemia (38 internamentos – 14%); osteoartrose (30 internamentos – 11%); cardiopatia isquémica (25 internamentos – 9,2%); perturbações da visão (13 internamentos – 4,8%); surdez (12 internamentos – 4,4%); alcoolismo crónico (11 internamentos – 4%); doença de Parkinson (10 internamentos – 3,7%); depressão (7 internamentos – 2,6%); doenças reumáticas inflamatórias (6 internamentos – 2,2%) – Figura 4.

A maioria dos doentes estava medicada com vários fármacos: 59% com quatro ou mais fármacos e 41% sem medicação ou até três fármacos (Figura 5). Em cento e vinte e sete internamentos os doentes tomavam hipertensores (46,7%), em 96 estavam medicados com psicotrópicos (35,3%), em 36 com anti-diabéticos (13,2%), em 29 com inibidores da bomba de protões (10,7%), em 22 com estatinas (8,1%), em 18

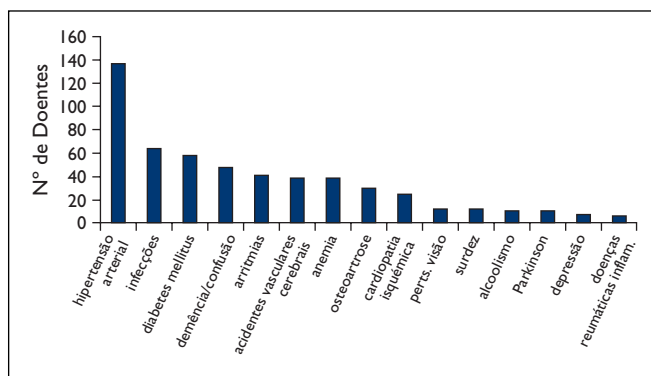


Figura 4. Prevalência das patologias mais frequentes nestes doentes.

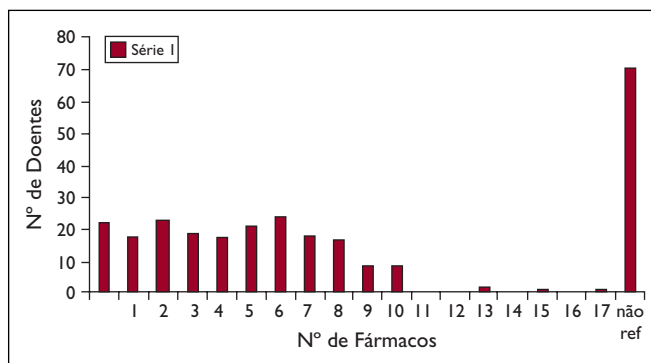


Figura 5. Número de fármacos habituais.

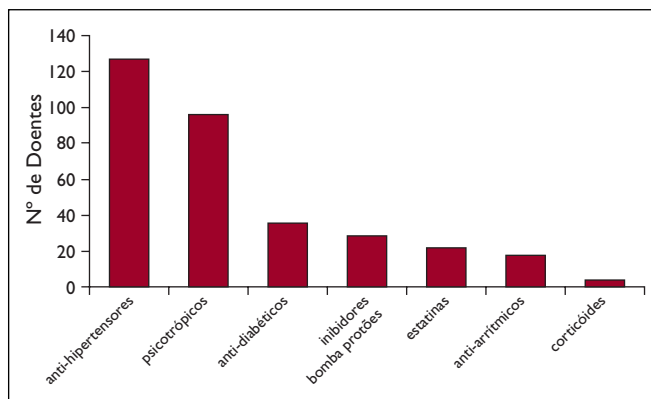


Figura 6. Fármacos mais prescritos a destes doentes.

com anti-arritmicos (6,6%) e apenas em 5 com corticóides (1,8%) – Figura 6.

Em nenhum dos internamentos foi pedida densitometria óssea nem houve registo de instituição de tratamento anti-osteoporótico.

A partir dos registos nos processos únicos do CHCR, foram registados no universo destes doentes 46 óbitos (17,2% dos doentes internados) du-

rante os três anos da avaliação, 39 dos quais até um ano após a fractura (14,6% dos doentes internados). Destes, 10 doentes faleceram durante o internamento: um por insuficiência renal agudizada, um por choque séptico, um por enfarte agudo do miocárdio e sete por causa não referida. Dos que faleceram após a alta e até um ano depois, as causas de morte foram: quatro por broncopneumonias nosocomiais, dois por acidentes vasculares cerebrais, dois por hemorragias digestivas altas, um por choque séptico, um por *corpulmonale* agudizado, escaras em dois doentes acamados e, em 17, a causa não era referida. Sete doentes faleceram mais de um ano após a fractura, durante estes três anos: dois por infecção respiratória, um por hemorragia digestiva, um por colite isquémica, um por agudização de doença pulmonar obstrutiva crónica, uma infecção em doente acamado e num caso não foi referida a causa de morte.

Discussão

As quedas e as suas consequências são uma causa importante de morbilidade e mortalidade em idosos, nomeadamente no que respeita à ocorrência de fracturas osteoporóticas, sendo as proximais do fémur as mais facilmente diagnosticadas. As causas de queda são multifactoriais, sendo a sua prevenção fundamental, mas na prática difícil. Apenas a abordagem multidimensional tem demonstrado eficácia, combinando a avaliação dos doentes em risco, a modificação das condições ambientais, nomeadamente no domicílio, a implementação da prática regular de exercício adequado, a suplementação com vitamina D e a redução da toma de psicotrópicos.

Este estudo vem apoiar o conhecimento de que é a partir dos 70 anos que a ocorrência das fracturas proximais do fémur após quedas de baixo impacto aumenta significativamente, ou seja, na população com mais factores de risco para a ocorrência de quedas e de fracturas osteoporóticas. A taxa de incidência de fracturas proximais do fémur nesta população abrangida pela Ortopedia do CHCR (cerca de 80 a 100 indivíduos por 100.000 habitantes) pode ser considerada baixa, tendo em conta outras estatísticas referidas na

literatura (entre 100 e 400 por 100.000 habitantes, respectivamente na antiga Jugoslávia e na Noruega, em mulheres com mais de 34 anos).³⁰ O facto de terem sido seleccionados para o estudo apenas indivíduos com 50 ou mais anos pode enviesar estes cálculos. No entanto, é de prever que o número de indivíduos com fracturas osteoporóticas do fémur proximal com menos de 50 anos seja diminuto, pelo que é provável que eles não divirjam significativamente da realidade. Uma outra referência estima uma incidência anual de 500 em 100.000 mulheres caucasianas na América do Norte e Europa Ocidental.³¹ Já a incidência relatada num estudo realizado em Portugal, no Hospital Distrital de Viseu, em 1998, foi ainda inferior, 71 em 100.000 habitantes, sendo 70,8% mulheres.³² Em outro estudo, realizado em Coimbra, em 120 doentes admitidos por fractura proximal do fémur, 71% eram mulheres, a idade média foi de 80 anos, mínimo 60 e máximo 94 anos. Neste estudo, realizado em 1999, 12,5% dos doentes tinham história prévia de fracturas e 26 doentes (21%) faleceram no 1º ano após a fractura, com idade média de 82 anos. Grande parte dos doentes tinha outras patologias concomitantes e estava medicada.³³

Um trabalho mais recente realizado por Pina e col., publicado em 2008, em que é feita uma análise epidemiológica em todo o território continental de Portugal, através da consulta dos registos nacionais dos internamentos hospitalares, no período entre 2000 e 2002, divulga dados bastante diferentes, referindo uma incidência anual variável entre regiões do país, em alguns casos de forma muito significativa, mas com uma média de 351,87 mulheres e 129,39 homens por 100.000 habitantes.³⁴ Tendo sido aplicadas metodologias muito diferentes, não é possível estabelecer uma comparação directa entre este estudo e o presente, mas os autores referem que a região particularmente em foco no presente estudo tinha uma das incidências mais elevadas do país (350 a 391,8 mulheres e 129,8 a 142,3 homens por 1.000.000 habitantes), durante o período considerado e através da consulta dos registos nacionais.

A população do presente estudo estava, na sua maioria, polimedicada, e sofria de diversas patologias, maioritariamente cardiovasculares e metabólicas. A mortalidade registada no 1º ano após a fractura foi inferior ao referido na literatura. No entanto, é possível que esteja subestimada, no caso de não existir um registo de óbito no processo clínico, nomeadamente sem recurso a internamen-

to hospitalar. Apesar desta limitação, todos os óbitos ocorridos em meio hospitalar foram registados no processo único que foi alvo de avaliação para este estudo, processo este que, para cada doente, contém toda a informação hospitalar disponível, relativa a internamentos, tratamentos e consultas de todas as especialidades do CHCR. Para além desses, pelo menos alguns óbitos ocorridos fora do Hospital foram comunicados e registados no respectivo processo. Considera-se, porém, que em alguns casos tal possa ter sucedido e não ter sido comunicado, justificando em parte o baixo número registado. A incidência de óbitos no 1º ano após a fractura pode estar ligeiramente sub-estimada ainda pelo facto de a recolha de dados ter sido realizada em 2007, referindo-se ao período que termina no final de 2006, ou seja, tendo disponível um período inferior a 1 ano após o internamento para os doentes internados durante 2006.

Os custos com o tratamento destes doentes foram elevados, tal como outros autores já evidenciaram em outros estudos.^{35,36} Dois estudos portugueses demonstram ainda que as fracturas proximais do fémur foram responsáveis por custos hospitalares elevados, mesmo superiores aos de outras três patologias não transmissíveis: enfarte agudo do miocárdio, doença hepática etanólica crónica e doença pulmonar crónica (36,37), e que tiveram custos equivalentes a 42% do total dos gastos hospitalares com as quatro entidades, durante 4 anos.³⁷

Parece evidente que o diagnóstico e o tratamento da osteoporose não foram equacionados nos doentes do presente estudo, o que sugere que ainda não é dada a importância devida ao diagnóstico e ao tratamento desta patologia. No entanto, pelo menos a ocorrência de uma fractura osteoporótica devia alertar-nos e fazer-nos actuar, no sentido de prevenir secundariamente a ocorrência de novas fracturas osteoporóticas, com toda a morbilidade, mortalidade e custos pessoais, económicos e sociais que cada nova fractura acarreta.

Tendo sido publicadas em 2007 as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM) para o diagnóstico e tratamento da osteoporose,³⁸ seria útil que os médicos mais envolvidos no diagnóstico e tratamento desta doença e das suas consequências – médicos de família, reumatologistas, ortopedistas, fisiatras e ginecologistas – se empenhassem na elaboração de protocolos de rastreio e tratamento da osteoporose, de forma a contribuir para a diminuição da

incidência das fracturas osteoporóticas em Portugal.

Kanis e col. publicaram, sob a égide da ESCEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*), regras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas.³⁹ A avaliação do risco de fractura osteoporótica pode actualmente ser feita recorrendo ao instrumento desenvolvido por Kanis e colaboradores, sob a égide da organização Mundial de Saúde, o FRAX, que considera e integra diversos factores de risco com pesos diferentes.⁴⁰ A avaliação multidimensional do risco de quedas nos idosos com maior risco previsível, elaborada e realizada no terreno por uma equipa multidisciplinar vocacionada para a geriatria, traria provavelmente uma melhoria compensadora da qualidade de vida a grande parte dos idosos. Da sua eficácia dependeria uma importante redução de custos físicos, psíquicos, sociais e económicos para o país.

A instituição de uma terapêutica anti-osteoporótica eficaz, quando justificada, de preferência atempadamente, ou mesmo após o registo de uma fractura osteoporótica, seria um instrumento útil para prevenir primária ou secundariamente a ocorrência destas fracturas. Seria importante mentalizar e incentivar os idosos à prática de exercício regular para fortalecimento muscular e melhoria do equilíbrio e da propriocepção.

Conclusões

Na população estudada – região litoral Oeste do país – e durante os 3 anos que este estudo retrospectivo abrangeu, podemos concluir que: 1. comparativamente com outras populações internacionais, a taxa de incidência de fracturas do fémur proximal foi baixa, mas semelhante à de outra população nacional, do centro do país; 2. os escalões etários em que ocorreu a maioria destas fracturas correspondem aos indivíduos mais idosos desta população, tal como seria de esperar, pois elas registaram-se maioritariamente a partir dos 71 anos; 3. a mortalidade registada, por consulta dos processos e dados hospitalares, nomeadamente no primeiro ano após a fractura, 14,6%, foi inferior à referida em vários estudos, nacionais e internacionais (geralmente acima de 20% no primeiro ano após a fractura); 4. a maioria destes indivíduos tinham outras patologias diagnosticadas e estavam polimedicados, nomeadamente com fármacos

considerados factores de risco para as quedas e as fracturas osteoporóticas consequentes; 5. os custos associados aos internamentos e tratamentos de indivíduos com fracturas osteoporóticas do fémur proximal nesta população e durante os 3 anos foram elevados, em termos absolutos, quer a nível pessoal, quer económico; 6. a partir dos registos dos processos clínicos, em poucos destes doentes foi valorizado o diagnóstico de osteoporose e em nenhum foi instituído um tratamento preventivo de novas fracturas osteoporóticas.

O planeamento e a implementação de um plano de prevenção secundária das quedas e das fracturas osteoporóticas na população de maior risco – idosa, polimedicada, enfraquecida, nomeadamente com fracturas osteoporóticas prévias – será, na minha opinião, um passo importante, se quisermos reduzir o peso significativo e crescente que as fracturas osteoporóticas têm na sociedade actual, nos países desenvolvidos.

Correspondência para

Margarida Cruz
R. do Bairro, nº 5 A
2500-068 Caldas da Rainha
Tel.: 96.5753187
E-mail: cmargaridamocruz@gmail.com

Referências

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285: 785-795
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002; 359: 1929-1936
3. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, Mawer B et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. J Bone Min Res 2003; 18: 1254-1260
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. Lancet 1996; 348: 1535-1541
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. JAMA 1999; 282: 637-645
6. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group, Osteoporosis Int 2000; 11: 83-91
7. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of pa-

- rathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441
8. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-661
 9. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-Yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-1822
 10. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-589
 11. Roux C. Ostéoporose: un objectif prioritaire, réduire le nombre de fractures. *Presse Med* 2006; 35: 1527-1528
 12. Melton III LJ, Kanis JA, Johnell O. Potential impact of osteoporosis treatment on hip fracture trends. *J Bone Min Res* 2005; 20: 895-897
 13. Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209-216
 14. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD et al. Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003; 14: 808-813
 15. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin N Am* 2006; 90: 807-824
 16. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45:101-107
 17. Rao SS. Prevention of falls in older patients; *Am Fam Physician* 2005; 72: 81-88
 18. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall?; *JAMA* 2007; 297: 77-86
 19. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 850-853
 20. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen P, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people; *Lancet* 2005; 366: 1885-1893
 21. Nnodim JO, Alexander NB; Assessing falls in older adults - a comprehensive fall evaluation to reduce fall risk in older adults. *Geriatrics* 2005; 60: 24-28
 22. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2003; 18: 343-351
 23. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Dawson-Hughes B; Effect of vitamin D plus calcium on fall risk in older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2004; 19: S57
 24. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after a hip fracture: The Nottingham neck of femur (NONOF) study. *Age Ageing* 2004; 33: 45-51
 25. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230-236
 26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006
 27. Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003-1006
 28. The RECORD trial group. Oral vitamin D and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomized evaluation of calcium or vitamin D, RECORD: a randomised placebo-controlled trial). *Lancet* 2005; 365: 1621-1628
 29. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane database systematic review* 2001 (2): CD 001255
 30. Melton III LJ. Epidemiology of Fractures. In: Riggs BL, Melton III LJ, eds. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1988: 133-154
 31. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Rel Res*. 1980; 163-171
 32. Mendes E, Abrantes A, Nelas J, Leirinha M. Fracturas da extremidade superior do fémur num Hospital Distrital. Breve análise estatística. *Acta Reum Port* 2000; 25 (99): 21-24
 33. Salvador MJ, Ferreira A, Gomes C, Moniz T, Judas F. Fracturas da extremidade superior do fémur - morbilidade e mortalidade. *Acta Reum Port* 2002; 27 (2): 91-100
 34. Pina MF, Alves SM, Barbosa M, Barros H. Hip fractures cluster in space: an epidemiological analysis in Portugal. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1797-1804
 35. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2005; 16: S3-7
 36. Mateus MM, Cruz CM, Alves de Matos AC, Branco JC. Hospital care costs of osteoporotic hip fractures – comparative study with other prevalent diseases; *Osteoporosis International*, Apr 2002; vol. 13 (suppl 1): S 75 (P238SU)
 37. Branco JC, Alves de Matos AC. Custos hospitalares das fracturas osteoporóticas do colo do fémur. Estudo comparativo com outras doenças não transmissíveis; *Acta Reum Port* 1995; 72: 7-22
 38. Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port* 2007; 32: 49-59
 39. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428
 40. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE INCIDÊNCIAS RADIOGRÁFICAS PARA A OSTEOARTROSE DO JOELHO

Rodrigo Pires e Albuquerque,* Antônio Carlos Pires Carvalho,** Vincenzo Giordano,*
Maria Célia Djahjah,** Ney Pecegueiro do Amaral***

Resumo

Objectivo: Realizar uma análise comparativa aplicando os critérios da classificação original de Ahlbäck¹ na incidência ântero-posterior (AP) bipo-dal do joelho em extensão e na incidência Rosenberg,² em joelhos artrósicos sintomáticos. Com esta análise pretendemos observar a concordância, diferença ou vantagens eventuais entre as incidências e o grau de comprometimento articular.

Material e métodos: No período de Janeiro de 2005 a Março de 2007, foi realizado um estudo prospectivo, de 111 joelhos artrósicos sintomáticos (76 pacientes), selecionados clinicamente no ambulatório do grupo de joelho e submetidos às incidências radiográficas propostas na pesquisa. Dos 76 pacientes, 52 eram do sexo feminino e 24 do sexo masculino, com média de idade de 62 anos (variando de 50 a 82 anos) sendo que 41 pacientes apresentaram comprometimento unilateral e 35 pacientes comprometimento bilateral. Dos 111 joelhos avaliados, 66 correspondiam ao lado direito e 45 ao lado esquerdo. A análise estatística foi realizada pela estatística de Kappa, que avalia a concordância interobservadores de dados de natureza qualitativa.

Resultados: Segundo a escala de Ahlbäck, o ortopedista concordou com o radiologista em 98,2% dos casos na posição AP com carga, e em 88,3% na posição Rosenberg. Observou-se que existe concordância altamente significativa nas duas

posições entre o ortopedista e o radiologista. Contudo, podemos destacar que o grau de concordância para a posição AP com carga foi superior ao da posição Rosenberg. Segundo a escala de Ahlbäck, a técnica AP com carga concordou com a técnica de Rosenberg em apenas 27% dos casos para o ortopedista, e em 31,5% para o radiologista. Observou-se que não existe concordância significativa entre a técnica AP com carga e a de Rosenberg para o ortopedista e para o radiologista.

Conclusões: Não existe diferença significativa entre os especialistas na classificação da osteoartrose do joelho, segundo a escala de Ahlbäck, tanto para a posição AP com carga, quanto para a de Rosenberg. Não existe concordância entre as posições na classificação da osteoartrose do joelho, tanto para o médico ortopedista quanto para o radiologista, tendo a posição Rosenberg evidenciado melhor o grau de desgaste articular. A incidência pósterio-anterior de Rosenberg foi superior na avaliação do desgaste da superfície articular, alterando em alguns casos a classificação da osteoartrose do joelho e devendo ser usada como rotina.

Palavras-chave: Osteoartrose do joelho; Radiologia; Estudo comparativo.

Abstract

Objective: Perform a comparative analysis (with the criteria of Ahlbäck¹ original classification) of the anteroposterior (AP) weight-bearing radiograph of knee in extension and of Rosenberg² view, in symptomatic arthritic knees. The analysis aims at revealing agreement or disagreement between (AP) view and Rosenberg view and the degree of articular degeneration and the advantages of these views.

Patients and methods: From January 2005 to March 2007, a prospective study was conducted with 76 selected patients (111 arthritic knees) at-

* Médico Assistente do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Municipal Miguel Couto-Rio de Janeiro

** Professor Adjunto do Serviço de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

***Chefe do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Municipal Miguel Couto- Rio de Janeiro

Trabalho realizado no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Municipal Miguel Couto- Rio de Janeiro e no Serviço de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

tending the outpatient clinic, at the knee unit, and subjected to the radiographs proposed in the present study. Of the total number of patients (76), 52 were females and 24 males, having an average age of 62 (range, 50- 82 years). 41 patients had unilateral degeneration and 35 patients had bilateral degeneration. Of the total number of assessed knees (111), 66 were right knees and 45 were left knees. The study used the Kappa statistical analysis, which assesses interobserver agreement of qualitative data.

Results: According to the Ahlbäck score, there was agreement between the orthopedist and the radiologist in 98.2% of cases in the AP weight-bearing view, and in 88.3% in the Rosenberg view. A highly significant agreement on both views between the orthopedist and the radiologist was noticed. However, the degree of agreement was higher for the AP weight-bearing view than for the Rosenberg view. According to the Ahlbäck score, the AP weight-bearing view agreed with the Rosenberg view in only 27% of the cases for the orthopaedist, and in 31.5% for the radiologist. No significant agreement was found between the AP weight-bearing view and the Rosenberg view for the orthopedist and the radiologist.

Conclusions: There is no significant disagreement between experts concerning the classification of knee osteoarthritis, according to the Ahlbäck score, both for the AP weight-bearing view and the Rosenberg view. There is no agreement between the views, concerning the classification of knee osteoarthritis, both for the orthopedist and the radiologist, the Rosenberg view having shown more clearly the degree of articular degeneration. The posteroanterior view of Rosenberg provided a better assessment of degeneration of the articular surface, which in some cases led to a change in the classification of knee osteoarthritis and was routinely used.

Keywords: Knee osteoarthrosis; Radiology; Comparative study.

Introdução

O exame físico e o exame radiológico são avaliações fundamentais no paciente com osteoartrose do joelho. No estudo radiológico para a osteoartrose do joelho podemos graduar a severidade do comprometimento articular, assim como mensurar a

instabilidade ligamentar ou a perda óssea e ainda indicar o tipo de cirurgia, bem como o implante necessário.

A literatura internacional, ainda nos dias de hoje, não evidenciou nenhum consenso sobre a normatização do estudo radiológico do paciente com osteoartrose do joelho.

O objetivo deste estudo é realizar uma análise comparativa aplicando os critérios da classificação original de Ahlbäck¹ na incidência ântero-posterior (AP) bipodal do joelho em extensão e na incidência pósterio-anterior com o joelho em 45 graus de flexão (Rosenberg),² em joelhos artrósicos sintomáticos. Com esta análise pretendemos observar a concordância, diferença ou vantagens eventuais entre as incidências e o grau de comprometimento articular.

Métodos

No período de Janeiro de 2005 a Março de 2007, foi realizado um estudo prospectivo de 111 joelhos artrósicos sintomáticos (76 pacientes), selecionados clinicamente no ambulatório de joelho do Hospital Municipal Miguel Couto e submetidos às incidências radiográficas propostas na pesquisa.

O critério de inclusão dos pacientes foi idade maior que 50 anos, presença de dor no joelho associada a anamnese e exame físico compatíveis com osteoartrose, bem como ausência de cirurgia prévia no joelho ou patologia reumática. Os pacientes foram consecutivamente selecionados em nosso ambulatório. Nossa pesquisa agrupou um total de 132 joelhos sendo 21 pacientes excluídos do estudo sendo dez deles com doença inflamatória e 11 com passado de cirurgia prévia (reconstrução do LCA, menissectomia ou realinhamento fêmoro-patelar).

Dos 76 pacientes, 52 eram do sexo feminino e 24 do sexo masculino, com média de idade de 62 anos (variando de 50 a 82 anos) sendo que 41 pacientes apresentaram comprometimento unilateral e 35 pacientes comprometimento bilateral. Dos 111 joelhos avaliados, 66 correspondiam ao lado direito e 45 ao lado esquerdo.

Os pacientes foram encaminhados a uma sala de radiologia pré-estabelecida e utilizou-se um aparelho de raios-X Super 100® (Philips, Brasil), com técnica de 50 kV e 31 mA. O posicionamento dos pacientes foi realizado criteriosamente pelo médico, com auxílio de um técnico em radiologia, e as me-



Figura 1 - Incidência em AP com carga bipodal



Figura 2 - Incidência de Rosenberg



Figura 3 - Radiografia em AP com carga bipodal



Figura 4 - Incidência radiográfica de Rosenberg

das angulações foram determinadas com o uso de um goniômetro. O exame foi avaliado pelos pesquisadores quanto à qualidade da imagem e repetido caso fosse julgado de má-qualidade técnica.

Foram realizadas em cada joelho as incidências radiográficas 1 e 2:

Incidência 1 (AP convencional): radiografia ântero-posterior do joelho em extensão com carga em apoio bipodal. A distância tubo-filme foi de um metro com os raios X centrados no pólo inferior da patela (Fig. 1).

Incidência 2 (Rosenberg): radiografia pósterio-anterior com carga com flexão de 45 graus do joelho. Os pés são posicionados paralelos e alinhados para frente com a patela tocando o filme dos raios X. Buscou-se uma inclinação de 25 graus para o fêmur e 20 graus para a tíbia. Os raios X foram centrados

no nível do pólo inferior da patela com uma inclinação craniocaudal de 10 graus e a uma distância tubo-filme de um metro (Fig. 2).

Nas incidências 1 e 2 (Figs. 3 e 4), separadamente, foram aplicados os critérios da classificação original de Ahlbäck (Tabela I). O estudo era com-

Tabela I. Critérios usados na escala de Ahlbäck.

Grau I	Redução do espaço articular (espaço articular < 3mm)
Grau II	Obliteração do espaço articular
Grau III	Atrito ósseo mínimo (0-5mm)
Grau IV	Atrito ósseo moderado (5-10mm)
Grau V	Atrito ósseo severo (>10mm)

Fonte: Ahlbäck¹

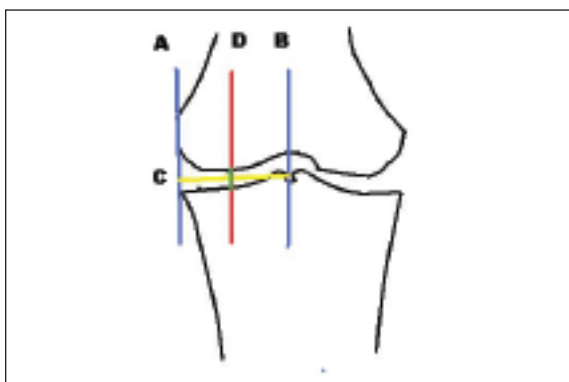


Figura 5 - Desenho esquemático da mensuração do espaço articular

posto de dois observadores experientes: um médico ortopedista e membro da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e um médico radiologista e membro da Sociedade Brasileira de Radiologia. As classificações obtidas nas incidências 1 (AP convencional) e 2 (Rosenberg) de cada joelho foram comparadas para determinar a concordância encontrada. A mensuração do espaço articular foi realizada de forma manual pelos dois examinadores (Fig. 5). A avaliação era realizada traçando-se uma linha vertical da extremidade do compartimento avaliado (linha A) e uma segunda linha vertical entre as espinhas tibiais (linha B). A distância entre as linhas foi mensurada (linha C) e uma terceira linha foi criada no ponto médio das duas existentes, paralela a elas (linha D). Foi realizado a mensuração do espaço articular da superfície convexa do côndilo femoral até a margem superior do platô tibial com uma régua milimetrada fornecida aos dois examinadores.³

A fim de minimizar o viés devido à dificuldade de interpretação ou algum possível esquecimento, a classificação de Ahlbäck encontrava-se descrita na folha de resposta associada com desenhos esquemáticos da respectiva classificação, entregue a cada observador, no ato da avaliação das radiografias. Não houve limite de tempo para que as radiografias fossem classificadas.

A coleta da análise radiográfica foi realizada de forma cega

onde um colega médico do Serviço de Ortopedia e Traumatologia e coordenador do programa de residência médica recolheu os formulários e digitalizou as interpretações dos dois participantes enviando para um estatístico para realizar seu parecer. As radiografias foram identificadas com as iniciais dos pacientes. Os dois examinadores avaliaram todas as radiografias em AP convencional e a seguir as radiografias de Rosenberg.

A análise estatística foi realizada pela estatística de Kappa,⁴ que avalia a concordância interobservadores de dados de natureza qualitativa. A hipótese testada é se a concordância representada pela letra ρ é igual a zero, isto é, não existe concordância interobservadores. $H_0: \rho = 0$ versus $H_a: \rho \neq 0$.

Se a hipótese H_0 for rejeitada, teremos evidência para acreditar que existe concordância significativa entre os observadores, por outro lado, se não rejeitarmos a hipótese, então não existe concordância entre os avaliadores.

Sabe-se que o valor da estatística Kappa varia entre um valor negativo e 1,0 Kappa igual a 1 expressa concordância perfeita, Kappa próximo de zero expressa discordância, ou seja, a concordância observada não é melhor do que o acaso.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 1%, ou seja, quando o p valor do teste estatístico foi menor ou igual a 0,01, então existe concordância significativa.

Resultados

A Tabela II fornece a frequência (n) e o percentual (%) da escala de Ahlbäck dos dois observadores (ortopedista e radiologista) e das duas posições (AP com carga e Rosenberg) para os 111 casos estudados.

Tabela II. Análise descritiva da escala de Ahlbäck.

Escala de Ahlbäck	Ortopedista AP com carga		Ortopedista Rosenberg		Radiologista AP com carga		Radiologista Rosenberg	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Estágio 1	77	69,4	33	29,8	78	70,3	33	29,8
Estágio 2	25	22,5	51	45,9	25	22,5	52	46,8
Estágio 3	5	4,5	16	14,4	4	3,6	16	14,4
Estágio 4	1	0,9	6	5,4	1	0,9	6	5,4
Estágio 5	3	2,7	5	4,5	3	2,7	4	3,6

Fonte: HMMC, 2007

Tabela III. Análise interobservador para escala de Ahlbäck.

Posição	concordância observada (%)	coeficiente de Kappa	EP de Kappa	p-valor
AP com carga	98,2	0,961	0,027	< 0,0001
Rosenberg	88,3	0,825	0,046	< 0,0001
EP: Erro Padrão				

Fonte: HMMC, 2007

A Tabela III fornece a concordância observada (em %), estatística Kappa, erro padrão de Kappa (EP) e o nível descritivo (*p*-valor) da análise inter-observador (ortopedista e radiologista) para a escala de Ahlbäck. Esta análise foi realizada separadamente para as duas posições: AP com carga e Rosenberg.

A concordância observada corresponde ao percentual (%) de respostas idênticas no total de 111 casos avaliados. Segundo a escala de Ahlbäck, o ortopedista concordou com o radiologista em 98,2% dos casos na posição AP com carga, e em 88,3% na posição Rosenberg.

Observou-se que existe concordância altamente significativa nas duas posições entre o ortopedista e o radiologista. Contudo, podemos destacar que o grau de concordância para a posição AP com carga (Kappa = 0,961; EP = 0,027; *p* < 0,0001) foi superior ao da posição Rosenberg (Kappa = 0,825; EP = 0,046; *p* < 0,0001).

A Tabela IV fornece a concordância observada (em %), estatística Kappa, erro padrão de Kappa (EP) e o nível descritivo (*p*-valor) da análise intertécnica (AP com carga e Rosenberg) para a escala de Ahlbäck. Esta análise foi realizada separadamente para os dois médicos: ortopedista e radiologista.

A concordância observada corresponde ao percentual (%) de respostas idênticas no total de 111 casos avaliados. Segundo a escala de Ahlbäck, a técnica AP com carga concordou com a técnica Rosenberg em apenas 27% dos casos para o ortopedista, e em 31,5% para o radiologista.

Tabela IV. Análise intertécnica para escala de Ahlbäck.

Observador	concordância observada (%)	coeficiente de Kappa	EP de Kappa	p-valor
Ortopedista	27,0	-0,070	0,052	0,18
Radiologista	31,5	-0,008	0,054	0,87
EP: Erro Padrão				

Fonte: HMMC, 2007

Observou-se que não existe concordância significativa entre a técnica AP com carga e a de Rosenberg para o ortopedista (Kappa = -0,070; EP = 0,052; *p* = 0,18) e para o radiologista (Kappa = -0,008; EP = 0,054; *p* = 0,87).

Discussão

Em nossa série de pacientes, o sexo feminino predominou sobre o masculino concordando com o conceito que a osteoartrose acomete, preferencialmente, o sexo feminino.⁵⁻⁹

Galli *et al* concluíram que observadores com diferentes níveis de experiência, quando utilizavam a classificação de Ahlbäck, geravam baixa concordância.¹⁰ Deste modo utilizamos observadores *experts* com pós-graduação em suas especialidades¹¹ e com bastante experiência no uso desta classificação, além de não estipular tempo de resposta para tentar reproduzir uma avaliação mais precisa.

As classificações em Ortopedia e Traumatologia são ferramentas que nos auxiliam a uniformizar uma linguagem internacional na abordagem das lesões. O que geralmente acontece é que, estabelecida uma classificação para determinada lesão, com base em casuística relevante e representativa, logo aparece um caso que não se enquadra nos tipos descritos ou classificados. Weber em seu estudo sobre fraturas maleolares reservou um subgrupo para as lesões “inclassificáveis”, ou seja, lesões que não poderiam ser encaixadas em classes ou grupos, devido à sua peculiaridade.¹² Algumas classificações ao longo do tempo foram substituídas por outras mais completas.

Utilizamos a classificação de Ahlbäck por ser um sistema que avalia a redução do espaço articular sendo o melhor método de analisar a progressão da osteoartrose.¹³⁻¹⁴ Estudos como de Danielsson &

Hernborg demonstraram que osteófitos não se modificaram ao longo do tempo, pensamento que defendemos e validamos com o uso da avaliação de Ahlbäck para a osteoartrose do joelho.¹⁵

Vince *et al* observaram em seu estudo no Reino Unido, que ainda hoje não existe consenso entre os ortopedistas britânicos, sobre qual

incidência deve ser solicitada para avaliar um paciente com osteoartrose do joelho, demonstrando a importância da nossa pesquisa.¹⁶

A incidência em pósterio-anterior com carga com o joelho em flexão é comprovada em diversos estudos como melhor exame radiológico para evidenciar a artrose tíbio-femoral.¹⁷⁻⁴³ Não observamos dificuldade na realização da incidência em flexão do joelho, pensamento corroborado por outros estudos.^{17,44}

Bhatnagar *et al* em seu estudo observaram que 86% dos ortopedistas britânicos solicitavam radiografia com carga; porém, apenas 12% usavam a incidência em flexão demonstrando a relevância da nossa pesquisa.⁴⁵

Na literatura, diversas pesquisas demonstraram que a área de contato da articulação tíbio-femoral é alterada quando ocorre a flexão do joelho avaliando de forma mais adequada a região posterior da articulação.^{39,46-48} Estes trabalhos validam nosso estudo, enfatizando o uso de uma incidência em flexão (Rosenberg) na avaliação da osteoartrose do joelho.

Na prática clínica não observamos um consenso no uso das incidências radiográficas para a osteoartrose de joelho. A associação destas incidências complementaria o estudo da osteoartrose, incluindo uma radiografia panorâmica dos membros inferiores, um AP com carga, um perfil com 20 graus de flexão e a incidência de Rosenberg.

A radiografia panorâmica dos membros inferiores é uma excelente incidência para avaliar os eixos mecânico e anatômico. A grande dificuldade desta incidência é a necessidade de um filme longo no seu uso em larga escala.

O AP em extensão do joelho é bastante difundido na prática clínica; no entanto, vale ressaltar a importância da aplicação de carga,¹⁻⁴⁹ que auxilia na avaliação dos espaços articulares principalmente da região central do joelho, diferenciando se há instabilidade ligamentar ou se esta instabilidade está associada a uma perda óssea. Buckland-Wright⁵⁰ considera obsoleto o uso da incidência em AP com carga para avaliação do grau de comprometimento do espaço articular. Ele defende o uso da incidência em flexão do joelho. Na maioria dos países a ressonância magnética ainda é um exame caro e limitado a uma minoria da população, evidenciando a relevância do nosso estudo.

Graverand *et al* enfatizam as desvantagens do uso da fluoroscopia como maior exposição a radiação pelo paciente e o custo adicional gerado. Além

disso sugerem que novas incidências radiográficas sem fluoroscopia devem ser desenvolvidas.⁵¹

Nosso estudo utilizou a incidência de Rosenberg, como base para a análise comparativa com o AP bipodal em extensão. Observamos que na incidência de Rosenberg a classificação alterou progressivamente o desgaste articular do paciente com osteoartrose do joelho.

Conclusões

Não existe diferença significativa entre os especialistas na classificação da osteoartrose do joelho, segundo a escala de Ahlbäck, tanto para a posição AP com carga, quanto para a de Rosenberg.

Não existe concordância entre as posições na classificação da osteoartrose do joelho, tanto para o médico ortopedista quanto para o radiologista, tendo a posição Rosenberg evidenciado melhor o grau de desgaste articular.

A incidência pósterio-anterior de Rosenberg foi superior na avaliação do desgaste da superfície articular, alterando em alguns casos a classificação da osteoartrose do joelho e devendo ser usada como rotina.

Correspondência para

Rodrigo Pires e Albuquerque
Serviço Ortopedia e Traumatologia
Hospital Municipal Miguel Costa – Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: rodalbuquerque@ibest.com.br

Referências

1. Ahlback S. Osteoarthritis of the knee – A radiographic investigation. *Acta Radiol. Supplementum* 1968; 277: 1-61.
2. Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:1479-1483.
3. Ravaud P, Chastang C, Auleley GR et al. Assessment of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: A comparison of 4 measuring instruments. *J Rheumatol* 1996; 23:1749-1755.
4. Bartko JJ, Carpenter WT. On the Methods and Theory of Reliability. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1976; 163:307-316.
5. Pietschmann P. Geschlechtsunterschiede bei Gelenkserkrankungen: pathophysiologische Grundlagen. *Wien Med Wochenschr* 2001;151:573-575.
6. Sahlstrom A, Johnell O, Johnell IR. The natural course of arthrosis of the knee. *Clin Orthop* 1997;340:152-157.
7. Hernborg J, Nilsson E. Age and sex incidence of osteophytes in the knee joint. *Acta Orthop Scand*

- 1973;44:66-68.
8. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteo-arthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966;25:1-24.
 9. Spector TD, Hart DJ. How serious is knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 1992;51:1105-1106.
 10. Galli M, Santis V, Tafuro L. Reability of the Ahlback classification of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:580-584.
 11. Vilalta C, Nunez M, Segur JM, Domingo A, Carbonell JA, Maculé F. Knee osteoarthritis: interpretation variability of radiological signs. *Clin Rheumatol* 2004;23:501-504.
 12. Franco JS, Musafir M. Classificação das fraturas mais freqüente. Schering- Plough: Rio de Janeiro, 1991.
 13. Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56:493-496.
 14. Altman RD, Fries JF, Bloch DA et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1987; 30:1214-1225.
 15. Danielsson L, Hernborg J. Clinical and roentgenologic study of knee joints with osteophytes. *Clin Orthop*. 1970;69:302-312.
 16. Vince AS, Singhanian AK, Glasgow MMS. What x-rays do we need? A survey of orthopaedic surgeons in the United Kingdom. *Knee* 2000;7:101-104.
 17. Rallhac JJ, Fournie A, Gay R, Mansat M, Putois J. Exploration radiologique du genou de face en légère flexion et en charge. Son intérêt dans le diagnostic de l'arthrose fémoro-tibiale. *J. Radiol* 1981;62:157-166.
 18. Davies AP, Glasgow MS. Imagin in osteoarthritis: a guide to requesting plain x-rays of the degenerate knee. *Knee* 2000;7:139-143.
 19. Hing C, Raleigh E, Bailey M et al. A prospective study of the diagnostic potential of the knee tunnel view radiograph in assessing anterior knee pain. *Knee* 2007;14:29-33.
 20. Peterfy C, Li J, Zaim S et al. Comparison of fixed-flexion positioning with fluoroscopic semi-flexed positioning for quantifying radiographic joint-space width in the knee: test-retest reproducibility. *Skeletal Radiol* 2003;32:128-132.
 21. Resnick D, Vint V. The "Tunnel" view in assessment of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Radiology* 1980;137:547-548.
 22. Vignon E, Piperno M, Graverand MPH et al. Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee. *Arthritis Rheum* 2003;48:378-384.
 23. Wolfe F, Lane NE, Buckland-Wright C. Radiographic methods in knee osteoarthritis: A further comparison of semiflexed (MTP), Schuss-tunnel, and weight-bearing anteroposterior views for joint space narrowing and osteophytes. *J Rheumatol* 2002;29:2597-2601.
 24. Dervin GF, Feibel RJ, Rody K, Grabowski J. 3-foot standing versus 45 PA radiograph for osteoarthritis of the knee. *Clin J Sports Med* 2001;11:10-16.
 25. Holmblad EC. Postero-anterior x-ray view of knee in flexion. *JAMA* 1937;109:1196-1197.
 26. Ritchie JFS, Al-Sarawan M, Worth R, Conry B, Gibb PA. A parallel approach: the impact of schuss radiography of the degenerate knee on clinical management. *Knee* 2004;11:283-287.
 27. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, Ward RJ. Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 1995;54:872-880.
 28. Buckland-Wright JC, Wolfe F, Ward RJ, Flowers N, Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: A comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP), and Schuss views. *J Rheumatol* 1999;26:2664-2673.
 29. Buckland-Wright JC, Ward RJ, Peterfy C, Mojcik CF, Leff RL. Reproducibility of semiflexed (Metatarsophalangeal) radiographic knee position and automated measurements of medial tibiofemoral joint space width in a multicenter clinical trial of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1588-1597.
 30. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Jasani MK, Lynch JA. Quantitative microfocal radiographic assessment of osteoarthritis of the knee from weight bearing tunnel and semiflexed standing views. *J Rheumatol* 1994;21:1734-1741.
 31. Duddy J, Kirwan JR, Szebenyi B, Clarke S, Granell R, Volkov S. A comparison of the semiflexed (MTP) view with the standing extended view (SEV) in the radiographic assessment of knee osteoarthritis in a busy routine x-ray department. *Rheumatology* 2005;44:349-351.
 32. Deep K, Norris M, Smart C, Senior C. Radiographic measurement of joint space height in non-osteoarthritic tibiofemoral joints. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:980-982.
 33. Kothari M, Guermazi A, von Ingersleben G et al. Fixed-flexion radiography of the knee provides reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur Radiol* 2004;14:1568-1573.
 34. Kindynis P, Haller J, Kang HS et al. Osteophtosis of the knee: Anatomic, radiologic, and pathologic investigation. *Radiology* 1990;174:841-846.
 35. Ravaud P, Auleley GR, Chastang C et al. Knee joint space width measurement: an experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. *Br J Rheumatol* 1996;35:761-766.
 36. Mason RB, Horne JG. The posteroanterior 45 flexion weight-bearing radiograph of the knee. *J Arthroplasty*. 1995;10:790-792.
 37. Thomas RH, Resnick D, Alazraki NP, Daniel D,

- Greenfield R. Compartmental evaluation of osteoarthritis of the knee. A comparative study of available diagnostic modalities. *Radiology* 1975;116: 585-594.
38. Inoue S, Nagamine R, Miura H et al. Anteroposterior weight-bearing radiography of the knee with both knees in semiflexion, using new equipment. *J Orthop Sci* 2001;6:475-480.
 39. Messieh SS, Fowler PJ, Munro T. Anteroposterior radiographs of the osteoarthritic knee. *J. Bone Joint Surg Br* 1990;72:639-640.
 40. Mazzuca SA, Brandt KD, Buckland-Wright JC et al. Field test of the reproducibility of automated measurements of medial tibiofemoral joint space width derived from standardized knee radiographs. *J Rheumatol* 1999;26:1359-1365.
 41. Conrozier T, Mathieu P, Piperno M et al. Lyon schuss radiographic view of the knee. Utility of fluoroscopy for the quality of tibial plateau alignment. *J Rheumatol* 2004; 31:584-589.
 42. Spector T. Measuring joint space in knee osteoarthritis : Position or precision? *J Rheumatol* 1995;22:807-808.
 43. Boegard T, Rudling O, Petersson IF et al. Postero-anterior radiogram of the knee in weight-bearing and semiflexion. *Acta radiol* 1997;38:1063-1070.
 44. Davies AP, Calder DA, Marshall T, Glasgow MMS. Plain radiography in the degenerate knee: A case for change. *J. Bone Joint Surg Br* 1999;81:632-635.
 45. Bhatnagar S, Carey-Smith R, Darrah C, Bhatnagar P, Glasgow MM. Evidence-based practice in the utilization of knee radiographs. A survey of all members of the British Orthopaedic Association. *Int Orthop*. 2006;30:409-411.
 46. Kettelkamp DB, Jacobs AW. Tibiofemoral contact area—determination and implications. *J. Bone Joint Surg Am* 1972;54:349-356.
 47. Maquet PG, Van De Berg AJ, Simonet, JC. Femoral weight-bearing areas. *J. Bone Joint Surg Am* 1975;57: 766-771.
 48. Walker PS, Hajek JV. The load-bearing area in the knee joint. *J. Biomech* 1972;5:581-9.
 49. Leach RE, Gregg T, Siber FJ. Weight-bearing radiography in osteoarthritis of the knee. *Radiology* 1970; 97: 265-268.
 50. Buckland-Wright C. Which radiographic techniques should we use for research and clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:39-55.
 51. Le Graverand MP, Vignon EP, Brandt KD et al. Head-to-head comparison of the Lyon Schuss and fixed flexion radiographic techniques. Long-term reproducibility in normal knees and sensitivity to change in osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1562-1566.

ECOGRAFIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA
EM REUMATOLOGIA

Paulo Monteiro,* Eugénio de Miguel,** E. Martin Mola**

Resumo

Objectivo: Estabelecer o perfil evolutivo da ecografia músculo-esquelética e o seu papel na prática clínica reumatológica, comparando a casuística recente das ecografias realizadas no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário La Paz – Madrid com os exames realizados até 2003.

Material e métodos: Revisão dos relatórios das ecografias realizadas entre Janeiro de 2007 e Junho de 2008 e comparação com os resultados de avaliação semelhante das ecografias realizadas entre 1998 e 2003.

Resultados: Na recente casuística, que incluiu 1.000 exames, as ecografias anatómicas representaram 45,9%, sendo que até 2003 constituíram 100% das ecografias realizadas. As restantes 54,1% foram realizadas para diagnóstico de artrite (16,3%), monitorização/avaliação de actividade inflamatória (6,8%), diagnóstico de entesite (6,3%), estudo das artérias temporais (12,5% - 9,7% perante suspeita diagnóstica e 2,8% na monitorização de arterite temporal); realizaram-se também ecografias para diagnóstico diferencial de doença microcristalina, suspeita diagnóstica de sacroilíte e síndrome do túnel cárpico, constituindo respectivamente 2,2%, 1,2% e 1,5%; 7,3% das ecografias destinaram-se a procedimentos eco-guiados.

Conclusões: Presentemente a ecografia anatómica representa apenas 45,9% das ecografias realizadas, contrariamente ao que se verificava até 2003, em que estas constituíam a totalidade das ecografias. O recente desenvolvimento tecnológico e científico permitiu uma evolução da ecografia de um perfil fundamentalmente anatómico para um perfil mais clínico de diagnóstico, monitorização, decisão e intervenção terapêuticas.

Palavras-chave: Ecografia músculo-esquelética; Doppler; Diagnóstico; Monitorização.

Abstract

Aims: To evaluate the evolution of musculoskeletal ultrasonography and its role in rheumatological practice by comparing recent casuistics of the ultrasonography exams performed at the Rheumatology Department of University Hospital La Paz – Madrid with the exams performed before 2003.

Material and methods: Revision of the ultrasonographies made between January 2007 and June 2008 and comparison with the exams performed between 1998 and 2003.

Results: In the recent casuistics, that included 1,000 exams, anatomic ultrasonography represents 45.9% in contrast to 100% of the ultrasonographies performed before 2003. The indication for the remaining 54.1% were: diagnosis of arthritis 16.3%, evaluation of inflammatory activity 6.8%, evaluation of enthesitis 6.3%, study of temporal arteries 12.5% (9.7% for suspected temporal arteritis and 2.8% for disease monitoring); differential diagnosis of gout or chondrocalcinosis 2.2%, diagnosis of sacroiliitis 1.2%, diagnosis of carpal tunnel syndrome 1.5% and sonographic-guided procedures 7.3%.

Conclusions: At the present time, the anatomic ultrasonography represents 45.9% of all ultrasonographies in contrast to what happened before 2003. Technological advances and the progress in science promote the evolution of ultrasonography from an anatomical imaging tool to a more clinical, diagnostic, monitoring and therapeutic profile.

Keywords: Musculoskeletal ultrasonography; Doppler; Diagnosis; Monitoring.

Introdução

A ecografia é um método diagnóstico acessível, prático, de baixo custo, sem recurso a radiação e de boa aceitação pelos doentes. A ecografia músculo-esquelética tem-se revelado de grande interesse e importância na prática clínica diária em Reumatolo-

*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário La Paz, Madrid

gia.¹ Nos últimos anos temos assistido a grandes avanços nos equipamentos, com ecógrafos de maior qualidade e desempenho e com potencialidades, até há pouco, indisponíveis. Os ecógrafos recentes estão equipados com ferramentas fundamentais na avaliação de patologia reumatológica inflamatória, como é o *eco-Doppler*. Estes instrumentos revelam-se de grande interesse no diagnóstico, monitorização e controlo terapêutico de patologias inflamatórias. Por outro lado, a par com os avanços tecnológicos, a investigação e conhecimento científico fomentou o progresso na definição de lesões e na validação da ecografia no diagnóstico e monitorização de doenças. O seu valor na orientação e realização de técnicas reumatológicas (punções, aspirações, infiltrações) é fundamental no acompanhamento dos doentes reumáticos.^{1,2} Nos últimos anos temos assistido a um maior interesse dos reumatologistas portugueses pela ecografia músculo-esquelética, à semelhança do que acontece noutros países. A ecografia em Reumatologia começou por ser uma ecografia anatómica mas, para o Reumatologista, novas necessidades surgiram como a sua aplicação para diagnóstico diferencial ou monitorização/avaliação de actividade da doença. A ecografia passou a ser um complemento à avaliação clínica, com importância para o diagnóstico ou decisão terapêutica imediata. Neste caminho, as definições propostas por OMERACT^{3,4} e os estudos de validação em ecografia publicados nos últimos anos têm desempenhado um papel fundamental.

Tendo em conta este natural caminho evolutivo da ecografia músculo-esquelética, pretendeu-se avaliar que mudanças tinham ocorrido desde a sua utilização inicial até aos dias de hoje, especulando acerca de qual será o seu futuro em Reumatologia. Para isso, avaliámos retrospectivamente o papel da Ecografia no serviço de Reumatologia do Hospital La Paz em Madrid.

Material e métodos

Estudo retrospectivo comparativo das ecografias realizadas no serviço de Reumatologia do Hospital La Paz, entre Janeiro de 2007 e Junho de 2008, totalizando 1.000 exames. Estas ecografias foram requisitadas pelos médicos do próprio serviço no âmbito da sua actividade clínica programada. Foram excluídos todos os exames referentes a protocolos de investigação em ecografia, ensaios clínicos com

controlo ecográfico, ecografias ou técnicas ecoguiadas urgentes ou realizadas fora da consulta programada.

Dos relatórios revistos retirámos, de forma sistematizada, os seguintes dados: sexo, idade, tipo de ecografia realizada e respectiva conclusão. Os exames foram classificados de acordo com a indicação para pedido da ecografia nas categorias abaixo referidas, resultado ecográfico ou diagnóstico ecográfico estabelecido.

A designação *ecografia anatómica* refere-se a exame solicitado com o objectivo fundamental de estudo da articulação ou área especificada, por suspeita de patologia a esse nível. A ecografia para *diagnóstico de artrite* refere-se a todos os exames realizados perante a dificuldade diagnóstica do médico assistente em definir se está perante uma doença inflamatória. Nas ecografias realizadas com este fim, avaliaram-se sistematicamente 32 articulações: punhos e pequenas articulações das mãos (metacarpofalângicas e interfalângicas proximais), articulações metatarsofalângicas e articulações suspeitas ou sintomáticas, na pesquisa de sinais ecográficos de artrite (na escala cinza e sinal *Doppler*) ou erosões. Nas ecografias para *diagnóstico de entesite* procedeu-se à avaliação sistemática de 12 pontos entésicos e cálculo do *Madrid Sonographic Enthesis Index* (MASEI)⁵. Na suspeita de *sacroiliíte* realizaram-se ecografias das articulações sacroilíacas na pesquisa de sinal *Doppler*. A ecografia para *monitorização/avaliação de actividade inflamatória* foi realizada em doentes com patologia articular inflamatória para identificação de articulações com inflamação activa. Foram avaliadas de forma sistemática punhos e pequenas articulações das mãos (metacarpofalângicas e interfalângicas proximais), joelhos, articulações tibiotársicas, tarsos e articulações metatarsofalângicas e articulações suspeitas ou sintomáticas, na pesquisa de actividade inflamatória ou sinal *Doppler*. As ecografias das *artérias temporais* realizaram-se perante a suspeita clínica de arterite temporal e na monitorização de actividade e resposta à terapêutica em doentes com esta patologia. Na suspeita de *artropatia microcristalina*, avaliaram-se joelhos, articulações tibiotársicas, 1ª metatarsofalângicas e articulações sintomáticas ou afectadas, no caso de gota e estudaram-se os carpos (ligamento triangular) e joelhos perante a suspeita de condrocalcinose. Perante a suspeita de *síndrome do túnel cárpico* foi determinada a área do nervo mediano em corte ecográfico transversal (normal

Tabela I. Distribuição do tipo de ecografias realizadas por sexo e idade dos doentes

	Ecografia Anatómica	Diag. de artrite	Diag. de entesite	Monitorização/avaliação de actividade inflamatória	Artéria temporal	DD de D. microcristalina	DD Sacroilíte	DD Sind. Túnel Cárpio	Procedimentos eco-guiados)
Sexo masculino	119	26	24	20	44	13	3	3	23
Sexo feminino	340	137	39	48	81	9	9	12	50
Idade									
<20	6	2	5			1			2
21-30	22	14	5	5			5	1	7
31-40	46	23	21	8		3	3	2	6
41-50	91	45	15	14	2	5	4	2	22
51-60	126	51	13	21	3	7		3	19
61-70	76	18	4	11	20	2		6	10
71-80	73	7		7	68	4			5
>80	19	3		2	32			1	2
Total	459	163	63	68	125	22	12	15	73
%	45,9%	16,3%	6,3%	6,8%	12,5%	2,2%	1,2%	1,5%	7,3%

DD: diagnóstico diferencial

<9,5 mm²), bem como a identificação de estreitamento em corte longitudinal ou presença de sinal *Doppler* intra-nervo (sinais tradutores de compressão do nervo mediano). Por último, foram avaliados os *procedimentos aspirativos/infiltrativos eco-guiados* solicitados e realizados de forma programada.

Resultados

Na Tabela I apresenta-se a distribuição de todas as ecografias realizadas entre Janeiro de 2007 e Junho de 2008 por tipo de exame, sexo e idade dos doentes. As ecografias foram realizadas maioritariamente a mulheres, à excepção das ecografias com suspeita diagnóstica de doença microcristalina. Na generalidade, a faixa etária entre 40 e 60 anos é a mais representativa, sobretudo nas ecografias anatómicas e no diagnóstico de artrite.

As ecografias anatómicas representam 45,9% de todas as ecografias realizadas (Figura 1). Deste grupo, a ecografia do ombro foi o exame mais solicitado correspondendo a 31% do total, seguido da ecografia da articulação tibiotársica e pé com 24 % e do joelho com 17%. Ecografia para diagnóstico de artrite representou 16,3% de todos os exames. Destes, 49% não evidenciaram actividade inflamatória (não apresentavam sinal *Doppler*), 14% apresentavam sinal *Doppler* apenas nas bainhas tendinosas (tenossinovite com sinal *Doppler*), enquanto 37% apresentavam eco-*Doppler* nas articulações, traduzindo inflamação activa (Figura 2). Ecografia para monitorização/avaliação de actividade inflamatória representou 6,8% do total de exames. 37% dos doentes não evidenciaram actividade (sem sinal *Doppler*), enquanto em 63% o sinal *Doppler* estava presente (Figura 3). Realizaram-se 6,3% de ecografias para diagnóstico de entesite (Figura 4). Nestas, obtiveram-se índices MASEI <18 (pontuação normal)⁵ em 47% dos doentes e índices superiores em 53% dos casos (suspeita de espondilartropatia). A ecografia na artéria temporal correspondeu a 12,5% dos exames realizados. Foi realiza-

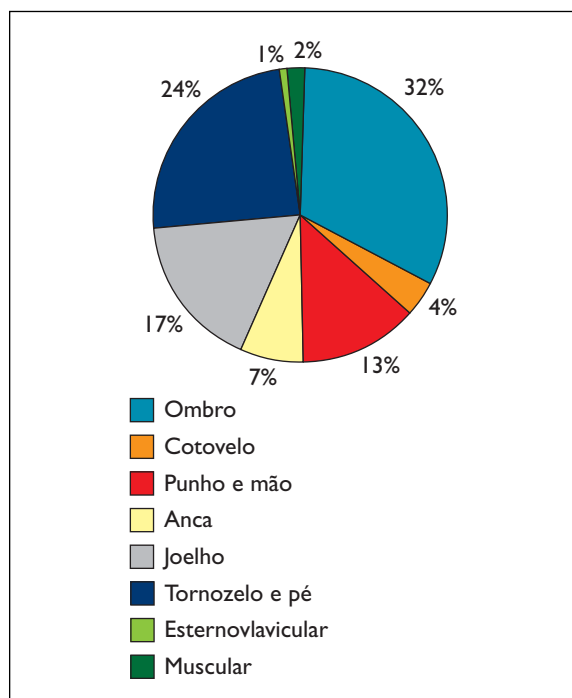


Figura 1. Ecografias anatómicas realizadas entre Janeiro de 2007 e Junho de 2008 (n=459)

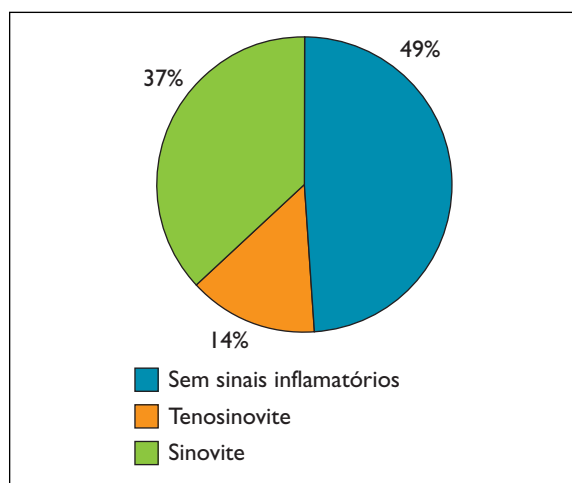


Figura 2. Resultados ecográficos na suspeita de artrite (N=163)

da tanto perante a suspeita de arterite temporal (97 doentes), como na monitorização de 28 doentes previamente diagnosticados e tratados (para avaliação da actividade da doença e monitorização terapêutica). Nas ecografias realizadas perante a suspeita diagnóstica, 44 doentes apresentavam sinais ecográficos compatíveis com arterite, enquanto 49 doentes não apresentaram sinais su-

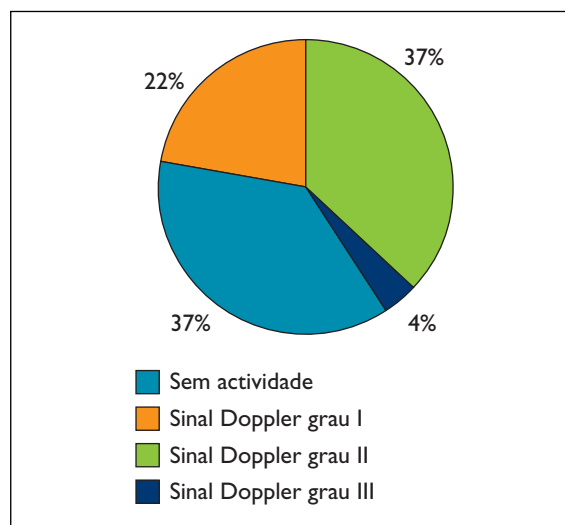


Figura 3. Resultados ecográficos na monitorização/avaliação de actividade inflamatória (N=68)

Sinal Doppler grau I: sinal mínimo na superfície sinovial; Sinal Doppler grau II: sinal presente em <50% da área sinovial; Sinal Doppler grau III: sinal presente em >50% da área sinovial²⁵

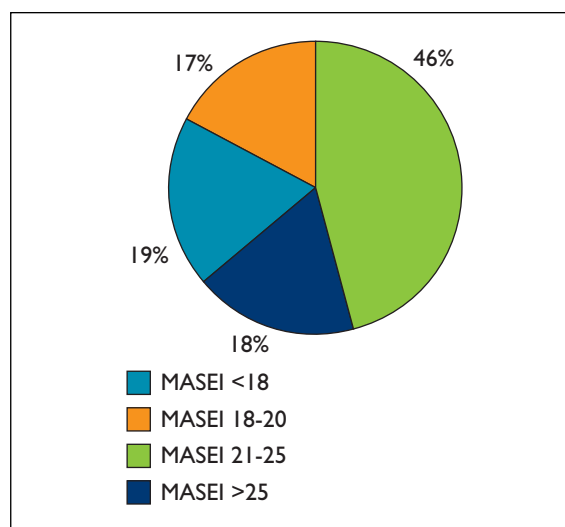


Figura 4. Resultado ecográfico (índice de MASEI) nas ecografias para avaliação de entesite (N=63)

Índice MASEI definido como ponto de corte para espondilartropatia >17.⁵

gestivos deste diagnóstico. Na monitorização de 28 doentes, verificou-se ausência de sinais ecográficos de arterite (remissão) em 4 doentes, melhoria face a ecografia anterior em 13 doentes e imagem ecográfica sobreponível ou agravada (em relação a controlo anterior) em 11 doentes.

Como esquematizado na Tabela II, as ecografias

Tabela II. Ecografia no diagnóstico diferencial de doença microcristalina, sacroiliíte e síndrome do túnel cárpico

Ecografia no diagnóstico diferencial	D. microcristalina N=22	Sacroiliíte N=12	Sind. túnel cárpico N=15
Resultado positivo	11	5	12
Resultado negativo	11	7	3

para diagnóstico diferencial de artropatia microcristalina, síndrome do túnel cárpico e sacroiliíte representam grupos pouco expressivos, correspondendo a 2,2% no caso da suspeita de artropatia microcristalina, 1,5% no que se refere à suspeita de síndrome do túnel cárpico e 1,2 % na sacroiliíte.

Os procedimentos eco-guiados solicitados, que incluem infiltrações e punções/aspirações, corresponderam a 7,3 % das ecografias realizadas. Estes procedimentos realizaram-se maioritariamente no ombro, carpo, articulação tibiotársica, quisto de Baker, tenossinovites, fascíte plantar, pequenas articulações das mãos e pés, articulação sacroilí-

ca e coxofemoral.

Os resultados obtidos compararam-se com uma série do mesmo serviço realizada com os relatórios ecográficos entre 1998 e 2003⁶ (Figura 5) previamente à introdução do eco-Doppler. Até 2003 realizaram-se apenas ecografias anatómicas, contrariamente ao verificado na casuística recente. No entanto, no subgrupo actual de ecografia

anatómica, a distribuição percentual das áreas exploradas permanece idêntico à casuística anterior, com predomínio do ombro, joelho e articulação tibiotársica.

Discussão

Estes resultados apontam para uma evolução tendencial da ecografia em reumatologia de um exame exclusivamente anatómico para uma ecografia «de patologia», sindrómica ou dirigida ao diagnóstico precoce, monitorização ou avaliação de actividade da doença.

Pode constatar-se que até 2003, como objectivo na «Ecografia: serie histórica del Hospital La Paz 2003»⁶ apenas se realizavam ecografias anatómicas, sendo que, actualmente, estas representam 45,9% do total de ecografias realizadas. As restantes não se limitam a localização anatómica única, mas a estudos específicos e estandardizados de várias áreas articulares segundo a patologia suspeita ou diagnóstico específico. Esta modificação na ecografia em Reumatologia resulta da evolução tecnológica (maior resolução das sondas de ultrassons, introdução e melhoria da tecnologia *Doppler*) e dos avanços científicos que se têm registado.

A ecografia para diagnóstico de artrite ou monitorização/avaliação de actividade das doenças articulares inflamatórias, já se tornou em procedimento habitual neste serviço assente nos diversos trabalhos publicados que comprovam a sua validade.^{3,4} Da mesma forma, outros trabalhos têm demonstrado a validade da ecografia no diagnóstico de doença microcristalina⁷⁻¹¹ ou síndrome do túnel cárpico.¹² O recurso à ecografia nas espondilartropatias, suportado pela literatura, permite avaliar alterações entésicas de determinadas localizações obtendo *scores* que orientem o diagnóstico.^{5,13-15} Da mesma forma, a utilização de *eco-Doppler* no diagnóstico de sacroiliíte poderá vir a ser útil.¹⁶ Outra

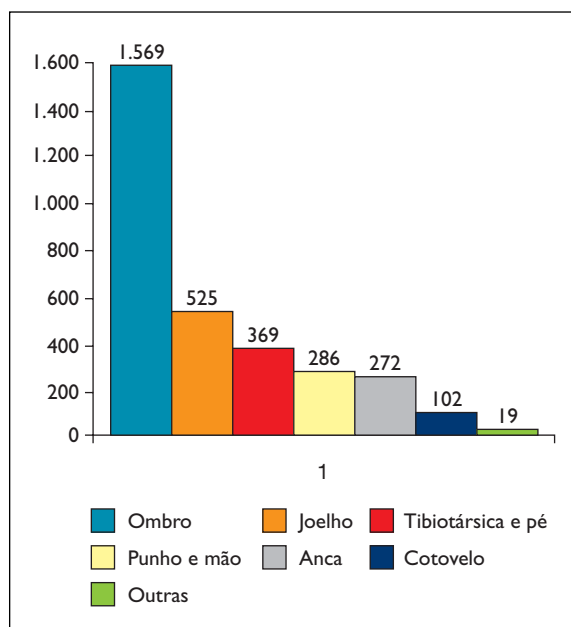


Figura 5. Série histórica do Hospital La Paz, ecografia realizadas entre 1998-2003

Fonte: Bohórquez C, Peiteado D, De Miguel E, Martín Mola E. Análisis descriptivo de ecografía del aparato locomotor en una consulta de reumatología. *Rev Esp Reum* 2004; 31:349-350S (dados reproduzidos com autorização dos autores)

área de investigação suporta a utilização da ecografia no diagnóstico e monitorização de doentes com arterite temporal.^{17,18} Todas estas áreas de investigação em ecografia permitiram uma mudança importante no papel da ecografia na prática clínica diária.

Ao reumatologista que executa ecografia é pedido mais do que eco-anatomia. O privilegiado papel clínico que desempenha permite-lhe usá-la como complemento à avaliação clínica constituindo como que uma extensão do exame objectivo de forma rápida, inócua, barata e mais precisa. Para que os reumatologistas se pudessem afirmar nesta técnica tiveram que demonstrar ser eficazes e eficientes. Assim, esta evolução de «eco-anatomia» a «ecografia de patologia» tem sido um importante passo nesse sentido.

A ecografia anatómica demonstrou uma maior sensibilidade que o exame objectivo na identificação de patologia.¹⁹ No entanto, um rigoroso exame objectivo pode identificar algumas das principais lesões anatómicas (ex: patologia da coifa dos rotadores, derrame do joelho). Esta reflexão levou os Reumatologistas do Hospital La Paz a discutir acerca dos pedidos de ecografias anatómicas, levando-os a solicitá-las apenas em caso de dúvidas ou perante a expectativa de que possa mudar o diagnóstico ou a atitude terapêutica. Tal reflexão permitiu-lhes evoluir no sentido da ecografia «de doença», sendo a maioria das ecografias realizadas actualmente para diagnóstico, monitorização clínica ou avaliação de actividade da doença. Esta evolução é suportada no aparecimento e melhoria progressiva da tecnologia *Doppler* e nos avanços científicos nesta área, validando a ecografia na avaliação de doenças como artrite reumatóide, espondilartropatias, arterite temporal, doenças microcristalinas.

O recurso à ecografia na suspeita de artrite reumatóide tem permitido o diagnóstico precoce desta patologia demonstrando actividade articular inflamatória subclínica ou erosões articulares (com uma sensibilidade 6,5x superior à radiologia convencional).²⁰ Também na avaliação de actividade inflamatória na artrite reumatóide a ecografia demonstrou a sua utilidade, particularmente através da utilização de eco-*Doppler*.^{21,22} Este conceito de «diagnóstico ecográfico» estendeu-se a outras doenças, como as espondilartropatias, onde a ecografia demonstrou uma sensibilidade e especificidade superiores a 80% no seu diagnóstico.¹³ Da mesma forma se demonstrou o valor da ecografia

na arterite temporal, doenças microcristalinas, diagnóstico de síndrome do túnel cárpico e procedimentos eco-guiados.^{23,24}

Importa salientar que a ecografia anatómica continua e continuará a ter um importante papel na avaliação dos doentes, sendo a base de todo o conhecimento científico e prático da ecografia músculo-esquelética. Nos últimos anos têm sido definidas múltiplas lesões ecográficas elementares que constituem a chave diagnóstica em ecografia. A identificação e validação destas lesões típicas ou sugestivas de determinada patologia continuam em estudo, mas o conhecimento actual já nos permite utilizar a ecografia em diversas doenças. Este avanço do conhecimento é também o motor para a evolução a ecografia «de patologia» (com exploração de várias áreas articulares em vez de uma ecografia mono-articular). Esta, pela sua necessidade e utilidade clínica, levará, provavelmente, a que uma fatia cada vez maior de todas as ecografias realizadas em Reumatologia, sejam ecografias «de patologia».

No presente e no futuro espera-se que a ecografia músculo-esquelética seja, para além de ecografia anatómica, um importante auxílio no diagnóstico, monitorização e avaliação de actividade de diversas patologias inflamatórias, no estudo de espondilartropatias, doenças microcristalinas, vasculites, bem como no auxílio à decisão terapêutica. Pretende-se que seja uma ferramenta útil, prática e acessível na assistência aos doentes reumáticos e que, no futuro próximo, possa ser uma técnica dominada por todos os reumatologistas, funcionando como um complemento permanente à avaliação clínica diária dos seus doentes. A evolução da ecografia na prática clínica de Reumatologia é algo que dependerá do tempo e vontade dos reumatologistas.

Correspondência para

Paulo Monteiro

Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Coimbra – Portugal

E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

1. d'Agostino MA, Ayrál X, Baron G, Ravaud P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind-, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2005;53:284-292
2. Naredo E, Cabero F, Beneyto P et al. A randomized comparative study of short term response to blind

- injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol* 2004;31:308-314
3. Wakefield RJ, Balint P, Szkudlarek M et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-2487
 4. Joshua F, Lassere M, Bruyn GA et al. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. *J Rheumatol* 2007;34:839-847
 5. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S et al. Validity of enthesitis ultrasound assesment in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* (Epub ahead of print: doi:10.1136/ard.2007.084251).
 6. Bohórquez C, Peiteado D, De Miguel E, Martín Mola E. Análisis descriptivo de ecografía del aparato locomotor en una consulta de reumatología. *Rev Esp Reum* 2004;31:349-350S.
 7. Perez-Ruiz F, Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:128-133
 8. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology* 2007;46:1116-1121
 9. Wright S, Filippucci E, McVeigh C et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:859-864
 10. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic Measurement of Tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol* 2007;34:1888-1893
 11. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. «Crystal Clear» – Sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:197-202
 12. López DP, Heras CB, De Miguel E, Pérez SS, Canitrot AU, Martín-Mola E. Validez y utilidad de la ecografía en el síndrome del túnel carpiano. *Rheumatol Clin* 2008;4:100-106
 13. D'Agostino MA. Enthesis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2006;20:473-486
 14. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enteseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-910
 15. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of Peripheral Enthesitis in the Spondylarthropathies by Ultrasonography Combined With Power Doppler, cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48: 523-533
 16. Klausner A, Halpern EJ, Frauscher F et al. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum* 2005;53:440-444
 17. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JPA. Meta-Analysis: Test Performance of Ultrasonography for Giant-Cell Arteritis. *Ann Intern Med* 2005;142:359-369
 18. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *New Engl J Med* 1997;337: 1336-1342
 19. Naredo E, Aguado P, De Miguel E et al. Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings. *Ann Rheum Dis* 2002;61:132-136
 20. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. A comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-2770
 21. Torp-Pedersen ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2008;67:143-149
 22. Balint PV, Mandl P, Kane D. «All that glistens is not gold»- Separating artefacts from true Doppler signals in rheumatological ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008;67:141-142
 23. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-1330
 24. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, Bresnihan B, FitzGerald O. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis* 1997;56:59-63
 25. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:955-962

GUIA PRÁTICO DE UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICAS DE BIOTECNOLOGIA NA ARTRITE REUMATÓIDE

João Eurico Fonseca, JA Canas Silva, Helena Canhão, Maria José Santos, Anabela Barcelos, Luis Inês, Maria Lucia Costa, Mário Rodrigues, Alexandra Bernardo, Ana Cordeiro, Ana Rita Cravo, Ana Ribeiro, Ana Teixeira, Armando Malcata, Augusto Faustino, Célia Ribeiro, Dolores Nour, Domingos Araújo, Elsa Sousa, Eva Mariz, Filipa Ramos, Filipe Vinagre, Francisco Simões Ventura, Graça Sequeira, Helena Santos, Jaime Cunha Branco, João Ramos, Jorge Espírito Santo, José António Costa, JA Pereira da Silva, Luis Miranda, Luzia Sampaio, Maria Carmo Afonso, Maria João Saavedra, Maria Inês Cunha, Mário Viana Queiroz, Miguel Bernardes, Maura Couto, Patrícia Pinto, Paula Valente, Pedro Abreu, Ricardo Ornelas Figueira, Sofia Ramiro, Teresa Nóvoa, e Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Introdução

A evolução do conhecimento da fisiopatologia da artrite reumatóide (AR) permitiu identificar os protagonistas fundamentais na sinovite reumatóide. Estes avanços permitiram a concepção de terapêuticas dirigidas contra alvos específicos nos mecanismos celulares e moleculares de controlo da resposta imunitária e inflamatória. Estas terapêuticas estão em clara fase de expansão. Em 1999 começámos a utilizar os primeiros antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF) e menos de dez anos depois temos disponíveis na prática clínica diária 3 inibidores desta molécula (o adalimumab, o etanercept e o infliximab), um antagonista da interleucina (IL)-1 (o anakinra), um depletor dos linfócitos B (o rituximab), um modulador da co-estimulação dos linfócitos T (o abatacept) e um bloqueador do receptor da IL-6 (o tocilizumab). Para além disso, estão em várias fases de desenvolvimento novos inibidores do TNF e muitas outras moléculas que interferem com a sinalização intracelular das células imunitárias, modulam a função dos linfócitos B e inibem diversos receptores ou ligandos relevantes na resposta imunitária. Por isso, a AR tem funcionado como o protótipo das doenças reumáticas inflamatórias, onde se têm ensaiado novas opções terapêuticas biotecnológicas eventualmente aplicáveis, mais tarde, noutras doenças, como o Lúpus Eritematoso Sistémico, a Artrite Psoriática, a Espondilite Anquilosante, a Doença de Still, a Artrite Idiopática Juvenil e as Vasculites Sistémicas.

Tendo em conta a experiência acumulada nos últimos 10 anos no uso de terapêuticas de biotecnologia na AR, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia elaborou um guia prático de utilização destes fármacos centrado apenas nas questões de segurança e de optimização da utilização das várias opções terapêuticas. Este trabalho resultou da análise crítica da prática clínica dos Serviços de Reumatologia Portugueses, dos resumos das características do medicamento do abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rituximab e tocilizumab, das recomendações Portuguesas para o uso de Biológicos e das recomendações práticas para o uso de antagonistas do TNF e para o uso de rituximab emitidas pela Sociedade Francesa de Reumatologia. O grupo de trabalho reuniu-se a 15 de Maio de 2008 e 11 de Dezembro de 2008.

Segurança das Terapêuticas de Biotecnologia na Artrite Reumatóide

Os ensaios clínicos fornecem informação fundamental sobre a eficácia e segurança dos vários fármacos biotecnológicos. No entanto, estes excluem alguns tipos de doentes comuns na clínica diária. Assim, a monitorização contínua dos doentes na prática clínica, com a recolha e análise dos dados de farmacovigilância, é um complemento imprescindível dessa informação. Só assim é possível identificar reacções adversas pouco frequentes ou particulares de determinado grupo populacional

e avaliar adequadamente os seus benefícios e riscos a longo prazo. Não sendo desprovidos de efeitos secundários, estes fármacos apresentam uma favorável relação risco/benefício no tratamento dos doentes com AR moderada a grave, quando utilizados dentro das indicações correctas e monitorizados de forma adequada. O acompanhamento de doentes sob terapêutica biotecnológica pressupõe uma vigilância constante de complicações infecciosas, particularmente de tuberculose no caso dos fármacos antagonistas do TNF. As reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas graves, são possíveis para todos os fármacos biotecnológicos e estão adicionalmente descritas reacções de auto-imunidade. É possível que exista um aumento marginal da incidência de linfomas nos doentes tratados com antagonistas do TNF e esta possibilidade não está ainda devidamente avaliada, devido ao pouco tempo de seguimento, nos doentes expostos a abatacept e tocilizumab. A segurança a longo prazo dos retratamentos com rituximab, nomeadamente as implicações práticas da redução de imunoglobulinas, que pode ocorrer em alguns doentes, não está completamente esclarecida, embora o conhecimento actual não indique qualquer risco acrescido de infecções ou outras complicações. A resposta a vacinas administradas após o início destes fármacos poderá estar diminuída, particularmente no caso do rituximab.

Para aumentar a segurança de utilização do abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rituximab e tocilizumab, constituem procedimentos de rotina, antes do início deste tipo de fármacos, a realização de exames complementares que incluem, no mínimo, hemograma, bioquímica, serologias dos vírus VHB, VHC, VIH1 e VIH2, radiografia do tórax e prova tuberculínica. Embora no caso do rituximab não seja teoricamente necessário efectuar a prova tuberculínica, este procedimento deve ser considerado em todos os doentes com AR que iniciam qualquer tipo de fármaco imunossupressor, porque estes doentes têm um risco acrescido de reactivação de tuberculose. Desta forma, sugere-se o cumprimento das recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) para prevenção de tuberculose em todos os doentes que iniciam este tipo de terapêuticas. Alguns Centros de Reumatologia procedem à avaliação de anticorpos anti-nucleares (ANA) e, se justificado, anti-dsDNA. Para além disso, é defensável efectuar mais alguns procedimentos de segurança antes do início destes fár-

macos, que deverão assegurar que o doente tem as peças dentárias adequadamente tratadas, não tenha sinusite activa e não tenha infecções urinárias ou respiratórias de repetição (o que poderá implicar em casos seleccionados avaliação imagiológica adicional e consulta especializada). A vacina anti-pneumocócica e a actualização da vacina da gripe também deverão ser consideradas antes do início destes fármacos. A vacina da gripe deverá ser actualizada anualmente. As vacinas vivas estão contraindicadas durante a terapêutica.

No caso específico do rituximab deverá proceder-se adicionalmente à actualização (pelo menos um mês antes do início da terapêutica) da vacina do tétano (ponderar realizar também a vacina do *Haemophilus*), doseamento de imunoglobulinas e quantificação das populações linfocitárias de linfócitos B (ponderar incluir também populações linfocitárias T). Antes de todas as administrações deste fármaco deve ser feita pré-medicação endovenosa com 100 mg de metilprednisolona, 2mg de clemastina e 500 a 1.000 mg de paracetamol oral. No seguimento dos doentes tratados com rituximab deverá ser repetido o doseamento de imunoglobulinas e dos linfócitos B (ponderar incluir também populações linfocitárias T) antes dos retratamentos.

No caso específico do tocilizumab, adicionalmente, deverá salientar-se que o fármaco não deverá ser iniciado em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 5 x o limite superior do normal (LSN) e deve ser iniciado com precaução em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $2 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 1,5 x o LSN. Estes parâmetros laboratoriais devem ser vigiados antes de cada infusão. Se antes da infusão o valor de neutrófilos for inferior a $0,5 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem superiores a 5 x LSN o fármaco deve ser descontinuado. Se antes da infusão o valor de neutrófilos for de $0,5$ a $1 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas de 50 a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem 3 a 5 x LSN o fármaco deve ser suspenso e reiniciado na dose de 4mg/Kg após os neutrófilos serem superiores a $1 \times 10^9/l$ ou as plaquetas superiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases inferiores a 3 x LSN (eventualmente aumentado para 8mg/Kg de acordo com a eficácia e toxicidade). Se os aumentos das transaminases se situarem entre 1,5 a 3 x LSN a dose do metotrexato deve ser reduzida. Se o aumento persistir deverá ser reduzida a

dose de tocilizumab para 4mg/Kg ou interromper até normalização das transaminases. A interferência do tocilizumab com a proteína C reactiva e com os neutrófilos pode dificultar a detecção de uma infecção, pelo que todos os sintomas e sinais sugestivos de infecção devem ser valorizados. O tocilizumab pode alterar o perfil lipídico, pelo que é recomendável a sua vigilância e caso justificado deve ser feita intervenção terapêutica apropriada.

Em caso de reacção alérgica a qualquer dos fármacos biotecnológicos, sugere-se a sua interrupção, administração de anti-histamínicos e/ou corticóides. Embora se possa continuar a administração destes fármacos, quando as reacções alérgicas não são graves, efectuando terapêutica preventiva com anti-histaminicos e corticóides, a disponibilidade de outras opções terapêuticas sugere que a atitude mais prudente seja a interrupção definitiva após a reacção alérgica e a mudança para outro fármaco.

Os doentes tratados cronicamente com fármacos biotecnológicos que necessitem de efectuar cirurgias programadas deverão interromper previamente a terapêutica em curso com uma antecedência mínima que depende da semi-vida do fármaco: 2 semanas para o etanercept, 4 semanas para o infliximab e adalimumab, 8 semanas para o abatacept e 24 semanas para o rituximab. O tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de uma cirurgia não é neste momento claro. No caso de cirurgias de urgência deverá ser assumido um maior risco infeccioso e nos tratamentos dentários deverá ser realizada profilaxia antibiótica.

Não existe evidência de que qualquer das terapêuticas biotecnológicas em curso seja teratogénica. No entanto, os Resumos das Características do Medicamento (RCM) destes fármacos recomendam intervalos de segurança entre a última administração e a concepção: abatacept 14 semanas, adalimumab 5 meses, infliximab e tocilizumab 6 meses e rituximab 12 meses (não há referência a este aspecto no RCM do etanercept). Na prática clínica, baseando-nos na experiência prévia de registos de doentes, estes intervalos podem ser encurtados: etanercept 3 semanas, infliximab e adalimumab 8 semanas e rituximab 24 semanas.

Optimização da utilização das várias opções terapêuticas de Biotecnologia na Artrite Reumatóide

A disponibilidade de várias opções terapêuticas e

a hipótese de inclusão de doentes em ensaios clínicos de novos fármacos potencialmente úteis para os doentes refractários cria uma responsabilidade acrescida sobre a necessidade de atingirmos a mínima actividade de doença possível para cada doente. Como primeira linha terapêutica, estão disponíveis, neste momento, 3 antagonistas do TNF e o tocilizumab. A evidência disponível neste momento sugere que os doentes que não têm resposta inicial (ao fim de 3 a 6 meses) a um antagonista do TNF (falência primária) deverão ser tratados com um fármaco com um mecanismo de acção diferente, nomeadamente abatacept, rituximab ou tocilizumab. No caso de ocorrer uma perda de resposta (falência secundária), atribuível por exemplo à formação de anticorpos contra o fármaco, a opção a tomar é menos clara, podendo admitir-se a tentativa de tratamento com um novo antagonista do TNF ou mudar para abatacept, rituximab ou tocilizumab. No entanto, após a falência de um segundo antagonista do TNF, a probabilidade de resposta a um terceiro fármaco desta classe é mínima e esta opção não é actualmente justificável. Por fim, nos casos de paragem de um antagonista do TNF por reacção adversa (desde que não seja por um efeito de classe) a opção considerada mais adequada na actualidade é a mudança para um outro antagonista do TNF. A decisão de opção entre o abatacept, rituximab ou tocilizumab após a utilização de um antagonista do TNF não é clara. Embora não existam regras precisas quanto aos tempos mínimos para assegurar com segurança a mudança entre fármacos biotecnológicos, a evidência actual sugere que o tempo mínimo para introdução de um novo fármaco biotecnológico após utilização do etanercept seja de 3 semanas, após infliximab, adalimumab e abatacept 8 semanas, após rituximab para um antagonista do TNF 16 semanas e após rituximab para outros fármacos biotecnológicos de 24 semanas. Os retratamentos com rituximab devem ser realizados logo que ocorra reactivação da doença e não devem ser feitos com intervalos inferiores a 24 semanas. O tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de iniciar outro fármaco não é neste momento claro.

O uso do anakinra como segunda opção terapêutica tem resultados muito limitados e só deve ser considerado em doentes que falhem todas as opções terapêuticas. É, no entanto, a primeira opção terapêutica para a Doença de Still refractária à terapêutica convencional.

Recomendações Práticas

1- Procedimentos de segurança prévios ao primeiro tratamento com qualquer fármaco biotecnológico:

- a) Cumprimento das recomendações SPR/SPP para prevenção de tuberculose;
- b) Serologias HIV, HCV, AgHBs;
- c) ANA;
- d) Avaliação da existência de infecções recorrentes nomeadamente das peças dentárias, vias urinárias, vias respiratórias e seios perinasais;
- e) Vacinação pneumocócica e anti-gripal.

2- Procedimentos de segurança adicionais específicos do primeiro tratamento com rituximab:

- a) Actualização da vacina anti-tetânica, se aplicado;
- b) Populações linfocitárias e doseamento das imunoglobulinas.

3- Cuidados de segurança adicionais específicos do primeiro tratamento com tocilizumab:

- a) Não deverá ser iniciado em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 5 x o limite superior do normal (LSN) e deve ser iniciado com precaução em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $2 \times 10^9/l$, plaquetas inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou transaminases superiores a 1,5 x o LSN.

4- Procedimentos de segurança durante o tratamento com qualquer fármaco biotecnológico:

- a) Em caso de reacção alérgica prescrever anti-histaminico e corticóides e suspender a terapêutica, ponderando a mudança para outro fármaco biotecnológico.
- b) Suspender terapêutica antes de cirurgias programadas: etanercept 2 semanas; infliximab e adalimumab 4 semanas; abatacept 8 semanas, rituximab 24 semanas. O tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de uma cirurgia não é neste momento claro.
- c) Suspender terapêutica antes de gravidez programada: etanercept 3 semanas; infliximab e adalimumab 8 semanas; abatacept 14 semanas; rituximab 24 semanas; tocilizumab 26 semanas.
- d) Antes de retratar com rituximab cumprir

tempo mínimo de 24 semanas sobre tratamento anterior e pedir doseamento de imunoglobulinas e populações linfocitárias.

- e) Os doentes medicados com infliximab, que suspenderem a terapêutica por um período igual ou superior a 12 semanas, deverão fazer pré-medicação com 100 mg de hidrocortisona EV, nas 3 primeiras administrações após a reintrodução do infliximab.

5- Procedimentos de segurança adicionais durante o tratamento com rituximab:

- a) Antes de retratar com rituximab cumprir tempo mínimo de 24 semanas sobre tratamento anterior e pedir doseamento de imunoglobulinas e populações linfocitárias.

6- Procedimentos de segurança adicionais durante o tratamento com infliximab:

- a) Os doentes medicados com infliximab, que suspenderem a terapêutica por um período igual ou superior a 12 semanas, deverão fazer pré-medicação com 100 mg de hidrocortisona EV, nas 3 primeiras administrações após a reintrodução do infliximab.

7- Procedimentos de segurança adicionais durante o tratamento com tocilizumab:

- a) Se antes da infusão o valor de neutrófilos for inferior a $0,5 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas inferiores a $50 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem superiores a 5 x LSN o fármaco deve ser descontinuado. Se antes da infusão o valor de neutrófilos for de $0,5$ a $1 \times 10^9/l$ ou o de plaquetas de 50 a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases forem 3 a 5 x LSN o fármaco deve ser suspenso e reiniciado na dose de 4mg/Kg após os neutrófilos serem superiores a $1 \times 10^9/l$ ou as plaquetas superiores a $100 \times 10^3/\mu l$ ou as transaminases inferiores a 3 x LSN (eventualmente aumentado para 8mg/Kg de acordo com a eficácia e toxicidade). Se os aumentos das transaminases se situarem entre 1,5 a 3 x LSN a dose do metotrexato deve ser reduzida. Se o aumento persistir deverá ser reduzida a dose de tocilizumab para 4mg/Kg ou interromper até normalização das transaminases. A interferência do tocilizumab com a proteína C reactiva e com os neutrófilos pode dificultar a detecção de uma infecção, pelo que todos os sintomas e sinais sugestivos de infecção devem ser valorizados. O tocilizu-

mab pode alterar o perfil lipídico, pelo que é recomendável a sua vigilância e caso justificado deve ser feita intervenção terapêutica apropriada.

8- Procedimentos nos doentes com ausência de resposta ao fármaco biotecnológico em curso (ao fim de 3 a 6 meses de administração):

- a) Verificar se a dose de metotrexato está optimizada;
- b) Se se mantiver a ausência de resposta, no caso do infliximab, considerar aumentar a frequência para 6 em 6 semanas e/ou aumentar a dose para 5mg/Kg;
- c) Quando a ausência de resposta ocorre na fase inicial (falência primária) deverá ser proposto a mudança para um fármaco com um mecanismo de acção diferente;
- d) Quando existe uma perda de resposta (falência secundária) a um antagonista do TNF considerar a hipótese de mudança para outro fármaco da mesma classe ou para um fármaco com um mecanismo de acção diferente;
- e) No caso de paragem de um antagonista do TNF por efeito adverso poderá optar-se por outro antagonista do TNF.

9- O tempo de suspensão de uma terapêutica antes da mudança para um segundo fármaco biotecnológico deverá ser pelo menos de: etanercept 3 semanas; infliximab, adalimumab e abatacept 8 semanas; rituximab 16 semanas para anti-TNF e 24 semanas para outros fármacos biotecnológicos; o tempo mínimo de paragem do tocilizumab antes de iniciar outro fármaco não é neste momento claro.

Correspondência para

João Eurico Fonseca
Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Edifício Egas Moniz, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
Tel: +351-213999545, Fax: +351-217999504
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Referências

Resumo das características dos medicamentos abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rituximab e tocilizumab.

Club Rheumatism et Inflammation, Société Française de Rhumatologie, Recomendações práticas para o uso de antagonistas do Factor de Necrose Tumoral e para o uso de Rituximab.

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide, Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Protocolo de actuação em caso de reacção à infusão do infliximab. Acta Reumatol Port 2005; 30: 355-359.

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide, Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis- December 2007 update. Acta Reumatol Port 2007; 32: 363-366.

Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. Acta Reumatol Port 2008;33:77-85.

AMILOIDOSE SECUNDÁRIA E
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Paulo Monteiro,* Pedro Abreu,* Maria João Salvador,** Armando Malcata***

Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 57 anos com lúpus eritematoso sistémico com 25 anos de evolução e que desenvolve amiloidose secundária. A amiloidose secundária aparece associada a doenças inflamatórias e infecciosas crónicas de longa evolução; contudo, a sua associação a lúpus eritematoso sistémico é rara. Com base na literatura, é discutida a associação entre estas duas entidades.

Palavras-Chave: Amiloidose Secundária; Amilóide AA; Amiloidose AA; Lúpus Eritematoso Sistémico

Abstract

The authors report a clinical case of a 57 years old woman with systemic lupus erythematosus diagnosed 25 years before and secondary amyloidosis. Secondary amyloidosis can be associated with inflammatory or infectious chronic diseases, however the association with systemic lupus erythematosus is rare. We discuss the association between the two entities.

Keywords: Secondary Amyloidosis; AA amyloid; Amyloidosis AA; Systemic Lupus Erythematosus

Introdução

A amiloidose secundária (amiloidose AA) pode ser uma complicação de algumas doenças crónicas inflamatórias ou infecciosas de longa evolução. A sua associação a lúpus eritematoso sistémico (LES) é

rara, encontrando-se poucos casos descritos na literatura.¹⁻¹⁹ Neste artigo é descrito um caso de amiloidose AA e lúpus eritematoso sistémico de longa evolução e discutida a rara associação destas duas entidades.

Caso clínico

Doente de 57 anos, sexo feminino, raça branca, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico desde há 25 anos em seguimento regular em consulta de Reumatologia. O diagnóstico inicial estabeleceu-se perante um quadro clínico de poliartrite associada a fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud, aftose oral recorrente e alopecia. Também na fase inicial da doença estava documentado episódio de pleurite, positividade para anticorpos anti-nucleares e leucopenia. Apresentava negatividade para anticorpos anti-fosfolipídicos. Durante alguns anos manteve terapêutica com anti-palúdicos (250 mg de cloroquina) e corticosteróide em baixa dose (2,5 a 5 mg de prednisolona), com bom controlo da doença. Devido ao aparecimento de retinopatia, após 12 anos de terapêutica com anti-palúdicos, manteve apenas corticoterapia em baixa dose. Durante o seu acompanhamento regular manteve-se clinicamente bem e sem queixas relevantes, não havendo registos de intercorrências clínicas de relevo. Dois anos antes, por queixas de pirose e epigastralgia, realizou endoscopia digestiva alta que documentou gastrite erosiva. As determinações analíticas, periodicamente realizadas ao longo de todo o seu seguimento, evidenciavam um baixo índice de actividade da doença. Mantinha anticorpos anti-nucleares positivos (1/320, padrão mosqueado), anti dsDNA em valores normais ou apenas discretamente elevados (2,5-5,1 IU/ml; normal <4,2 IU/ml) e níveis de complemento sérico normais ou apenas discretamente diminuídos (C3: 0,8-1,3 g/L; normal 0,9-1,8 g/L; C4: 0,08-0,23 g/L; normal 0,1-0,4 g/L). Apresentava ainda velocidade de sedimentação (VS) com va-

*Interno de Reumatologia

**Assistente de Reumatologia

***Director do Serviço de Reumatologia

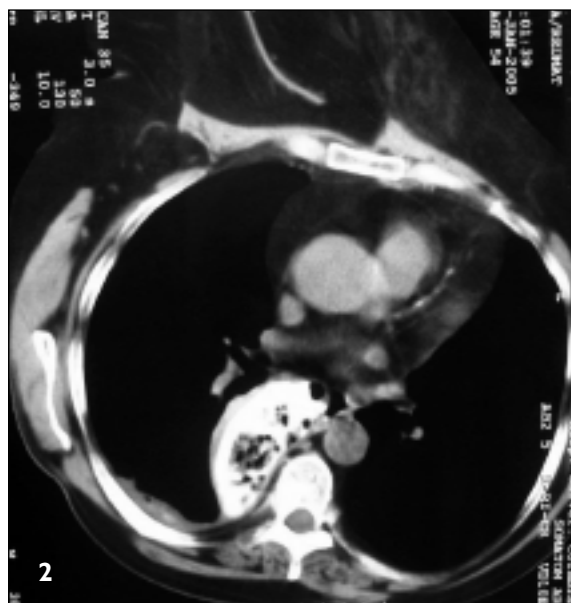
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

lores normais ou discretamente elevados (VS: 10-30 mm 1^ah), proteína C reactiva (PCR) com valores variáveis entre o normal e o discretamente elevado (0,5-4,0 mg/dl; normal <0,8 mg/dl), hemograma normal (sem citopenias) e com valores de proteinúria nas 24h persistentemente inferiores a 140 mg/24h. De referir que as discretas alterações analíticas eram sempre pontuais com regresso aos valores normais, nunca tendo havido necessidade de ajustes terapêuticos significativos. A PCR foi o único parâmetro que se manteve durante mais tempo em valores discretamente acima do normal. No último ano, verificou-se um discreto aumento dos valores de creatinina (1,4 e 1,5 mg/dl, normal <1,0 mg/dl), face aos valores anteriores persistentemente normais, mantendo proteinúrias equivalentes aos valores anteriores e *clearance* de creatinina de 63 ml/min (normal 67 – 112 ml/min). Não se registaram outras alterações clínicas ou analíticas de relevo, nomeadamente elevação da pressão arterial ou alterações no sedimento urinário.

Cerca de 1 mês após a última consulta, desenvolveu um quadro de tosse produtiva purulenta, febre, dor retro-esternal e epigástrica que a levou a recorrer ao serviço de urgência hospitalar tendo ficado internada com o diagnóstico de pneumonia e iniciado antibioterapia empírica (ceftriaxone e claritromicina). À entrada, apresentava-se normotensa, com leucocitose (20,1 x10³/l), elevação da PCR (29,9 mg/dl) e hipoxémia em ar ambiente (57 mm Hg) com normocapnia. Radiologicamente apresentava condensação/atelectasia na base do pulmão direito e infiltrado difuso à esquerda (pneumonia bilateral). Devido à imagem de atelectasia na base pulmonar direita, observada na radiografia do tórax, realizou broncofibroscopia que evidenciou secreções purulentas em ambas as árvores brônquicas. A aspiração e colheita de material para cultura permitiu a identificação de *Pseudomonas aeruginosa*. Manteve antibioterapia dirigida de acordo com antibiograma (piperacilina/tazobactam). Verificou-se agravamento do quadro clínico com aumento da leucocitose e PCR, agravamento da hipoxémia e hipotensão arterial (PA: 90/50 mm Hg). Perante o quadro séptico com valores mantidos de hipotensão houve necessidade de administração de aminas. Apresentou boa resposta clínica e analítica à terapêutica instituída com melhoria do quadro séptico e descontinuação da terapêutica com aminas ao fim de 3 dias. Durante este período houve um agravamento da função renal com elevação dos valores basais de creatini-

na até 2,6 mg/dl. Em radiografia de controlo, 1 semana após início da antibioterapia, continuava a manter atelectasia na base direita parecendo esboçar imagem de colecção aérea. Realizou TAC torácica (Figuras 1 e 2) que demonstrou conglomerado de bronquiectasias na base do pulmão direito com extensão até à parede do esófago com bolha de gás em sede pleural; a administração de contraste oral revelou tratar-se de fístula esófago-pleural. Foi solicitada endoscopia digestiva alta que evidenciou, aos 29 cm dos incisivos, orifício regular com drenagem de conteúdo purulento e divertículo de média dimensão a jusante. Realizou também trânsito esófago-gástrico que confirmou trajecto fistuloso entre o esófago e loca pleural (Figura 3). Procedeu-se ainda a reavaliação clínica e analítica da doença de base. Apresentava anti dsDNA 5,2 IU/ml, C3 1,28 g/L, C4 0,3 g/L, creatinina 1,6 mg/dl, com *clearance* de creatinina reduzida a 16,4 ml/min e proteinúria de 6.315 mg/24h. Apesar das alterações analíticas relativas à função renal, não apresentava manifestações clínicas, nomeadamente edemas periféricos. Neste contexto realizou biopsia renal que revelou depósitos de massas de substância amilóide a nível glomerular, paredes arteriais e paredes de tubos proximais (com vermelho do Congo alcalino), ausência de coloração com permanganato de potássio e ausência absoluta de depósitos de imunocomplexos, imunoglobulinas ou complemento na microscopia de imunofluorescência estabelecendo o diagnóstico de Amiloidose tipo AA (secundária). A ecografia renal confirmou rins normo-dimensionados e com boa diferenciação parênquimo-sinusal. Perante o quadro de insuficiência renal por amiloidose, iniciou hemodiálise. Manteve-se clinicamente estável, com boa resposta à antibioterapia instituída e com boa resposta clínica e analítica.

Pela persistência da fístula esófago-pleural que perpetuaria a infecção respiratória, foi observada pela equipa de cirurgia que colocou indicação cirúrgica. A doente manteve antibioterapia e foi submetida a intervenção cirúrgica 1 mês após internamento. Foi realizada a excisão do divertículo perfurado e drenagem de conteúdo purulento. Após intervenção cirúrgica, e sob antibioterapia, manteve drenagem de conteúdo purulento. Apesar da antibioterapia, diálise e medidas médicas de suporte, verificou-se um agravamento progressivo do quadro clínico, vindo a morrer em falência multi-orgânica, 25 dias após intervenção cirúrgica.



Figuras 1 e 2. TAC torácica confirmando trajeto fistuloso com passagem de material de contraste oral do esôfago para o espaço pleural.



Figura 3. Trânsito esofago-gastro-duodenal evidenciando passagem de papa contrastada do esôfago para o espaço pleural.

Discussão

A Amiloidose secundária (amiloidose AA) pode ocorrer como complicação de doenças crônicas sistêmicas inflamatórias ou infecciosas.²⁰ A sua associação a LES é raramente descrita¹⁻¹⁹ contraria-

mente ao que sucede com outras doenças inflamatórias crônicas de longa evolução. Nas raras situações em que ocorre, pode afectar diversos órgãos e tecidos incluindo rim, tubo digestivo, fígado, baço, coração, pulmão e medula óssea.²⁰ Em revisão recente de 374 doentes com amiloidose AA (independentemente da associação em causa) verificou-se que o envolvimento renal é o mais frequente, sendo também frequentes os depósitos no baço, glândulas suprarrenais, fígado e intestino.²¹

Na amiloidose secundária a doenças inflamatórias crônicas, a substância amilóide deriva da proteína amilóide A sérica (SAA – “serum amyloid A” ou “serum amyloid associated protein”), um reagente de fase aguda.²² Os depósitos de substância amilóide alteram a estrutura e função de tecidos e órgãos,²³ levando assim a alterações no seu funcionamento. A concentração plasmática média de SAA em pessoas saudáveis é de 3 mg/L mas estes valores podem chegar aos 200 mg/L na fase aguda de doenças inflamatórias.²⁴ Para que os depósitos de amilóide AA se constituam parece ser necessária a persistência de valores elevados de SAA.²⁵⁻²⁷ No entanto, por motivos desconhecidos, a amiloidose secundária ocorre apenas numa pequena percentagem de doentes com doenças inflamatórias crônicas.^{28,29}

Os doentes com LES têm frequentemente valores mais baixos de SAA que os doentes com artrite reumatóide (AR).³⁰ A menor incidência de amiloi-

dose AA secundária a lúpus, quando comparada com outras doenças inflamatórias crónicas, parece explicar-se pela menor elevação de valores SAA no lúpus em actividade, contrariamente a outras doenças como a artrite reumatóide.^{25,26}

Nalgumas publicações em que foi descrita a associação de amiloidose AA em doentes com LES, verificou-se a coexistência de outras doenças inflamatórias crónicas²⁻⁴ pelo que, nestes casos, a associação directa entre estas duas entidades não poderá ser estabelecida uma vez que está por definir o papel da outra doença inflamatória crónica na sua génese.¹¹ No caso presente, a doente não apresentava outras doenças inflamatórias crónicas passíveis de relação com a amiloidose, pelo que se admite que a identificação de substância amilóide AA estará relacionada com a longa evolução da sua doença lúpica.

A determinação de SAA não faz parte da prática clínica corrente e nesta doente também não foi obtida. Alguns autores apontam para uma estreita correlação entre valores elevados de proteína C reactiva (PCR) e SAA.^{11,31} Ainda assim, no caso particular do LES, os valores SAA parecem correlacionar-se melhor com actividade da doença do que com a determinação da PCR isolada.¹¹ Nas publicações existentes, o desenvolvimento de amiloidose AA é descrito em doentes que mantiveram elevados índices de actividade da doença e valores bastante elevados de PCR, durante prolongados períodos. Esta doente manteve, ao longo dos anos, ausência ou baixos índices de actividade da doença, bem como valores normais ou muito baixos de VS e PCR. Os valores de PCR oscilaram entre 0,5 e 4,0 mg/dl, o que difere um pouco de outros casos publicados. Os depósitos de amilóide AA estão sobretudo relacionados com a evolução crónica de doenças inflamatórias que se mantêm em actividade, reduzindo-se com o controlo da actividade da doença.¹² Apesar dos aparentes baixos ou nulos índices de actividade da doença, a persistência de valores discretamente elevados de PCR (admitindo a correlação com SAA) e a longa evolução (25 anos) do LES podem ter estado na base do aparecimento de amiloidose AA nesta doente.

Neste caso, o desenvolvimento de síndrome nefrótica e a falência renal ocorreu de forma quase abrupta (ecograficamente não se identificavam indícios de sofrimento renal crónico) e, para tal, poderá ter contribuído a situação infecciosa intercorrente e o quadro séptico acompanhado de hipotensão. A disfunção renal progressiva da amiloi-

dose AA, pode ser rapidamente acelerada quando se potenciam outros factores agressores da função renal como fármacos, sépsis, hipertensão ou hipovolémia,²¹ como sucedeu com a doente.

A amiloidose secundária pode complicar o prognóstico de doentes com LES de longa evolução. O rigoroso controlo da actividade da doença e dos valores de PCR, bem como a monitorização sérica de SAA poderão constituir a abordagem preventiva do desenvolvimento de amiloidose AA.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra Fernanda X. Cunha do Serviço de Anatomia Patológica e ao Dr. Fernando Alves do Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra pela colaboração prestada na selecção e legendagem das imagens publicadas.

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra – Portugal
Telef: 239 400 400
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

1. Wegelius A. Amyloidosis of the kidneys, adrenals and spleen as a complication of acute disseminated lupus erythematosus treated with ACTH and cortisone. *Acta Med Scand* 1956;156:91-95
2. King RW, Falls WF. Renal amyloidosis: development in a case of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1976;6:497-499
3. Schleissner LA, Sheehan WW, Orselli RC. Lupus erythematosus in a patient with amyloidosis, adrenal insufficiency and subsequent immunoblastic sarcoma. *Arthritis Rheum* 1976;19:249-254
4. Webb S, Segura F, Cervantes F et al. Systemic lupus erythematosus and amyloidosis. *Arthritis and Rheum* 1979;22:554-556
5. Cartens PHB, Ogden LL Jr, Peak WP. Renal amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1980;74:835-838
6. Sweet J, Bear RA, Lang AP. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1981;12:853-856
7. Huston DP, Mc Adam KPWJ, Balow JE, Bass R, Delellis RA. Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:320-323
8. Ridley MG, Maddison PJ, Tribe CR. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:649-650
9. Browning MJ, Banks RA, Tribe CR et al. Ten years experience of an amyloid clinic – a clinicopathological survey. *Q J Med* 1985;54:213-227
10. Nomura S, Kumagai N, Kanoh T, Uchino H, Kurihara

- J. Pulmonary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1986;29:680-682
11. Ter Borg EJ, Janssen S, van Rijswijk MH, Bijzet J, de Jong PE, Elema JD, Kallenberg CG. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1988;8:141-143
12. Pettersson T, Törnroth T, Tötterman KJ, Fortelius P, Maury CP. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:835-838
13. Al-Hoqail I, Naddaf H, Al-Rikabi A, Al-Arfaj H, Al-Arfaj A. Systemic Lupus Erythematosus and Amyloidosis. *Clinical Rheumatology* 1997;16:422-424
14. Chan CN, Li E, Lai FM, Pang JA. An unusual case of systemic lupus erythematosus with isolated hypoglossal nerve palsy, fulminant acute pneumonitis and pulmonary amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:236-239
15. Ellington KT, Truong L, Olivero JJ. Renal amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:676-678
16. Marenco JL, Sanchez-Burson J, Campos JR, Jimenez MD, Garcia-Bragado F. Pulmonary amyloidosis and unusual lung involvement in SLE. *Clin Rheumatol* 1994;13:525-527
17. Garcia-Tobaruela A, Gil A, Lavilla P et al. Hepatic amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:75-77
18. Düzgün N, Tokgoz G, Olmez U, Aydintug O. Systemic amyloidosis and sacroiliitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18:153-155
19. Betsuyaku T, Adachi T, Haneda H et al. A secondary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1993;32:391-394
20. Yilmaz BA, Düzgün N, Mete T et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. *Rheumatol Int* 2008;28:367-370
21. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;23:2361-2367
22. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-596
23. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006;57:223-241
24. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745-753
25. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979;22:36-42
26. de Beer FC, Mallya RK, Fagan E et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982;2:231-233
27. Husebekk A, Skogen B, Husby G et al. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985;21:283-287
28. Laiko K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-123
29. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-373
30. Maury CPJ, Teppo AM, Wegelius O. Relationship between urinary sialylated saccharides, serum amyloid A protein and C reactive protein in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41:268-271
31. Janssen S, Limburg PC, Bijzet J et al. SAA versus CPR in chronic inflammatory diseases. In: Peeters H (ed) *Protides of the biological fluids*, vol 34, 1986. Pergamon Press, Oxford, pp 347-350

DOR ABDOMINAL POR ENTERITE LÚPICA: CAUSA RARA DE UMA QUEIXA FREQUENTE

M. Coutinho,* L. Inês,** A. Malcata***

Resumo

A dor abdominal é um problema clínico frequente em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 33 anos, seguida em Consulta de Reumatologia por LES, que se apresentou com dor abdominal aguda, intensa e difusa, associada a vómitos aquosos. Apresentava, à palpação abdominal, dor à descompressão em todos os quadrantes. A ecografia e a TAC abdominal revelaram a presença de ansas intestinais de parede espessada, com aspecto em «harmónica» na ecografia e em «alvo» na TAC, imagens muito sugestivas de enterite lúpica. Foi administrada corticoterapia em dose elevada, com resolução rápida do quadro clínico.

A Enterite Lúpica é uma entidade clínica pouco frequente, decorrente do envolvimento do tubo digestivo por fenómenos de vasculite de pequenos vasos, em doentes com LES. É uma situação potencialmente muito grave, mas o prognóstico pode ser muito melhorado com o estabelecimento rápido do diagnóstico e da terapêutica apropriados, tal como no caso que apresentamos.

Palavras-chave: Enterite Lúpica; Lúpus Eritematoso Sistémico.

Abstract

Abdominal pain is a frequent complaint in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The authors describe the case of a 33-year-old SLE female patient, followed in their rheumatology clinic,

who presented with acute and diffuse abdominal pain, vomiting and diffuse rebound tenderness at abdominal examination. Abdominal ultrasound and CT scans showed small bowel wall thickening, with target sign on the CT scan, which suggested the diagnosis of Lupus Enteritis. The patient was treated with high-dose corticosteroids, with rapid resolution of all abdominal abnormalities.

Lupus Enteritis is a rare complication of SLE, due to intestinal small-vessel vasculitis. It is a very serious complication of SLE, but the prognosis can be greatly improved with early diagnosis and adequate treatment, as in the case presented here.

Keywords: Lupus Enteritis; Systemic Lupus Erythematosus.

Introdução

A dor abdominal é uma queixa frequente em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), cuja incidência é variável consoante as séries clínicas publicadas, podendo surgir em até 40% dos casos.^{1,2} Nos doentes com LES, a abordagem clínica de uma dor abdominal aguda pode representar um desafio diagnóstico e terapêutico.

Muitas entidades clínicas podem justificar a ocorrência de dor abdominal aguda,¹ incluindo as mais diversas patologias médicas e cirúrgicas não relacionadas directamente com o LES, como sejam: gastroenterite aguda, pancreatite aguda, colecistite aguda, doença péptica, peritonite bacteriana, doença inflamatória pélvica ou gravidez ectópica, entre outras. A dor abdominal também pode ser consequente a terapêuticas em curso. Para além destas causas gerais, diversas complicações do LES podem causar esta queixa. Estas incluem serosite peritoneal, vasculite intra-abdominal (incluindo mesentérica, intestinal e pancreática) e eventos trombóticos intra-abdominais associados a anticorpos anti-fosfolípido (mesentéricos, renais, síndrome de Budd-Chiari).³ A terapêutica em curso

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Assistente Convocado, Universidade da Beira Interior.

***Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

nestes doentes, em particular os corticosteróides e os imunossupressores, podem mascarar as manifestações clínicas da complicação intra-abdominal, dificultando o seu diagnóstico, ou mesmo contribuir para o agravamento da situação.

Caso clínico

C.M. é uma mulher de raça branca, com 33 anos de idade, portadora de LES (diagnóstico estabelecido 3 anos antes, com base na presença de poliartrite, linfopenia, anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos com padrão de imunofluorescência homogéneo e anticorpos anti-dsDNA positivos), em seguimento regular em Consulta de Reumatologia. Ao longo do seguimento, não apresentou outras complicações da doença e, à data da consulta que antecedeu o episódio actual, apresentava baixa actividade da doença (SLEDAI 2000= 4). Apresenta surdez congénita, sem outras co-morbilidades.

Recorreu ao serviço de urgência do hospital da área de residência a 3/01/08 por dor abdominal intensa, de instalação súbita e de localização difusa, associada a náuseas e a vômitos aquosos, com cerca de 48 horas de evolução. Sem história recente de febre, de alterações do trânsito intestinal ou de outras queixas sistémicas. Encontrava-se medicada de forma regular com prednisolona 7,5 mg/dia e com hidroxicloroquina 400 mg/dia. Foi enviada para o Hospital Central e internada no Serviço de Reumatologia para esclarecimento diagnóstico.

À admissão, mantinha as queixas referidas e ao exame objectivo apresentava-se consciente e orientada, apirética, com tensão arterial=125/90 mmHg, auscultação pulmonar e cardíaca normais e, ao exame abdominal, com abdómen não distendido, doloroso à palpação superficial e profunda em todos os quadrantes, sem defesa mas com dor à descompressão abdominal e com ruídos hidroaéreos globalmente diminuídos. Sem artrite e sem qualquer outra evidência clínica de actividade do LES. Ao 6º dia de internamento, apresentou um episódio de rectorragia, de volume moderado.

Do estudo laboratorial destacava-se: hemograma com contagem absoluta de leucócitos= $4,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ e de linfócitos= $480/\mu\text{L}$ (linfopenia), provas de coagulação normais, velocidade de sedimentação = 54 mm (1ª hora), proteína C reactiva: 0,62 mg/dl (discretamente elevada), bioquímica sérica com creatinina=1,7 mg/dl (elevada), potás-



Figura 1. Ecografia abdominal e pélvica: espessamento da parede de uma ansa de intestino delgado, com edema (área hipocócica) e pregas da submucosa.

sio =3,2 mmol/L (diminuído), albumina=2,8 g/dl (diminuída) e restantes parâmetros da bioquímica sem alterações, incluindo enzimas hepáticas e amilase pancreática; C3=0,54 g/L e C4=0,07 g/L (diminuídos). O doseamento de anti-dsDNA foi superior a 50 UI/ml e a pesquisa de anticorpos anti-cardiolipina e de anticoagulante lúpico foi negativa. A análise sumária de urina revelou a presença de proteinúria e de cilindrúria= $16/\mu\text{L}$ (cilindros hialinos), sendo a proteinúria de 24 horas=527,5 mg. A radiografia abdominal simples revelou a presença de hipotransparência generalizada, sem níveis hidroaéreos presentes. A ecografia abdominal (efectuada no 1º dia de internamento) identificou um derrame peritoneal volumoso (quadrantes inferiores e flancos), com ansas de intestino delgado de parede espessada (9 mm de espessura), com edema e pregueamento da submucosa (aspecto em «harmónica»), localizadas no flanco esquerdo (Figura 1). A TAC abdominal (efectuada no 2º dia de internamento) identificou ansas intestinais de parede espessada no flanco e fossa ilíaca esquerdos, com estratificação da parede em corte transversal (aspecto em «alvo»), ansas de intestino delgado dilatadas (a maior com 3,9 cm de diâmetro), presença de adenopatias (tronco celíaco, território da artéria esplénica e inter-cavo-aórticas) e espessamento da parede lateral da bexiga (Figuras 2 e 3). Foi efectuada biópsia renal, cuja análise histológica e por imunofluorescência concluiu por alterações mesangiais inespecíficas.

Em resumo, a doente apresentava LES activo (SLEDAI 2000=12), com clínica e imagiologia abdominal sugestivas de enterite lúpica. O episódio de rectorragia foi interpretado como um sinal de alarme para possível isquémia intestinal e risco de per-



Figura 2. TAC abdominal e pélvica: espessamento da parede de uma ansa intestinal (seta).

furação intestinal. A doente foi mantida em pausa alimentar e foram administrados pulsos de metilprednisolona (1gr/dia, ev, durante 3 dias), à qual se seguiu terapêutica com prednisolona oral (1 mg/kg/dia), para além de suporte com tramadol, cloreto de potássio e fluidoterapia endovenosa. Verificou-se a resolução completa das queixas após os primeiros 3 dias de corticoterapia. Após a alta hospitalar, manteve-se a terapêutica com prednisolona oral 1 mg/kg/dia durante 5 semanas, com o objectivo de manter a remissão e de prevenir a recorrência da enterite. Nessa reavaliação, mantinha-se a remissão completa da sintomatologia abdominal e o SLEDAI 2000 apresentava uma pontuação de 4. Iniciou redução da corticoterapia oral nessa data. Foi novamente observada após 3 meses, permanecendo clinicamente assintomática, sob medicação com prednisolona (10 mg/dia) e com hidroxyclorequina (400 mg/dia) e apresentando um SLEDAI 2000=2.

Discussão

Neste caso clínico, foram consideradas e excluídas outras patologias que poderiam causar o quadro de dor abdominal, incluindo a pancreatite aguda (amilase pancreática normal e ausência de alterações ecográficas sugestivas) e a gastroenterite aguda (sem história de febre ou de alterações do trânsito intestinal sugestivas). A hipótese clínica de Enterite Lúpica foi corroborada pela presença de alterações compatíveis na ecografia (espessamento da parede de ansas intestinais, com edema da submucosa e aspecto em «harmónica») e que foram



Figura 3. TAC abdominal e pélvica: espessamento, em «alvo», da parede de uma ansa intestinal (seta).

confirmadas na TAC abdominal (estratificação da parede de ansas com aspecto em «alvo»), as quais eram muito sugestivas desta entidade clínica. Associadamente, a detecção de espessamento da parede vesical na TAC abdominal documentou o envolvimento do tracto urinário, o qual ocorre, com elevada prevalência, em doentes com Enterite Lúpica.⁴ Devido à detecção de alterações analíticas urinárias, foi efectuada uma biópsia renal cujo resultado revelou a presença de uma glomerulonefrite mesangial inespecífica. A excelente resposta clínica com a instituição de corticoterapia em dose elevada, com manutenção da remissão clínica, também apoiou o diagnóstico, como prova terapêutica.^{2,5,6}

A Enterite Lúpica (EL), também designada por vasculite mesentérica, é uma entidade clínica rara, ocorrendo em 1 a 2% dos doentes com LES que apresentam dor abdominal.⁷ É uma complicação grave e de prognóstico vital reservado.⁷ A sua etiopatogenia é desconhecida, muito embora diversos autores defendam que a mesma se deve a lesões microvasculares, possivelmente por vasculite mediada por imunocomplexos, podendo conduzir a isquémia da parede intestinal.⁸ Histologicamente, têm sido descritas lesões de vasculite de pequenos vasos (arteriolite e venulite).^{1,2} O quadro clínico desta entidade é inespecífico, caracterizando-se por dor abdominal (de instalação súbita ou insidiosa), náuseas, vômitos e diarreia. Pode ocorrer necrose e perfuração da parede intestinal, situação habitualmente associada a hemorragia digestiva¹ e a elevada mortalidade.⁵ O envolvimento digestivo pode induzir manifestações clínicas decorrentes do atingimento de qualquer área do tubo digestivo, apesar do território da artéria mesentérica.

rica superior ser o mais comumente implicado.^{4,9}

Não existem critérios clínicos específicos para o estabelecimento deste diagnóstico, o que, associado à dificuldade de obtenção de material de biopsia adequado, especialmente quando o atingimento ocorre exclusivamente no intestino delgado, dificulta o diagnóstico.¹ No entanto, estão habitualmente presentes alterações compatíveis com enterite lúpica na ecografia e na TAC abdominal realizadas nos primeiros dias da sintomatologia. Ko *et al*, numa série de 15 doentes com enterite lúpica, encontraram imagens sugestivas, na TAC, em 11 dos casos.^{10,11} As imagens sugestivas de enterite lúpica incluem, na ecografia abdominal: espessamento da parede de ansas intestinais, edema e pregueamento da submucosa (aspecto em «harmónica») e na TAC abdominal: dilatação de ansas intestinais, espessamento parietal focal ou difuso, ingurgitamento da vasculatura mesentérica, atenuação da gordura mesentérica, pneumatose intestinal, ascite, linfadenopatia e aspecto em duplo halo (ou «em alvo») ao corte transversal de ansas intestinais.^{4,5,8-11} A baixa especificidade destas alterações, representa, contudo, uma limitação da TAC abdominal, uma vez que tais alterações poderão ser igualmente identificadas em doentes com pancreatite aguda, oclusão intestinal, peritonite ou doença inflamatória intestinal, situações capazes de mimetizar um quadro clínico de isquémia intestinal.⁵

As séries clínicas de enterite lúpica publicadas sugerem que é necessário tratar precocemente com metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia, de preferência por via endovenosa (e.v.), para induzir a remissão clínica da enterite lúpica.^{1,2,5,10} Em alguns casos refractários a esta terapêutica, foi efectuada, com eficácia, terapêutica com ciclofosfamida em pulsos e.v..^{2,5,6} Poderá ser necessária intervenção cirúrgica se ocorrer enfarte intestinal extenso e/ou perfuração intestinal.^{2,10} Complicações fatais, decorrentes da obstrução, enfarte ou perfuração intestinal, poderão suceder em situações não adequadamente controladas. O risco de recidivas é também significativo. Os dados observacionais existentes sugerem a necessidade de manter a corticoterapia em dose elevada por várias semanas, de forma a reduzir o risco de recidivas.

Correspondência para

Margarida Coutinho
Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Reumatologia
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telef: 239 400 439
E-mail: margarida.coutinho@portugalmail.pt

Referências

1. S-K Kwok, S-H Seo, JH Ju et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus* 2007;16:803-809.
2. S. M. Sultan, Y. Ioannou, D. A. Isenberg. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999;38:917-932.
3. Cátia Duarte, Maura Couto, Luis Inês, Armando Malcata. Síndrome de Budd-Chiari e trombocitopenia grave em doente com lúpus eritematoso sistémico e síndrome antifosfolípídico secundário. *Acta Reum Port* 2007;32:175-180.
4. Hyun K. Ha, Seung H. Lee, Sung E. Rha et al. Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract. *Radiographics* 2000;20:779-794.
5. C-K Lee, M S Ahn, E Y Lee et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002;61:547-550.
6. Y G Kim, H K Ha, S S Nah, C-K Lee, H-B Moon, B Yoo. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: factors contributing to recurrence of lupus enteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1537-1538.
7. M Kishimoto, A Nasir, A Mor and HM Belmont. Acute gastrointestinal distress syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:137-141.
8. Yuko Kaneko, Michito Hirakata, Akira Suwa et al. Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis. *Clin Rheumatol* 2004;23:351-354.
9. Jae Young Byun, Hyun Kwon Ha, Sue Yun Yu et al. CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease. *Radiology* 1999;221:203-209.
10. Davis S. Hallegua and Daniel J. Wallace. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Daniel J. Wallace, Bevrá Hannahs Hahn. Dubois' *Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 42: 829-847.
11. Ko SF, Lee TY, Cheng TT et al. CT findings at lupus mesenteric vasculitis. *Acta Radiol* 1997 Jan;38:115-120.

NÓDULOS «PSEUDO-REUMATÓIDES» CASO CLÍNICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Sérgio Neves,* Paula Estanqueiro,** Margarida Oliveira,*** Manuel Salgado****

Resumo

Os nódulos reumatóides na criança surgem em variadas doenças do tecido conjuntivo com envolvimento sistémico. Caracterizam-se histologicamente pela presença duma área central acelular circundada por uma camada de células histiocitárias em paliçada e um infiltrado de células mononucleares.

Os nódulos «pseudo-reumatóides» são nódulos benignos sem qualquer clínica sistémica associada, mas com um padrão histológico sobreponível ao dos nódulos reumatóides. Em geral, os nódulos «pseudo-reumatóides» são secundários a granuloma anular profundo, situação clínica sem relação com qualquer doença reumática e em regra com resolução espontânea em poucos anos.

Apresentamos um caso clínico paradigmático de nódulo «pseudo-reumatóide», com revisão teórica sobre o tema.

Palavras-chave: Granuloma Anular Profundo; Nódulos Subcutâneos; Nódulos Reumatóides; Nódulos Pseudo-reumatóides; Nódulos Reumatóides Benignos.

Abstract

Rheumatoid nodules in children appear in different connective tissue diseases with systemic involvement. Histopathologic examination reveals central necrosis surrounded by palisading histiocytes and mononuclear cells.

Pseudo-rheumatoid nodules are benign lesions,

histologically resembling rheumatoid nodules, but without the systemic complaints. In children the most common form of pseudo-rheumatoid nodules is the deep granuloma annulare: a disease with no association with rheumatic disease, and tendency to spontaneous resolution in a few years.

We present a paradigmatic clinical report of pseudo-rheumatoid nodule followed by literature review.

Keywords: Deep Granuloma Annulare; Subcutaneous Nodules; Rheumatoid Nodules; Pseudo Rheumatoid Nodules; Benign Rheumatoid Nodules.

Introdução

Os nódulos subcutâneos podem surgir em vários contextos clínicos com implicações diagnósticas e terapêuticas distintas.^{1,2} Entre aqueles incluem-se os nódulos reumatóides (NR) presentes em várias conectivites.¹⁻⁶ Os NR são uma das manifestações cutâneas mais frequentes na artrite reumatóide do adulto,⁷ ocorrendo em cerca de 20% dos casos,^{1,3} sendo mesmo um dos critérios de diagnóstico e um indicador de pior prognóstico.^{1,3,6,7} Na criança os NR são pouco frequentes, ocorrendo em 5% a 10% das Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJ),^{1,3,5} especialmente nas formas poliarticulares factor reumatóide positivo^{1,2,3,5} em 5% a 7% dos casos de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) Juvenil,^{1,3} e em 2 a 10% dos casos de Febre Reumática;^{1,8} mas em regra não são a apresentação inaugural em nenhuma destas doenças.^{1,3,8}

Os NR são formações nodulares localizadas ao tecido celular subcutâneo, sem alterações da cor da pele, com dimensões variáveis entre 2 milímetros e 5 centímetros, de consistência duro-elástica, superfície lisa, e relativamente aderentes às aponevroses musculares e/ou ao perióstio.^{1,3-7} Os NR localizam-se mais frequentemente nas superfícies de extensão dos membros junto a proemi-

*Médico do Internato de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC)

**Assistente de Pediatria do HPC

***Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital da Cova da Beira – Covilhã

****Assistente Graduado de Pediatria – responsável pela consulta de Reumatologia Pediátrica do HPC

Tabela I. Diagnóstico diferencial entre nódulos reumatóides e «pseudo-reumatóides» na criança

	Nódulos reumatóides ^{1-5,8}	Nódulos «pseudo-reumatóides» ^{2,3,10-12,18-20}
Idades	Qualquer	Qualquer (mais entre 2-5 anos)
Etiologias	AIJ, LES, FR	GAP
Queixas sistémicas e/ou articulares prévias	Sempre	Nunca
Localização dos nódulos	Superfícies de extensão dos membros junto a proeminências ósseas (sobretudo cotovelos, dedos das mãos, punhos, nuca, sobre a coluna)	Sobretudo nos membros (região pré-tibial), couro cabeludo e região glútea
Número	Variável (1 a vários)	Únicos ou múltiplos
Consistência	Duros/duros-elásticos	Duros/duros-elásticos
Dor local	Indolores	Indolores
Alteração da coloração cutânea	Não	Não
Dimensões	2 mm a 5 cm	2 mm a 5 cm
Histologia	Reacção granulomatosa inespecífica (área central acelular de necrose circundada por uma camada de células histiocitárias em paliçada e mais perifericamente um infiltrado de células mononucleares)	Semelhante à dos nódulos reumatóides
Evolução	Variável	Cura em média em 2 anos (até 10 anos)
Recidiva	Por vezes	Recidivas até 40% após excisão

Legenda: AR – Artrite reumatóide; AIJ – Artrite Idiopática Juvenil; FR – Febre Reumática; GAP – Granuloma Anular Profundo; LES – Lúpus Eritematoso Sistémico.

nências ósseas como cotovelos, dedos e punhos^{1,3-7} – Tabela I.

Os NR podem ser únicos ou múltiplos, surgindo de forma insidiosa, mantendo-se assintomáticos excepto se surgirem em zonas sujeitas a traumatismos repetidos, em que podem causar algum tipo de desconforto. Geralmente mantêm as mesmas dimensões por meses a anos, mas podem modificar-se ao longo do tempo.^{1, 3-5}

Os NR têm um padrão histológico caracterizado por uma reacção granulomatosa inespecífica, com uma área central acelular de necrose circundada por uma camada de células histiocitárias em paliçada e, mais perifericamente, um infiltrado de células mononucleares.¹⁻⁷ Embora alguns autores atribuam diferenças na histologia entre os NR da Artrite Reumatóide e os da Febre Reumática,³ outros atribuem-lhe um padrão histológico sobreponível.^{1,4,7,8} O diagnóstico de NR assenta fundamentalmente nas características clínicas acima mencionadas, não sendo obrigatória a realização de biopsia

nos quadros típicos.^{1,9} Para o diagnóstico diferencial são de considerar as seguintes características clínicas: tamanho, consistência, localização, tempo de evolução e sintomas associados.^{1,2}

Outros nódulos subcutâneos semelhantes aos NR, mas não associados a manifestações sistémicas, poderão ser encontrados nos vários grupos etários, colocando por vezes dificuldades de diagnóstico.^{1,2,3} Têm sido propostas várias classificações,² mas alguns autores designaram-nos de nódulos reumatóides benignos ou nódulos «pseudo-reumatóides» (NPR), pelo padrão histológico sobreponível ao dos NR.^{1-3,10,11}

Nos adultos salientam-se como exemplos de lesões subcutâneas histologicamente semelhantes aos NR: a Nodulose Reumatóide e a Necrobiose Diabética. No primeiro caso, múltiplos nódulos subcutâneos associam-se a queixas articulares recorrentes, embora com envolvimento sistémico mínimo;^{1,3,4} na segunda situação, placas eritemato-violáceas surgem nas regiões pré-tibiais de doentes

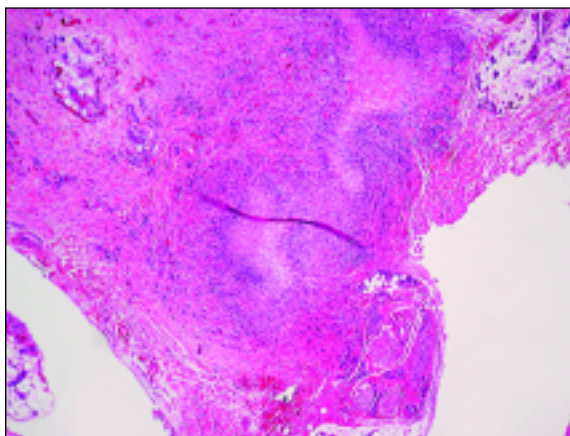


Figura 1. Granuloma de centro necrótico rodeado de células histiocitárias em paliçada, compatíveis com nódulo reumatóide ou «pseudo-reumatóide».

com *diabetes mellitus* estabelecida.^{1,3}

Ao contrário do verificado em adultos, os nódulos subcutâneos benignos ou NPR são relativamente comuns nas crianças, em regra não cursam com qualquer sintomatologia sistémica.^{3,10} Na idade pediátrica o Granuloma Anular Profundo (GAP) é a etiologia predominante de NPR.^{1,10,12}

Caso clínico

Menina de 3 anos de idade foi enviada à consulta de Reumatologia Pediátrica do nosso hospital, em Julho de 2007, por recidiva de «nódulo reumatóide» no terço médio da face anterior da perna direita. Em Dezembro de 2006 fora notada tumefacção na face anterior da perna direita com 2 centímetros de maior diâmetro, superfície lisa, consistência duro-elástica, não aderente aos planos profundos, e sem outros sinais inflamatórios locais ou outras manifestações clínicas associadas.

A ecografia dos tecidos moles revelou uma formação ovalada no tecido adiposo com 1,3 centímetros de maior diâmetro, hiperecogénica, tendo evocado o diagnóstico de «hematoma organizado». Foi realizada excisão do nódulo, cujo exame histológico mostrou «vários granulomas de centro necrótico rodeado de células histiocitárias em paliçada, compatíveis com nódulo reumatóide ou «pseudo-reumatóide» (Figura 1).

Em Março de 2007, cerca de 4 meses depois da biopsia excisional, verificou-se um novo nódulo, de aumento progressivo, localizado a cerca de 2 cm

da cicatriz anterior.

Os antecedentes pessoais eram irrelevantes. Na família não havia história de Artrite Reumatóide ou de outras conectivites.

O exame objectivo mostrou um nódulo subcutâneo localizado na face anterior da perna direita, com 1,5 cm de maior diâmetro, de superfície lisa, consistência duro-elástica e não aderente aos planos profundos, à semelhança da primeira descrição. Todo o exame articular e sistémico foi normal.

Assumido o diagnóstico de recidiva de nódulo «pseudo-reumatóide», provável Granuloma Anular Profundo, foi dispensada a realização de qualquer investigação laboratorial ou imagiológica. Os pais foram esclarecidos da benignidade da situação.

No controlo aos 11 meses de evolução da doença o nódulo tinha já reduzido para 8 milímetros e cerca de um mês depois os pais deixaram de o palpar.

Em Abril de 2008 mantinha-se assintomática e com exame normal tendo tido alta.

Discussão

A presença de nódulos subcutâneos deve fazer-nos colocar várias hipóteses de diagnóstico sendo o espectro de patologias a considerar muito vasto.¹ Características clínicas do nódulo subcutâneo (número, localização, consistência, presença de sinais inflamatórios, coloração cutânea), e sintomas sistémicos associados permitem uma aproximação ao diagnóstico.²

Nas AIJ, os NR são mais comuns na forma poliarticular com factor reumatóide positivo (5 a 10% casos) particularmente nos doentes tratados com metotrexato.^{2,5} Este subtipo de AIJ representa apenas 2 a 5% de todas as AIJ^{3-5,13} sendo os NR um achado na evolução desta doença.³ Os NR podem também surgir nos outros subtipos de AIJ, mas de forma mais rara e igualmente associados a outras manifestações clínicas.^{2,14} Os NR são duro-elásticos, lisos, pouco móveis, indolores, sem alteração da coloração cutânea, e preferencialmente localizados às superfícies de extensão dos membros,^{1,2,3-7} em tudo muito semelhantes ao nódulo da criança estudada, contudo associam-se sempre a sintomas sistémicos e/ou articulares, o que não sucedia com esta doente – Tabela I.

Na Febre Reumática os NR surgem 2 a 3 semanas após os primeiros sintomas, são firmes, indo-

lores, têm entre 0,5 a 2 cm de diâmetro, associam-se quase sempre a cardite severa e desaparecem em regra em menos de um mês, coincidindo com o tratamento desta doença.⁸ A ausência de queixas sistêmicas e/ou alterações articulares, com auscultação cardíaca normal excluíram-na também.

Uma outra entidade que, embora muito rara em idade pediátrica, associa artrite e nódulos cutâneos é o Reumatismo Fibroblástico.¹⁵ Cursa com nódulos geralmente sobre as articulações metacarpo-falângicas e interfalângicas proximais, mas outras áreas corporais podem ser atingidas. No Reumatismo Fibroblástico os nódulos estão associados a poliartrite simétrica sobretudo das articulações das mãos, punhos e tíbio-társicas. A biopsia cutânea é diagnóstica, mostrando uma proliferação de miofibroblastos associada a fibrose.¹⁵ A ausência completa de sintomatologia articular e sistêmica e a não evidência de miofibroblastos nos achados histológicos, excluíram-no também.

O granuloma por corpo estranho será sempre de considerar no diagnóstico diferencial (por exemplo, reacção a espinho de cacto). Em regra, surge uma pápula ou nódulo doloroso semanas a meses da inoculação que tende a persistir.¹⁶ Nos casos sem história típica pode ser necessária biopsia que também é terapêutica.¹⁶ No caso exposto, os achados da ecografia dos tecidos moles praticamente excluiu tratar-se de um corpo estranho.

A possibilidade de neoplasia maligna, nomeadamente de Rabdomyosarcoma,² Neuroblastoma metastático^{2,8} ou Granuloma Eosinofílico (Histiocitose X)² – seria pouco provável. O bom estado geral da criança, as características de «benignidade» do segundo nódulo^{1,16,17} (crescimento muito lento, não aderência a planos profundos, indolor, diâmetro inferior a 3 cm, ausência de ulceração cutânea ou adenopatias associadas) e a presença de histologia prévia tranquilizadora afastaram esta hipótese.

Neste contexto clínico o GAP era o diagnóstico mais provável. O GAP caracteriza-se por uma reacção cutânea granulomatosa, que atinge todos os grupos etários.¹⁸⁻²⁰ A incidência e etiologia ainda são desconhecidas. Estão descritas 4 variantes histológicas: localizado (75% casos), generalizado, perfurante e subcutâneo.¹⁸

Na idade pediátrica predomina a forma subcutânea. Neste subtipo as crianças, com idade média de 2 a 5 anos, apresentam nódulos subcutâneos únicos ou múltiplos, de dimensões entre 2 mm e 5 cm, com coloração semelhante à da pele envolvente, geralmente indolores, localizados preferencial-

mente nos membros (sobretudo na área pré-tibial, mas também no dorso dos pés e mãos), couro cabeludo e região glútea.^{1,18-20} As lesões do couro cabeludo tendem a ser pouco móveis já que se fixam ao perióstio, enquanto noutros locais do corpo são geralmente móveis. O exame geral é negativo. A sua evolução natural após um período inicial de crescimento é para a resolução espontânea, em média após 2 anos, mas podem persistir até 10 anos.^{19,20} A recorrência local após excisão é variável segundo as séries mas pode atingir os 40%;²⁰ quando surge geralmente dispensa biopsia. Não se associa a doença sistêmica do tecido conjuntivo.¹⁸⁻²⁰

O diagnóstico diferencial do GAP inclui lesões pós-traumáticas, doenças auto-imunes (Lúpus Eritematoso Cutâneo Sub-agudo, Sarcoidose) e tumores,^{18,19} mas, pelas razões já apontadas, foram excluídas.

O diagnóstico definitivo é histológico, que revela igualmente uma zona central acelular de necrose rodeada de histiócitos em paliçada e mais perifericamente um infiltrado de células mononucleares.¹⁸⁻²⁰ Contudo, pelas características das lesões e ausência de queixas sistêmicas dispensa-se a necessidade da mesma, excepto se o quadro clínico não for típico¹⁸⁻²⁰ para exclusão de neoplasia.

Embora não se trate de uma doença rara, o GAP é pouco reconhecido na prática clínica e a sua histologia também poderá contribuir para erros diagnósticos. A nossa experiência noutros casos prévios justificou a adopção de uma atitude expectante e o esclarecimento dos pais logo na primeira consulta. A evolução temporal confirmou a benignidade dos nódulos do caso clínico. Finalmente, reforça-se a importância de uma história clínica bem elaborada, focando a presença de sinais e sintomas de doença sistêmica e uma observação detalhada perante nódulos subcutâneos na criança.

Correspondência para

Sérgio Rodrigo Martins de Jesus das Neves
Rua Imaculado Coração de Maria, Lote 51 – 3º Esq
3500-145 Viseu
Tel: 968 709 720
E-Mail: rod.sergio@hotmail.com

Referências

1. Evangelisto A, Werth V, Schumacher R. What is that nodule? A diagnostic approach to evaluating subcutaneous and cutaneous nodules. *J Clin Rheumatol* 2006;12:230-240
2. Whelan J P, Zembowicz A. Case 19-2006: a 22-month-old boy with the rapid growth of subcutaneous nodules. *N Engl J Med* 2006; 354:2697-2704

3. Kaye BR, Kaye RL, Bobrove A. Rheumatoid nodules: Review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases. *Am J Med* 1984;76:279-292
4. Hewitt D, Cole J. Rheumatoid nodules without arthritis. *Aust J Dermatol* 2005;46:93-96
5. Petty RE, Cassidy JT. Polyarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:261-273
6. Hollar CB, Jorizzo JL. Rheumatoid arthritis. In: Sontheimer RD, Provost TT. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases* 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:153-158
7. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:191-209
8. Walter JE, Miller J, Fisher RG, Byrd R. Subcutaneous nodule in a young girl: a diagnostic dilemma. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:661-664
9. Schumacker HR, Pessker F, Chen LX. Diagnosing early rheumatoid arthritis. What are the problems and opportunities? *Clin Ex Rheumatol* 2003;21:15-19
10. Simons FE, Shaller J. Benign rheumatoid nodules. *Pediatrics* 1975;56:29-33
11. Micaelo M, Melo Gomes JA. Nódulos reumatóides benignos: Descrição de dois casos clínicos. *Acta Reum Port* 1996;77:62-65
12. Evans MJ, Blessing K; Gray ES. Pseudorheumatoid nodule (deep granuloma annulare) of childhood: Clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatr Dermatol* 1994; 11:6-9.
13. Salgado MS. Doença reumática na criança. *Nascer e crescer* 2004;13:267-275
14. Oliveira SKF. Artrite idiopática juvenil. In: Oliveira SKF. *Reumatologia para Pediatras*. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2003:79-129
15. Kanzler MH, Dhillon I, Headington JT. Fibroblastic Rheumatism. *Arch Dermatol*.1995;131:710-712
16. Prendiville J, Krol A. Diseases of the dermis and subcutaneous tissues. In Schachner L and Hansen R. *Pediatric Dermatology* 3rd ed. Philadelphia: Mosby 2003:745-746
17. Knight P J, Reiner CB, Superficial lump in children: what, when and why. *Pediatrics*, 1983;72:147-153
18. Peggy RC. Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician* 2006;74:1729-1734
19. Narváez V, Vega ME, Ocariz MS, Castillo M, Domínguez L. Granuloma anular en pacientes pediátricos. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3:117-122
20. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: Clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics* 2001;107:1-4

SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEXO TIPO I DO JOELHO: CASO CLÍNICO

Safira Cabete,* Inês Machado Vaz,* Afonso Rocha,** Iva Brito***

Resumo

O Síndrome Doloroso Regional Complexo (SDRC) é caracterizado por uma resposta exagerada a lesão de uma extremidade, com dor desproporcionada (muitas vezes com alodinia) em relação ao evento precipitante, alterações autonómicas, tróficas e frequentemente atraso na recuperação funcional. Os autores descrevem um caso clínico de SDRC do joelho, com apresentação e evolução clínica atípica e a propósito do qual efectuam uma revisão actual sobre esta condição e métodos de tratamento disponíveis.

Palavras-Chave: Síndrome Doloroso Regional Complexo; Algoneurodistrofia; Joelho.

Abstract

Complex regional pain syndrome is characterized by an over reaction to injury of one extremity, with severe pain (many times with allodynia), autonomic disturbance, trophic changes and delayed functional recovery. The authors present a case report of complex regional syndrome of the knee with atypical clinical onset and course, and review of the current knowledge of the condition and outline the methods of treatment available.

Keywords: Complex Regional Pain Syndrome; Algodystrophy; Knee.

Introdução

O Síndrome Doloroso Regional Complexo (SDRC) tem tido diferentes designações ao longo dos anos, incluindo causalgia, atrofia de Sudeck, síndrome ombro-mão, algoneurodistrofia e distrofia simpática reflexa, o que reflecte a confusão em torno desta condição e a ausência de um conhecimento exacto da sua etiopatogenia. Uma definição simples e de fácil compreensão desta entidade foi apresentada em 1984 por Schutzer and Gossling¹ que a descreve como uma resposta exagerada à lesão, geralmente de uma extremidade, manifestada por dor intensa e desproporcionada, distúrbios vasomotores, atraso na recuperação funcional e alterações tróficas. Ultimamente, este distúrbio foi designado como síndrome doloroso regional complexo tipo I e II pela *International Association for the Study of Pain*.^{2,3} A diferença entre os dois tipos reside na ausência (tipo 1) ou na presença (tipo 2) de lesão nervosa periférica. Este síndrome tem sido descrito como estando presente quando um estímulo nódico, que pode ser *minor*, causa uma resposta excessiva e desproporcionada, com dor regional e alterações sensitivas, associada a alterações na temperatura e na coloração da pele, edema, hipersudorese e alterações tróficas (pele, unhas e osso) no membro afectado.^{2,4}

Os eventos nódicos mais frequentemente desencadeadores deste distúrbio incluem traumatismos *major*, tais como fractura ou luxação, ou traumatismos *minor*, como entorse ligeira ou lesões dos tecidos moles e da pele. Entre outros eventos potencialmente precipitantes destacam-se ainda intervenções cirúrgicas prévias, períodos de imobilização prolongados, entre outros.^{2,5}

A incidência e prevalência do SDRC não estão claramente conhecidas. Estima-se que esta síndrome ocorra de forma variável em 1 de 2.000 traumatismos envolvendo uma extremidade. Ocorre em qualquer grupo etário, sendo o atingimento dos membros inferiores mais frequente em crianças e dos membros superiores em adultos,⁶ à excepção

*Interno complementar de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de São João

**Assistente Hospitalar de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de São João

***Assistente Graduada de Reumatologia do Hospital de São João. Assistente da Faculdade de Medicina do Porto

do joelho cuja incidência do SDRC é maior em adultos, sobretudo do sexo feminino.⁷

Apesar da etiopatogenia do SDRC permanecer desconhecida, tem sido atribuído ao Sistema Nervoso Simpático um papel preponderante.⁵

O tratamento desta síndrome deve ser realizado com vigilância médica regular e consiste na combinação de terapia farmacológica e programa de reabilitação funcional. A aplicação precoce de tratamento, assim como uma boa coordenação das medidas terapêuticas, são essenciais.

Caso Clínico

FMFR, 28 anos, sexo masculino, caucasiano, natural e residente no Porto. Em 05/12/06 sofreu ferimento por arma de fogo na perna direita do qual resultou fractura cominutiva e exposta da tíbia e perónio, tendo sido submetido no mesmo dia a desbridamento da ferida e osteotaxia da fractura através da colocação de um fixador externo (Figura 1). Houve necessidade de reintervenções cirúrgicas a 28/12/06 (extracção de fixadores externos e colocação de aparelho gessado cruropodálico) e a 12/02/07 (osteossíntese com placa e parafusos). Recorreu pela primeira vez à consulta de Medicina Física e de Reabilitação da nossa instituição a 22/08/07 para reeducação da marcha. Referia queixas de dor difusa do joelho direito associada à marcha e diminuição de força muscular dos membros inferiores. Ao exame objectivo, apresentava atrofia

do quadríceps bilateral, joelhos varos, sem derrame, sem sinais inflamatórios, mas com crepitação intra-articular a nível da face anterior em todo o arco do movimento do joelho direito. Efectuava marcha com apoio de 2 canadianas. Nesta altura, iniciou tratamento de hidroterapia com boa evolução clínico-funcional, readquirindo capacidade de marcha totalmente independente. Em Dezembro de 2007 teve alta dos tratamentos com indicação para manter programa regular de natação/hidroginástica no exterior.

Foi reavaliado de novo em consulta externa em Junho de 2008, referindo quadro progressivo de gonalgia de carácter mecânico com cerca de quatro meses de evolução, com dor no compartimento anterior do joelho direito, compatível com provável sobrecarga femuro-patelar. Ao exame objectivo, o joelho direito apresentava edema discreto, dor à palpação e à mobilização da rótula, crepitação anterior (femuro-patelar) nos últimos 20-30° de flexão, manobras rotulianas francamente positivas e limitação nos últimos graus da flexão (arco de movimento de 130°). Funcionalmente, era capaz de marcha autónoma mas referia que, nos períodos de exacerbação álgica, necessitava de apoio de uma canadiana. Foi então requisitado exame radiográfico dos joelhos que mostrou rarefacção óssea mosqueada subcondral no joelho direito (Figura 2). Para melhor caracterização da lesão requisi- tou-se tomografia computadorizada do joelho direito que mostrou «alteração marcada da trabeculação



Figura 1. Radiografia do membro inferior direito que mostra fractura cominutiva da tíbia e perónio.



Figura 2. Radiografia do joelho direito que mostra rarefacção óssea mosqueada subcondral.



Figura 3. Tomografia computadorizada que mostra alteração marcada da trabeculação óssea a nível do terço distal do fémur e proximal da tíbia.

óssea a nível do terço distal do fémur e proximal da tíbia, com múltiplas lesões líticas, sem bordo esclerótico, com atingimento metaepifisário, compatível com processo algoneurodistrófico a esclarecer» (Figura 3). Foi solicitado o parecer da Reumatologia e decidiu-se solicitar estudo analítico que se revelou normal e cintilograma ósseo que mostrou hiperfixação do radiofármaco na projecção do joelho direito, mais evidente na fase tardia (Figura 4). O doente iniciou tratamento farmacológico com calcitonina conforme proposto na consulta de Reumatologia e programou-se o programa de reabilitação. Foi aconselhado ao doente fazer repouso relativo de actividades de provocação, des-

carga com canadiana em caso de exacerbação das queixas dolorosas e a evitar actividades de alto impacto.

Na última consulta de MFR, em Outubro de 2008, o doente apresentava melhoria franca clínica e funcional.

Discussão

A SDRC, tal como o nome indica, é uma entidade complexa e por vezes de difícil diagnóstico.

A apresentação usual desta síndrome é caracterizada por dor geralmente intensa e desproporcionada aos achados clínicos, alterações sensitivas (parestesias e alodinia), perturbação da função motora, alterações vasomotoras e autonómicas (alterações da temperatura e coloração da pele, edema, hypersudorese, alterações tróficas) e distúrbios psicológicos.^{2,5-7} Classicamente a evolução desta síndrome pode ser dividida em 3 estadios, embora o último possa estar ausente. O primeiro estadio (fase aguda), caracteriza-se por hiperemia e dor, dando lugar, ao fim de 3 a 6 meses, ao segundo estadio (fase distrófica) caracterizado por rigidez articular e retracções músculo-tendinosas, podendo evoluir para cura ou deixar sequelas (fase atrófica).^{2,5,7}

No entanto, como evidenciado neste caso clínico, a apresentação e evolução clínica do SDRC tipo 1 do joelho pode revelar-se atípica, semelhante a um quadro de sobrecarga patelo-femoral, o que vem apoiar vários casos descritos na literatura.^{6,8} De facto, os artigos de revisão sobre SDRC do joelho descrevem que este está geralmente associado a envolvimento patelo-femoral produzindo

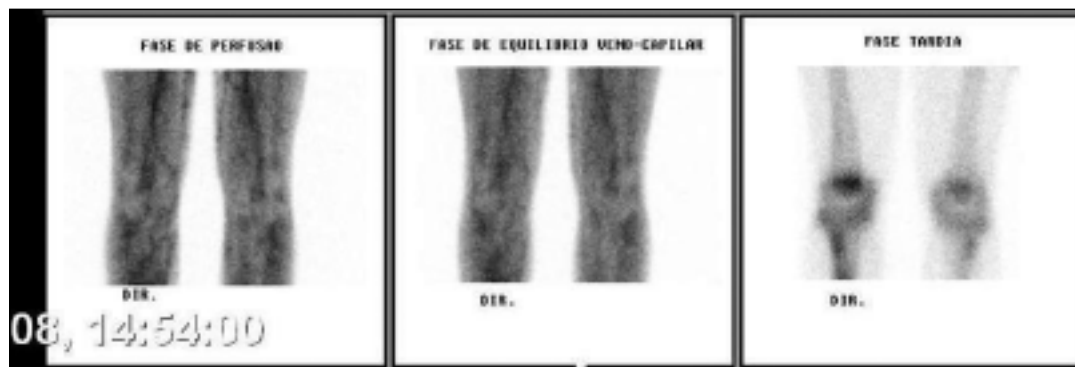


Figura 4. Cintilografia óssea que mostra hiperfixação do radiofármaco na projecção do joelho direito mais evidente na fase tardia.

diminuição da mobilidade patelar, dor à palpação da rótula e retináculo e hipersensibilidade.^{6,9}

O diagnóstico de SDRC baseia-se na conjugação dos seguintes parâmetros: presença das manifestações clínicas anteriormente enunciadas, ausência de parâmetros analíticos inflamatórios, presença de sinais imagiológicos típicos (como a osteopenia subcondral mosqueada) e aumento de captação na cintigrafia óssea com Tc99, sobretudo na fase aguda.^{2,5,9} A resposta ao bloqueio simpático e à termografia são também meios úteis para o diagnóstico de SDRC nos casos duvidosos.⁴

Neste caso, em que as manifestações clínicas foram atípicas, os exames auxiliares de diagnóstico revelaram-se muito importantes para o estabelecimento do diagnóstico.

As principais hipóteses de diagnóstico que inicialmente se colocaram, foram a síndrome patelo-femoral e o SDRC. Mas outros diagnósticos careceram de exclusão, nomeadamente afecções inflamatórias/infecciosas, tumorais primárias ou secundárias e síndrome conversivo. Atendendo aos antecedentes traumáticos, ao quadro clínico de gonalgia persistente com ausência de sintomatologia constitucional, às características imagiológicas típicas e exclusão laboratorial e imagiológica de outro tipo de patologia, estabeleceu-se o diagnóstico de SDRC tipo 1.

Em relação à etiologia, pode especular-se entre o traumatismo inicial decorrente de lesão por arma de fogo e as várias intervenções cirúrgicas com períodos de imobilização, como sendo os potenciais factores desencadeantes do SDRC tipo 1.

Embora descrito na literatura que os sintomas tipicamente se manifestem até 3 meses após o evento desencadeador,⁶ o diagnóstico de SDRC deverá também ser considerado em síndromes dolorosas de apresentação tardia, como se constata pelo presente caso clínico.

O tratamento desta entidade clínica permanece em discussão. Diversos agentes farmacológicos têm sido sugeridos com resultados contraditórios nos diversos ensaios clínicos realizados. Entre os fármacos potencialmente eficazes destacam-se: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides, opióides, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, antireabsorptivos ósseos como os bifosfonatos e a calcitonina, propranolol e nifedipina.^{5,6,9} Não está estabelecido um fármaco de primeira linha para o tratamento desta entidade clínica, a nossa escolha recaiu sobre a calcitonina pelos bons resultados obtidos com este fár-

Quadro I. Tratamento de reabilitação do SDRC

Objectivos	Modalidades terapêuticas
Controlo de edema	Manobras posturais Massagem drenagem Pressoterapia
Controlo da dor	Termoterapia (Frio e Calor) Electroterapia (Ex:TENS, US) Banhos de contraste Hidroterapia com turbilhão
Manutenção ou ganho de mobilidade articular e força muscular	Cinesioterapia/ /hidrocinesioterapia (Mobilização passiva e activa, exercícios de fortalecimento muscular)
Reeducação funcional	Técnicas de terapia ocupacional Treino de actividades de vida diária

TENS: Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation; US: Ultra-sons

maco em casos semelhantes.

Em combinação com o tratamento farmacológico, um programa de reabilitação funcional deve ser planeado e instituído de forma a se obter um melhor resultado clínico funcional.^{1,2,4,5,8}

O tratamento fisiátrico tem como principais objectivos o controlo da dor, redução de edema, recuperação ou manutenção da mobilidade articular e força muscular, e melhoria da capacidade funcional do membro afectado. A prescrição deve ser individualizada e em conformidade com o estágio da afecção. Algumas das modalidades terapêuticas que se utilizam estão descritas no Quadro I.^{2,5,8}

No caso de refractariedade às intervenções farmacológicas e não farmacológicas acima descritas, e caso a gravidade do quadro algico o justifique, são preconizadas técnicas terapêuticas invasivas como o bloqueio simpático e, mais recentemente, o bloqueio axilar temporário.^{7,10} A estimulação da medula espinhal tem demonstrado alguma eficácia nos casos refractários ao tratamento conservador.^{8,9}

Correspondência para

Safira Cabete
Rua Marechal Saldanha, nº67 – 2ºdto
4150-655 Porto
Tlm: 916 234 239
E-mail: safiracabete@gmail.com

Referências

1. Schutzer SF, Gossling HR. The treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Bone Joint Surg* 1984;66:642-55
2. Prélissier J, Viel E, Chauvineau V, Ricard C, Romain M, Hérisson C. Algodistrofia o síndrome doloroso regional complejo tipo I; Encyclopédie Médico-Chirurgicale; Elsevier, paris 2004; E-26-293-a-10:1-12
3. Justins D. Reflex sympathetic dystrophy; has been renamed complex regional pain syndrome. *BMJ* 1995; 311:812
4. Lindenfeld TN, Bach BR, Wojtys EM. Reflex sympathetic dystrophy and pain dysfunction in the lower extremity. *J Bone Joint Surg* 1996;78:1936-1944
5. Mayordomo Riera M. Rehabilitación Médica. Madrid 1ª ed. Grupo Aula Médica, 2004 : 173-174
6. Dowd GSE, Hussein R, Khanduja V, Ordman AJ. Complex Regional pain syndrome with special emphasis on the knee. *J Bone Joint Surg* 2007;89:285-290
7. Cooper DE, Delee JC. Reflex sympathetic dystrophy of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 1994;2:79-86
8. Delisa JA, Gans Olivier. Rehabilitation Medicine – Principles and Practice. Philadelphia 3ª ed. Lippincott-Raven, 1998: 511-519
9. Hord Ed. Reflex sympathetic dystrophy. www.emedicine.com/neuro/topic627.htm; Feb 19, 2004
10. Ribbers G, Geurts ACH, Rijken RAJ, Kerckamp HM. Axillary brachial plexus blockade for the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Int J Rehabil Resarc* 1997;20:371-380

ALOENXERTO ÓSSEO CORTICAL DESMINERALIZADO NA CIRURGIA DA OSTEONECROSE ASSÉPTICA DA CABEÇA FEMORAL

Fernando Judas,* Portela da Costa,** Jorge Garcia,** Maria João Saavedra****

Resumo

Apresenta-se o resultado clínico e biológico do tratamento de uma osteonecrose asséptica da cabeça femoral, no estágio III da classificação de Ficat, numa doente com 53 anos de idade. Procedeu-se à furagem-descompressão da cabeça femoral e aplicou-se um aloenxerto de fíbula desmineralizado em superfície.

Aos nove anos de evolução a paciente foi submetida a nova intervenção cirúrgica, tendo sido implantada uma prótese total da anca. A cabeça femoral excisada foi sujeita a um estudo anatomopatológico, tendo-se observado a incorporação do aloenxerto ósseo.

Apesar da furagem-descompressão da cabeça femoral estar indicada nas lesões de pré-colapso, nos estádios I e II de Ficat, a sua combinação com o aloenxerto de fíbula permitiu adiar a artroplastia da anca durante um período de nove anos, intervenção que era de aceitar, desde logo, como solução terapêutica, levando em conta a idade da paciente e a extensão da área de necrose óssea.

Palavras-Chave: Osteonecrose Asséptica da Cabeça do Fémur; Cirurgia; Furagem-descompressão da Cabeça Femoral; Aloenxerto Fibular Desmineralizado.

Abstract

We report the clinical and biological results of the surgical treatment of a femoral head osteonecrosis, Ficat classification stage III, in a 53 year old patient. The procedure included core decompression followed by insertion of a superficial demineralised and processed fibular bone allograft.

A cemented total hip arthroplasty was performed at nine years follow-up. The histomorphological study of the excised femoral head showed the incorporation of the bone allograft.

Although core decompression of the femoral head has been used in precollapse lesions, Ficat stage I and II, its combination with fibular allografting allowed the postponement of total hip prosthesis implantation for nine years. In this clinical case, the implantation of a total hip arthroplasty, as a primary surgical treatment, would also have been an alternative procedure, if it had only been considered the patient's age and osteonecrosis extension.

Keywords: Femoral head osteonecrosis; Surgical procedures; Core decompression of the femoral head; Demineralised fibular allograft.

Introdução

Tipos diversos de modalidades cirúrgicas têm sido usados no tratamento da osteonecrose asséptica da cabeça femoral, tais como furagens-descompressões da cabeça femoral, autoenxertos ósseos livres vascularizados e não vascularizados, osteotomias de reorientação femorais superiores e a implantação de próteses de substituição articular.¹⁻³

Dentre todos, são as próteses da anca que permitem alcançar, desde logo, o melhor resultado. No entanto, a inevitável falência mecânica das pró-

* Chefe de Serviço de Ortopedia do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

** Assistente Hospitalar de Ortopedia do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

*** Interno de Reumatologia do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**** Assistente Hospitalar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



Figura 1. Osteonecrose bilateral da cabeça femoral no estágio Ficat III à esquerda e Ficat II à direita.

teses, a médio ou a longo prazo, pode conduzir a situações clínicas de difícil tratamento com resultados menos conseguidos, mormente quando implantadas em doentes jovens, activos, com uma larga esperança média de vida.⁴

A furagem/descompressão da cabeça femoral, descrita inicialmente por Ficat e posteriormente por Hungerford,^{5,6} continua a constituir uma das técnicas cirúrgicas de referência.⁷ Todavia, esta modalidade cirúrgica mostrou ser, apenas, efectiva no alívio da dor, mas não na prevenção do colapso articular.⁸⁻¹⁰

Na tentativa de conseguir um suporte para o osso subcondral e minimizar, assim, o risco de falência mecânica da articulação, Phemister e outros autores associaram à técnica da furagem-descompressão um autoenxerto cortical desvascularizado de fíbula, com resultados clínicos contraditórios.^{10,11}

Tanto quanto sabemos, não existem na literatura científica referências a estudos clínicos, a longo termo, que analisem o comportamento biológico/mecânico de aloenxertos corticais maciços desmineralizados em superfície, isto é, submetidos à acção de uma solução de ácido clorídrico durante 1 hora.

Por isso, o objectivo deste trabalho foi apresentar o resultado clínico e biológico do tratamento cirúrgico de uma osteonecrose asséptica da cabeça femoral sintomática, no estágio III da classificação de Ficat, com nove anos de recuo, tendo-se usado uma furagem-descompressão da cabeça femoral e um aloenxerto cortical de fíbula desmineralizado em superfície.

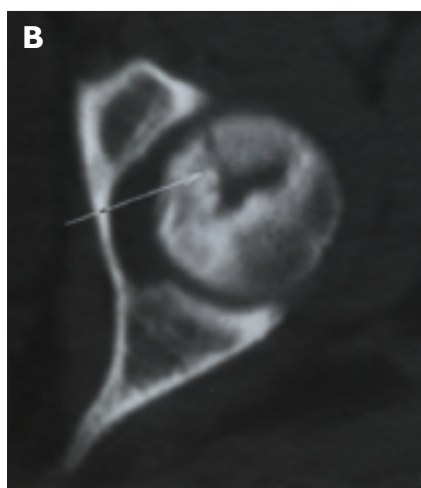
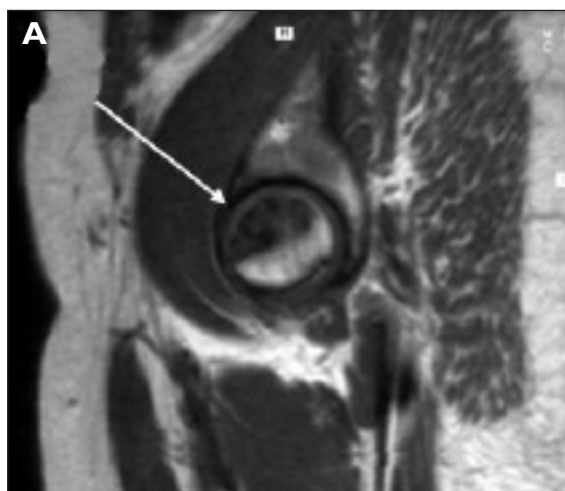


Figura 2. A) A RMN mostrou uma extensa área de necrose à esquerda (>50% da área da cabeça), assim como a TAC B).

Caso clínico

Trata-se de uma paciente com 53 anos de idade, do sexo feminino, raça caucasiana, peso corporal 80 Kg e altura 1,53 m, enfermeira de profissão, que apresentava uma coxalgia esquerda de tipo inflamatória, com episódios mistos, causa de dor e impotência funcional marcadas com um valor de 13 pontos segundo a tabela de Merle d'Aubigné (valor máximo 18 pontos).¹² Sem antecedentes de tabagismo, alcoolismo ou administração de corticosteróides. Registou-se uma surdez de percepção e uma diabetes não insulino-tratada. A anca direita apresentava-se assintomática.

O exame radiológico das ancas (na projecção de

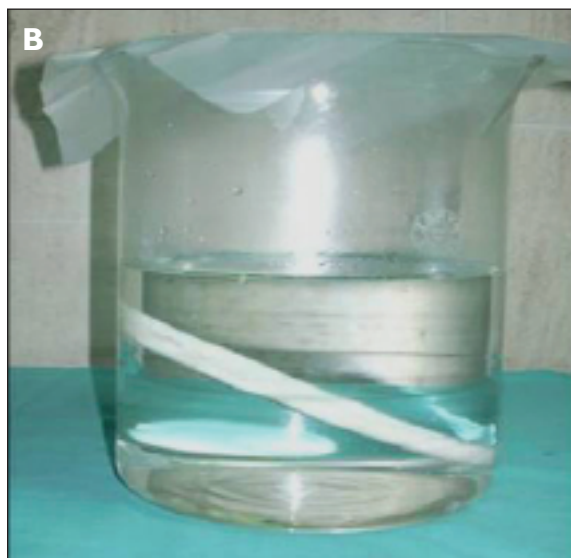


Figura 3. Imagens per-operatórias do tipo de intervenção efectuada onde se pode observar: A) a furagem do colo do fémur B) o aloenxerto de fíbula desmineralizado em superfície C) imagem aos 2 dias do pós-operatório.

frente e falso perfil de Lequesne) revelou a presença de uma osteonecrose da cabeça femoral bilateral, no estágio radiológico Ficat II à direita e no estágio Ficat III à esquerda, cujas extensão e localização foram confirmadas pela RMN e TAC (Fig. 1 e 2). Com efeito, a percentagem de necrose da cabeça femoral esquerda era superior a 50% do seu volume, com fractura óssea subcondral, achatamento e irregularidade do seu contorno e, ainda, derrame articular. Por sua vez, a cabeça femoral direita não apresentava alterações na sua esfericidade com um volume de necrose <15%, sem derrame e com a cartilagem articular conservada.

A estratégia terapêutica seguida consistiu em deixar evoluir a necrose da cabeça femoral direita e intervir cirurgicamente na anca esquerda, o que aconteceu em 1998. Desta forma, procedeu-se a uma furagem do colo femoral e inseriu-se uma fíbula desmineralizada no túnel ósseo, o mais profundo possível, de modo a atingir o córtex subcondral e, assim, desempenhar uma função de suporte estrutural (Fig. 3). O tempo de intervenção foi de

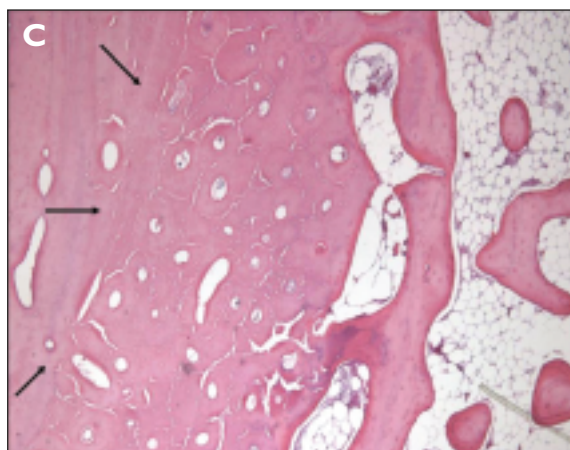


Figura 4. A) Exame radiológico aos 9 anos de evolução: coxartrose grau IV B) Aloenxerto em contacto íntimo com o osso esponjoso C) Exame histológico mostrando a incorporação do aloenxerto.



50 minutos, sem perda sanguínea a valorizar. A doente fez levantar no dia seguinte e usou canadias para apoio na marcha, durante um mês.

O aloenxerto criopreservado da diáfise fibular foi preparado de acordo com as recomendações gerais da “*European Association of Musculo-Skeletal Transplantation*” e com o protocolo do Banco de Tecidos dos Hospitais da Universidade de Coimbra.^{13,14}

Não houve complicações no per e no pós-ope-

ratório, a doente mostrou uma melhoria clínica significativa e retomou a actividade laboral sem restrições, aos 2,5 meses de evolução pós-operatória. Aos 8 anos de recuo apresentava uma pontuação de 16 segundo a tabela de Merle d’Aubigné, isto é, um resultado funcional bom. Todavia, a partir dessa data o resultado clínico e radiológico foi-se degradando progressivamente, sendo necessário, por isso, proceder a nova intervenção cirúrgica em Janeiro de 2007. Desta vez, implantou-se uma prótese total da anca cimentada. A cabeça femoral excisada foi objecto de um estudo anatomopatológico, tendo-se observado uma degenerescência acentuada da cartilagem articular e a incorporação do aloenxerto ósseo (Figuras 4 e 5).

Observada em Setembro de 2008 em regime de consulta externa, aos 63 anos de idade, a paciente encontrava-se muito satisfeita com o resultado da intervenção cirúrgica, sem dor, com uma boa função articular, sem claudicação e marchava sem qualquer tipo de apoio externo (17 pontos segundo a tabela de Merle d’Aubigné).

A anca direita apresentava sinais degenerativos discretos, com dor episódica de tipo mecânico, controlada com medicação analgésica e anti-inflamatória.

Discussão

A eleição da estratégia mais adequada para o tra-



Figura 5. Artroplastia total cimentada da anca esquerda. A anca direita apresentava alterações degenerativas.

tamento cirúrgico da osteonecrose asséptica da cabeça do fémur continua a representar um desafio para o ortopedista, nomeadamente nos doentes jovens. O prognóstico é mais favorável nos estádios iniciais da doença sendo de realçar, por isso, a importância de um diagnóstico precoce. Só a intervenção cirúrgica precoce pode prevenir ou retardar a progressão da doença.^{7,15,16}

A primeira questão a considerar é a definição do estágio radiológico da lesão. Para isso, a classificação de Ficat permanece ainda como referência, apesar da descrição de posteriores classificações, mais elaboradas.^{5,17} Assim, torna-se possível identificar ou não a presença da fratura e/ou colapso do osso subcondral.

Um outro parâmetro a valorar é a quantificação do volume de osso necrosado que é avaliado, de preferência, mediante a RMN. Quando o volume é inferior a 15%, a cabeça femoral restante tem capacidade para assumir a carga mecânica e, daí, não ser necessário tratamento.¹⁸ Prova disso, foi a evolução favorável da necrose da anca direita que não expressa, ainda, sintomatologia clínica relevante que justifique intervenção cirúrgica, apesar dos sinais de degenerescência articular.

Ao invés, se o volume do osso necrosado se situar entre os 15% e os 30%, é recomendado considerar as modalidades cirúrgicas conservadoras. Acima deste último valor a cirurgia artroplástica encontra indicação,^{18,19} assim como nos casos em que exista um envolvimento acetabular e um ângulo de necrose cefálica de Kerboul superior a 200°.^{2,15}

No caso clínico apresentado, a necrose da cabeça femoral esquerda encontrava-se no estágio radiológico Ficat III, com fratura e colapso do osso

subcondral, a percentagem de necrose da cabeça femoral era superior a 50% do seu volume, havia derrame articular e a paciente apresentava 53 anos de idade. Se levássemos em conta este último parâmetro era de aceitar, desde logo, a aplicação de uma artroplastia da anca, uma vez que a cirurgia conservadora da anca está recomendada até aos 50 anos de idade.^{20,21}

Todavia, cada doente é um caso particular. Em primeiro lugar porque apesar do valor clínico da artroplastia da anca, é importante considerá-la como uma operação irreversível (reconstrutiva, mas destruidora), isto é, torna-se impossível regressar à situação clínica anterior se o resultado alcançado não estiver, porventura, à altura das expectativas do paciente ou do cirurgião, devendo ser reservada, sempre que possível, como a última etapa de uma estratégia cirúrgica bem conduzida, em tempo útil. Seja como for, é facto que os novos modelos de próteses articulares e as novas superfícies de fricção (metal-metal, cerâmico-cerâmico, polietileno altamente reticulado) têm vindo a ganhar crescente importância no tratamento da osteonecrose asséptica da cabeça do fémur nos estádios III e IV de Ficat, em relação à cirurgia conservadora.^{2,22-24}

Ao contrário, a furagem-descompressão da cabeça femoral é uma operação conservadora, minimamente invasiva, não cria dificuldades técnicas para a posterior implantação de uma artroplastia, não obstante encontrar a sua melhor indicação nos estádios I e II de Ficat, ou seja, nos estádios de pré-colapso.

A segunda questão prende-se com a etiologia da osteonecrose. Os resultados da cirurgia conservadora são habitualmente insuficientes quando existe antecedentes de doença sistémica do colagénio (LES), de alcoolismo ou do uso de altas doses de corticosteróides, que não era o caso.^{7,20}

Assim, a furagem-descompressão combinada com um aloenxerto fibular desmineralizado mostrou um resultado clínico conseguido. O enxerto preencheu o defeito ósseo, suportou a superfície subcondral, a neovascularização da zona necrosada foi supostamente favorecida, apesar de esta técnica não restaurar a esfericidade da cabeça ou remover o segmento colapsado.

Por seu turno, o estudo histológico da peça operatória mostrou a incorporação do aloenxerto ósseo, que foi introduzido em sítio esponjoso, ortopático e em condições de estabilidade mecânica. A concentração do HCL que usamos (2,4 N na vez

de 0,5-0,6 N, a mais frequentemente utilizada), e bem assim o tempo de desmineralização (1 hora), é suposto concorrerem para a exposição das proteínas morfogenéticas na superfície óssea, o que por si só favorece o processo de osteoindução e, daí, a incorporação do aloenxerto sem interferirem na capacidade estrutural inicial.¹⁴ Para além disso, o processo de preparação assegura o elevado nível da qualidade microbiológica do aloenxerto, matéria que constituiu, desde sempre, a principal missão dos Bancos de Tecidos.

Neste contexto, os aloenxertos maciços de fíbula liofilizados mostraram também ser eficazes no tratamento da osteonecrose da cabeça femoral.²⁵ Por sua vez, os autoenxertos de fíbula desvascularizados mostram poucas vantagens em relação aos aloenxertos. A biologia da incorporação de ambos é bastante semelhante, mau grado os últimos expressarem um tempo de revascularização e incorporação mais longo.¹⁴ Todavia, a iatrogenicidade decorrente da colheita de autoenxertos, na qual se inclui o dano estético, assume actualmente a maior importância.

Independentemente do valor do aloenxerto desmineralizado que usámos no tratamento da osteonecrose da cabeça femoral esquerda, o resultado clínico conseguido com este tipo de cirurgia conservadora, minimamente invasiva e rápida, permitiu adiar durante um período de nove anos a implantação de uma prótese de substituição articular. Por sua vez, o resultado biológico alcançado leva-nos a continuar a recomendar este tipo de aloenxerto ósseo no tratamento complementar de outras situações clínicas, mormente na cirurgia reconstrutiva de perdas ósseas de origem traumática ou ortopédica.

Correspondência para

Fernando Judas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Ortopedia
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail:fernandojudas@gmail.com

Referências

1. Aldridge JM, Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: role of vascularized bone grafts. *Orthop Clin North Am* 2007;38:13-22.
2. Beaulé PE, Amstutz HC. Management of Ficat III and IV osteonecrosis of the hip. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:96-105.
3. Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head: indications and long-term results. *Clin Orthop* 1992;277:111-120.
4. Judas F, Teixeira L, Costa P, Pires A. Cirurgia na artrite idiopática juvenil. Caso clínico. *Medicina Universal: Revista Geriatria, Revista Portuguesa de Reumatologia e Patologia Osteo-articular* 2004;1:20-24.
5. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67:3-9.
6. Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am* 1985;16:635-654.
7. McGroarty BJ, York SC, Iorio R et al. Current practices of AAHKS members in the treatment of adult osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89-6:1194-1204.
8. Fairbank A, Bhatia D, Jinnah R, Hungerford D. Long-term results of core decompression for ischaemic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 1995;77-B:42-49.
9. Koo K, Kim R, Ko GH et al. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg* 1995;77-B:870-74.
10. Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, Hosick WB, Corces A, Bands RE, Hartman KE. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 2001;386:71-78.
11. Buckley P, Gearen P, Petty R. Structural bone-grafting for early atraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A:1357-1364.
12. Merle D' Aubigné, Postel M. Coxarthrose: généralités. In: *Chirurgie du Rhumatisme* tome 2. Masson, 1978: 70-162.
13. Judas F, Teixeira L, Proença A. Coimbra University Hospitals Bone and Tissue Bank: 22 years of experience. *Transplantation Proceedings* 2005; 37:2799-2801.
14. Judas F. Contribuição para o estudo de enxertos ósseos granulados alógenos e de biomateriais. Coimbra 2002; Tese de Doutoramento.
15. Mont MA, Ragland PS, Etienne G. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis using percutaneous multiple small diameter drilling. *Clin Orthop* 2004; 429:131-138.
16. Musso E, Mitchell S, Schink-Ascani M, Basset A. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. *Clin Orthop* 1986;173:159-165.
17. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:34-41.
18. Aaron KK. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with electrical stimulation. *Instruct Course Lect* 1994;43:495-498.
19. López-Duran S, Carsi LB, Gimeno AD. Necrosis avascular idiopática de la cabeza femoral. In *Cirugía ortopédica y traumatología: la cadera*. Editorial Medica Panamericana, 1998:64-85.

20. Nordin JY. Que reste-t-il de la chirurgie non prothétique de la hanche dans les lésions dégénératives et les nécroses? *Officiel Santé* 2006; juin/juillet:49-53.
21. Hernigou Ph. Chirurgie conservatrice de la necrose de la hanche. *Cahiers d'enseignement de la SFCOT* 1999;29-44.
22. Baek SH, Kim SY. Cementless total hip arthroplasty with alumina bearings in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90-A:1314-1320.
23. Beaulé PE, Schmalzried TP, Campbell P, Dorey F, Amstutz HC. Duration of symptoms and outcome of hemiresurfacing for hip osteonecrosis. *Clin Orthop* 2001; 385:104-117.
24. Mont MA, Schmalzried TP. Modern metal-on-metal hip resurfacing: important observations from the first ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90-A:3-11.
25. Delloye Ch, Cornu O. Cortical bone allografting in femoral head necrosis. *Acta Orthop Belg* 1999;65:57-61.

SÍNDROME DE LÖFGREN: A IMPORTÂNCIA DA RADIOGRAFIA TORÁCICA

Catarina Ambrósio,* Armando Malcata**

Resumo

A sarcoidose é uma granulomatose sistémica de etiologia desconhecida que se caracteriza pela formação de granulomas não caseosos em vários órgãos, podendo apresentar-se de forma crónica, subaguda ou aguda. O Síndrome de Löfgren é uma forma aguda de sarcoidose e caracteriza-se pela presença de artrite/artralgias, lesões de eritema nodoso e adenopatias nos hilos pulmonares.

Apresentam-se 3 casos clínicos de artralgias/artrite e eritema nodoso, em indivíduos jovens, cujo diagnóstico acaba por se revelar compatível com Síndrome de Löfgren. Realça-se a importância dos achados na radiografia do tórax para a orientação do diagnóstico, especialmente perante valores séricos da enzima conversora da angiotensina (SACE) normais.

Palavras-chave: Löfgren; Sarcoidose; Eritema Nodoso; Enzima Conversora da Angiotensina; Adenopatia Hilar.

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatosis of unknown origin characterized by a formation of non-caseating granulomas in multiple organs, which can present as a chronic, sub acute or an acute form. Löfgren's syndrome is an acute form of sarcoidosis characterized by the presence of arthritis/arthralgia, erythema nodosum lesions and hilar lymphadenopathy.

The authors present 3 case reports of arthritis/arthralgia and erythema nodosum lesions in 3 young patients in which the diagnosis was Löfgren's syndrome. The radiological findings were es-

sential for the final diagnosis, especially in the presence of a normal value of serum angiotensin-converting enzyme.

Keywords: Löfgren; Sarcoidosis; Erythema Nodosum; Angiotensin-converting Enzyme; Hilar Lymphadenopathy.

Introdução

A sarcoidose é uma doença multissistémica inflamatória caracterizada pela formação de granulomas não caseosos em vários órgãos.¹ Atinge preferencialmente adultos jovens, com uma prevalência superior em indivíduos de raça negra (35,5 por 100.000 habitantes) quando comparada com a prevalência em caucasianos (10,9 por 100.000 habitantes).² A etiopatogenia parece resultar da conjugação de factores genéticos ambientais e imunológicos.^{1,3} Afecta preferencialmente os pulmões, gânglios linfáticos, olhos e pele, em 25% dos casos sob a forma de nódulos subcutâneos, placas, máculas, pápulas e eritema nodoso (a forma de apresentação cutânea mais usual).⁴ As manifestações musculoesqueléticas, sendo raras, incluem geralmente quadros *polimiosite-like*, miopatias crónicas, granulomas microscópicos assintomáticos, dactilite, quistos ósseos e artrite.⁵ Pode apresentar-se de forma crónica, sub-aguda ou aguda (entre 20-50% dos casos). A apresentação aguda assume 2 formas possíveis: o Síndrome de Heerfordt-Waldstrom, com febre, tumefacção parotídea, uveíte anterior e paralisia do nervo facial e o Síndrome de Löfgren, caracterizado pela tríade artralgias/artrite, eritema nodoso e adenopatias hilares.⁶ Geneticamente, o Síndrome de Löfgren encontra-se associado ao HLA B8 e DR3.⁷ Parece apresentar sazonalidade com preferência pelos meses de Primavera e Inverno e caracteriza-se por uma evolução benigna com 90% dos casos autolimitados no 1º ano.⁸

Apresentam-se 3 casos clínicos de artralgias/artrite e eritema nodoso, em indivíduos jovens, com

*Médica do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

**Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

o diagnóstico final de Síndrome de Löfgren. Realça-se a importância dos achados na radiografia do tórax para a orientação do diagnóstico, especialmente perante valores de enzima de conversão da angiotensina (ECA) sérica normais.

Caso clínico 1

Homem, 39 anos, que recorre ao serviço de urgência por artralgias de ritmo inflamatório dos punhos, tibiotársicas e joelhos, simétricas, com 12 dias de evolução, acompanhadas de rigidez matinal de 45 minutos e vários despertares nocturnos. Referia ainda febre (38,5°C), negando outras queixas. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. Ao exame objectivo apresentava-se febril, com lesões cutâneas eritemato-nodulares localizadas nas superfícies extensoras dos antebraços e pernas, dolorosas à palpação e tumefacção das tibiotársicas e punhos (Fig. 1), com dor à palpação e mobilização. O restante exame físico era normal, nomeadamente a orofaringe, auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal. Não apresentava adenopatias palpáveis.

O estudo complementar revelou hemograma com leucograma e plaquetas normais bem como a calcémia, função hepática e renal. Apresentava velocidade de sedimentação (VS) de 102 mm à 1ª hora e proteína C reactiva (PCR) de 15 mg/dl. O restante estudo laboratorial, incluindo serologias, adenosina desaminase (ADA), ECA, título de antitreptolisina O (TASO) e proteinograma electroforético foi normal. Hemoculturas e urocultura estéreis. Intra-dermoreacção (IDR) de 5 mm, feita com 2 unidades de tuberculina. Realizou radiografia do tórax que revelou reforço hilar bilateral (Figura 2), sem alterações parenquimatosas. O cintigrama com gálio 67 mostrou hipercaptação focal mediastínica e hilar, na porção postero-inferior do hemitórax esquerdo e hiperactividade difusa em ambos os campos pulmonares. A tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, sem alterações parenquimatosas, revelou adenopatias mediastínicas e hilares (Figura 3). O estudo histológico destas, após colheita por mediastinoscopia, mostrou granulomas epitelioides confluentes com células gigantes multinucleadas de Langhans, sugestivo de sarcoidose. Durante o internamento foi medicado com naproxeno, 500mg 2 vezes por dia e paracetamol 1g 8/8h associados a repouso com boa resposta clínica e laboratorial, caracterizada pelo desapareci-

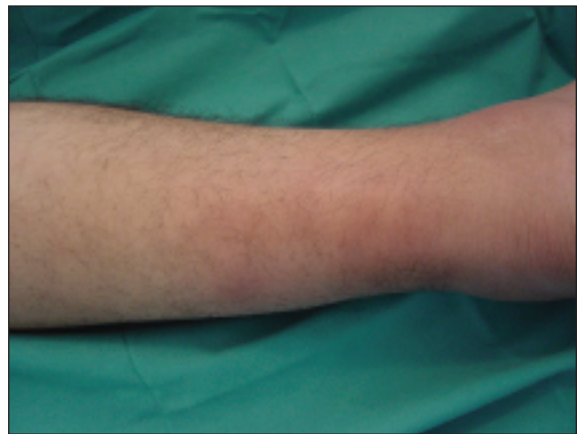


Figura 1: Caso clínico 1: Tumefacção da articulação tibiotársica associada a lesão de eritema nodoso



Figura 2: Caso clínico 1: Radiografia torácica sugerindo discreto reforço hilar

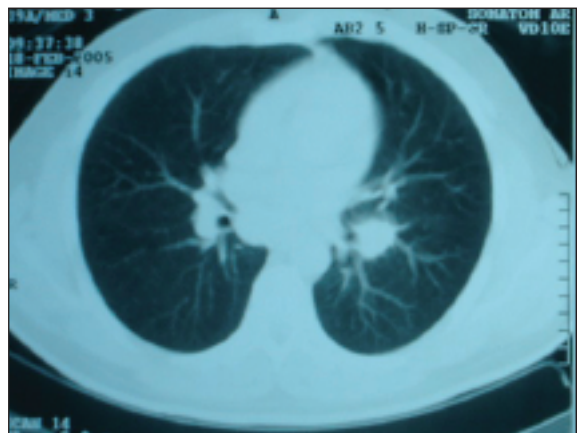


Figura 3: Caso clínico 1: TAC torácica mostrando adenopatias hilares, bilaterais



Figura 4: Caso clínico 2: Radiografia torácica mostrando reforço hilar bilateral

mento das lesões cutâneas, queixas álgicas e tumefacção articular e normalização dos valores da PCR e VS.

Caso clínico 2

Mulher, 30 anos, observada em Consulta de Reumatologia por artralguas de ritmo inflamatório localizadas às articulações tibiotársicas, acompanhadas de lesões cutâneas nodulares, eritematosas e dolorosas nos membros inferiores, com início 10 dias antes. Referia febre não quantificada e negava outras queixas de órgão ou sistema. Negava antecedentes pessoais relevantes e não fazia qualquer medicação regular. Ao exame objectivo apresentava-se: apirética, orofaringe, palpação tiroideia, auscultação cardiopulmonar e abdómen normais, sem adenopatias palpáveis. Apresentava lesões de eritema nodoso na superfície extensora das pernas e tumefacção das tibiotársicas, com dor à palpação e mobilização.

Analiticamente: VS de 79 mm à 1ª hora e PCR 6,7 mg/dl sendo o restante estudo laboratorial, incluindo hemograma com leucograma, plaquetas, função renal e hepática, ADA, ECA, TASO, serologias e proteinograma electroforético normais. Hemoculturas e urocultura estéreis. IDR (realizada com 2 unidades de tuberculina) de 0 mm. Realizou radiografia do tórax que revelou alargamento hilar bilateral (Figura 4) e cintigrama com gálio mostrando hiper captação a nível para-traqueal e hilar, ocular e parotídeo. A TAC torácica confirmou a pre-

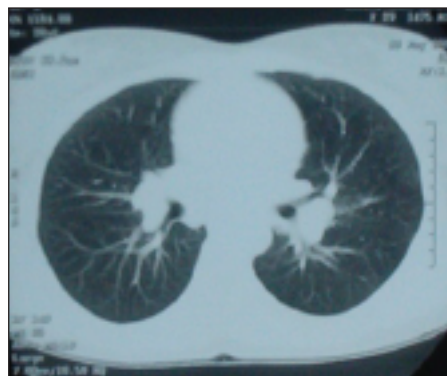


Figura 5: Caso clínico 2: TAC torácica com adenopatias bilaterais

sença de adenopatias mediastínicas e bilaterais (Figura 5), sem alterações parenquimatosas. A doente recusou a mediastinoscopia. Durante o internamento foi medicada com naproxeno 500 mg 2 vezes por dia, prednisolona 15 mg em toma única diária oral e analgésicos com boa resposta clínica e laboratorial.

Caso clínico 3

Homem, 29 anos, com artralguas de ritmo inflamatório localizadas às tibiotársicas bilateralmente, com 20 dias de evolução. Negava febre ou outras queixas nomeadamente oculares, gastrointestinais, genitourinárias, respiratórias ou da orofaringe. Ao exame objectivo apresentava-se apirético, com lesões cutâneas nas pernas, sugestivas de eritema nodoso e tumefacção dolorosa das tibiotársicas (Figura 6). O restante exame físico era normal. Os antecedentes pessoais fisiológicos e patológicos eram irrelevantes bem como os antecedentes familiares. Analiticamente apresentava VS: 41 mm 1ª hora; PCR: 10 mg/dl com o restante estudo laboratorial normal e IDR negativa. Na radiografia do tórax apresentava um alargamento hilar bilateral (Figura 7), TAC torácica mostrando adenopatias mediastínicas e bilaterais. A histologia ganglionar (pós mediastinoscopia) foi sugestiva de sarcoidose.

A conduta terapêutica incluiu repouso e diclofenac 75 mg 2 vezes por dia com boa resposta clínica e laboratorial.

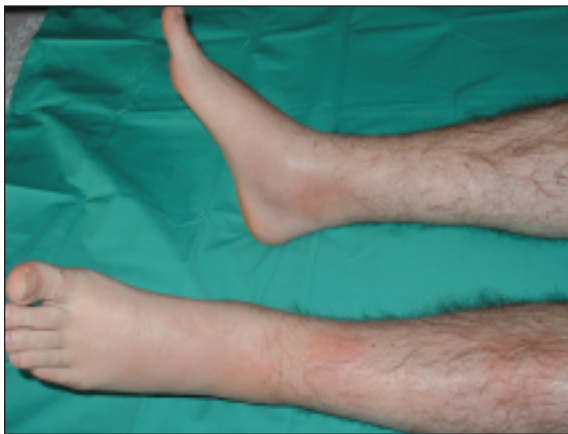


Figura 6: Caso clínico 3: Lesões de eritema nodoso nos membros inferiores



Figura 7: Caso clínico 3: Radiografia torácica com alargamento marcado dos hilos

Discussão

O diagnóstico de sarcoidose permanece pouco específico e assenta em aspectos clínicos, imagiológicos, histológicos e na exclusão de quadros mimetizantes nomeadamente infecções, neoplasias e vasculites.⁹

Clínica e laboratorialmente o Síndrome de Löfgren difere da forma crónica de sarcoidose. A ECA encontra-se geralmente aumentada nos casos de sarcoidose crónica, no entanto o seu valor não difere entre as formas clinicamente estáveis e progressivas. No Síndrome de Löfgren essa elevação é significativamente mais baixa, podendo mesmo ser normal, sendo que o seu valor não é preditivo da actividade da doença, provavelmente devido às variações polimórficas que a ECA pode apresentar.¹⁰ Alguns estudos mostraram ainda que o valor da proteína C reactiva (PCR) se encontra elevado no Síndrome de Löfgren comparativamente à forma crónica e progressiva de sarcoidose, levando à especulação sobre um possível efeito protector da PCR.¹⁰ No que toca à avaliação da função pulmonar, nomeadamente a capacidade vital e difusão alveolo-capilar do dióxido de carbono, verifica-se que os doentes com Síndrome de Löfgren apresentam valores semelhantes aos dos grupos controlo constituídos por indivíduos saudáveis, o que não acontece com a forma crónica de sarcoidose, em que estes parâmetros se encontram claramente diminuídos. Estas diferenças entre grupos não são encontradas no lavado broncoalveolar, em que ambos apresentam aumento da percentagem de

linfócitos, com elevação da razão CD4/CD8.¹⁰

Na sarcoidose, os doentes podem ser classificados de acordo com as alterações encontradas na radiografia do tórax em: Estádio 0 - sem alterações; Estádio 1 - adenopatias hilares/mediastínicas presentes; Estádio 2 - adenopatias hilares/mediastínicas e infiltrados intersticiais difusos; Estádio 3 - infiltrados intersticiais difusos sem adenopatias e Estádio 4, com alterações parenquimatosas avançadas, nomeadamente em «favo de mel».⁹

O recurso a outros exames de imagem, nomeadamente a cintigrafia com gálio 67, pode ser muito útil especialmente para estudo do envolvimento das glândulas lacrimais e salivares («sinal do panda»), podendo ainda servir como guia para a escolha do local da biopsia, de acordo com as áreas de hipercaptação. A tomografia por emissão de positrões (PET) permite uma boa definição das áreas afectadas e, sob a forma de PET-CT (aliada à tomografia computadorizada), pode também ajudar a uma localização precisa das áreas a biopsar. Até ao aparecimento da PET, a TAC torácica era o meio de eleição para o estudo de lesões intratorácicas, no entanto a PET veio a revelar-se mais sensível, especialmente na diferenciação entre lesões malignas e benignas.⁹

A necessidade de um estudo histológico no estágio radiológico 1, na presença de sintomas mínimos e TAC pulmonar sem alterações parenquimatosas, como nos casos clínicos apresentados, não é consensual e depende muito da prevalência local de quadros infecciosos mimetizantes nomeadamente por micobactérias.¹¹ Em países com ele-

vadas ou moderadas taxas de tuberculose parece pois ser mandatário o estudo histológico dos gânglios hilares/mediastínicos.⁹

Apesar das novas abordagens na obtenção de material para estudo histológico, nomeadamente a aspiração transbrônquica por agulha, a mediastinoscopia permanece como método *gold standard* pois, apesar das possíveis morbilidades associadas, é o método que melhor garante a colheita de gânglios.⁹ A pele e nódulos linfáticos superficiais podem também ser locais de colheita histológica. As lesões de eritema nodoso não são bons locais de colheita, já que não apresentam granulomas.

A evolução do Síndrome de Löfgren é geralmente benigna e autolimitada. O tratamento é assim sintomático e recorre ao uso de anti-inflamatórios não esteróides e repouso. Ocasionalmente, podem ser necessários corticóides, com doses iniciais de 15-40 mg oral, com desmame progressivo. Alguns doentes podem apresentar recorrências após a suspensão da corticoterapia exigindo uma terapêutica mais prolongada com doses baixas de corticóide.¹

Correspondência para

Catarina Ambrósio
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto, Coimbra
E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

Referências

1. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropaties. Baillière's Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14:461-476
2. Rybicki BA et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 1997;145:234-241
3. Demirkok SS et al. Analysis of 87 patients with Löfgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis. Respirology 2006;11:456-461
4. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1999;336:1224-1234
5. Matsui K. Sarcoidosis acutely involving the musculoskeletal system. Intern Med 2007;46:1471-1474
6. Tutor-Ureta P et al. Prognostic value of neutrophils and NK cells in bronchoalveolar lavage of sarcoidosis. Cytometry 2006;70:416-422
7. Hedfors E, Lindstrom F. HLA B8/DR3 in sarcoidosis. Tissue Antigens 1983;22:200-203
8. Mana J et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med 1999;107:240-245
9. Luh S et al. Experiences and benefits of positron emitted tomography-computed tomography (PET-CT) combined with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in the diagnosis of stage 1 sarcoidosis. J Zhejiang Univ Sci B 2007;8:410-415
10. Ziegenhagen MW et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. Eur Resp J 2003;21:407-413
11. Pakhale SS. Has mediastinoscopy still a role in suspected stage 1 sarcoidosis? Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006;23:66-69

UM CASO INVULGAR DE DOR GENERALIZADA: PARAMILOIDOSE SIMULANDO FIBROMIALGIA

Cláudia Vaz,* Maura Couto,* Cátia Duarte,* Maria João Salvador,** Luís Inês,*** Armando Malcata****

Resumo

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 52 anos previamente seguida em Consulta de Reumatologia, cumprindo critérios de classificação para Fibromialgia (FM). Cerca de 2 anos após esse diagnóstico, apresentou-se na consulta com queimadura de 2º grau numa mão, consequente a hipostesia térmica. Referia hipostesia distal dos membros superiores e inferiores, incontinência do esfíncter anal e diarreia crónica de agravamento progressivo. O electromiograma mostrou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica, de gravidade moderada. A biopsia de músculo e nervo revelou deposição de substância amilóide. A pesquisa de TTR Met 30 foi positiva, confirmando o diagnóstico de Paramiloidose.

Este é o primeiro caso relatado de Paramiloidose no diagnóstico diferencial da FM.

Palavras-chave: Fibromialgia; Diagnóstico Diferencial; Paramiloidose.

Abstract

The authors report a case of a 52-year old female previously followed at the Outpatient Rheumatology Clinic with the diagnosis of Fibromyalgia (FM). Approximately 2 years after this diagnosis, she presents with a 2nd degree burn in a hand, as a result of thermal hyposthesia. The patient described hyposthesia of the distal upper and lower limbs, incon-

tinence of the anal sphincter and chronic diarrhoea with progressive worsening. The electromiography showed sensory-motor axonal polyneuropathy, chronic, moderate to severe. The muscle and nerve biopsy showed deposition of amyloid substance. The search for TTR Met 30 was positive, confirming the diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy. This is the first reported case of familial amyloidotic polyneuropathy as part of the differential diagnosis of fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia; Differential Diagnosis; Familial Amyloidotic Polyneuropathy.

Introdução

A Dor generalizada crónica é um dos quadros clínicos mais comuns na prática reumatológica. A esmagadora maioria destes casos corresponde ao diagnóstico de Fibromialgia (FM). A atribuição a outras doenças reumáticas e não reumáticas de queixas que na realidade se devem a FM é um dos erros clínicos mais comuns em patologia reumática. Por outro lado, a exclusão de outras patologias em doentes com dor generalizada pode ser um problema clínico complexo.

A FM é uma síndrome clínica que se define por dor músculo-esquelética generalizada evoluindo há pelo menos três meses e dor à pressão de pelo menos 11 de 18 pontos específicos, sem causa orgânica identificável.¹ É comum nas mulheres entre os 30 e os 60 anos.^{2,3} A sua prevalência foi estimada em 2% da população geral, nos países ocidentais^{4,5} e admite-se que cerca de 4% da população feminina adulta padece de FM, considerando que esta afecção é muito mais frequente nas mulheres. Os critérios de classificação propostos por Wolfe *et al* (1990) permitem identificar os doentes com FM com uma sensibilidade de 88,4%, uma especificidade de 81,1% e uma exactidão de 84,9%.¹

Para além das manifestações nucleares que definem a doença, a FM inclui ainda manifestações

*Interna de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

***Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra. Assistente Convidado de Reumatologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior.

****Diretor do Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

acessórias, algumas das quais ocorrem em mais de 75% dos casos: a fadiga crónica, alterações do sono tais como o sono não reparador e rigidez de movimentos de predomínio matinal. Como manifestações associadas, que ocorrem em mais de 25% dos doentes, destacam-se o cólon irritável, o fenómeno de Raynaud, cefaleias, edema subjectivo, parestesias, impotência funcional, alterações psicológicas tais como a ansiedade e sensibilidade exacerbada ao frio ou ao *stress*.

O diagnóstico diferencial pode ser difícil dado que as suas manifestações principais são inespecíficas, subjectivas e outros sintomas menos típicos podem sugerir diagnósticos diversos. A avaliação clínica completa e os exames auxiliares de diagnóstico justificam-se para excluir outras entidades clínicas.^{6,7}

Caso clínico

Uma mulher de 50 anos recorreu a Consulta de Reumatologia por queixas de dor de carácter disestésico e parestesias, envolvendo os membros superiores e inferiores, de forma difusa e de predomínio distal, associada a lombalgia de ritmo mecânico. As queixas tiveram início insidioso, cerca de 2 anos antes e uma evolução crónica e contínua. Referia também insónia e cefaleias de tensão frequentes, anorexia e perda de peso progressiva (cerca de 17% ao longo dos últimos anos). Negou queixas de fadiga crónica, de sono não reparador e de síndrome depressiva. Efectuava as lides domésticas com alguma dificuldade, devido à dor.

Dos antecedentes pessoais, destacava-se internamento recente em Serviço de Neurologia de Hospital Central, para avaliação diagnóstica das queixas descritas. Tinha sido realizado electromiograma, que nos membros superiores apresentou alterações de compressão do nervo mediano a nível do canal cárpico direito, de gravidade ligeira a moderada e ainda anomalias inespecíficas bilaterais sugerindo possível neuropatia sensitiva axonal ou radiculopatia C7. O electromiograma dos membros inferiores apresentou anomalias inespecíficas (sugestivas de neuropatia sensitiva axonal). A TAC lombar revelava discartrose L4/L5 e L5/S1 e prolapso discal com possível compressão L5 direita. A RMN lombar evidenciava discartrose L4/L5 e L5/S1 sem evidência de compressão nervosa. A doente teve alta de Neurologia com exclusão de patologia neurológica, mas sem diagnóstico específico.

fico.

A doente referiu antecedentes de anexectomia unilateral, apendicectomia e dislipidémia. Negou a existência de antecedentes familiares patológicos relevantes. Tinha sido previamente medicada com analgésicos, incluindo tramadol, gabapentina e relaxantes musculares, sem alívio sintomático satisfatório.

A doente apresentava-se normonutrida e sem alterações ao exame objectivo geral. Ao exame reumatológico, referiu dor à pressão em 13 dos 18 pontos dolorosos, sem outras alterações. Ao exame neurológico sumário, apresentou sinal de Tinel positivo ao nível do túnel cárpico e társico bilateralmente, sendo o restante exame normal.

Dos exames complementares realizados, apresentava velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) de 40 mm/h e proteína C reactiva (PCR) de 0,5 mg/dl. Foram normais: o hemograma completo com plaquetas, a bioquímica sérica incluindo cálcio, fósforo e magnésio, creatinafosfoquinase, enzimas hepáticas, o proteinograma electroforético, as hormonas TSH e T4 livre.

Perante a situação clínica, foi estabelecido o diagnóstico de Fibromialgia. Efectuou-se esclarecimento da doente, recomendação de medidas terapêuticas não farmacológicas e medicou-se com amitriptilina, 25 mg à noite. Com estas medidas, obteve-se melhoria satisfatória das queixas dolorosas, que se manteve ao longo de mais de 1 ano.

Contudo, cerca de 2 anos após o diagnóstico inicial, a doente apresenta-se na Consulta de Reumatologia referindo instalação progressiva de diarreia crónica, até cerca de 6 dejectões diárias e enurese, com episódios diurnos e nocturnos. Fora já avaliada em consulta de Gastroenterologia e realizada colonoscopia, sem identificação de patologia orgânica. Referiu também o agravamento das queixas disestésicas e de hipossensibilidade térmica nas mãos, associadas a ocorrência frequente de queimaduras nas mãos ao cozinhar. Apresentou-se na consulta com queimadura do 2º grau do 4º dedo da mão direita. Foi internada no Serviço de Reumatologia para reavaliação diagnóstica.

À avaliação clínica em internamento, o exame objectivo mostrou sequelas de queimadura de 2º grau do 4º dedo da mão direita, com sinais sugestivos de celulite de todo o dedo e dor à pressão dos pontos dolorosos de Fibromialgia, sem outras alterações relevantes. Ao exame neurológico, detectou-se diminuição da sensibilidade álgica distal dos membros superiores e inferiores, sem

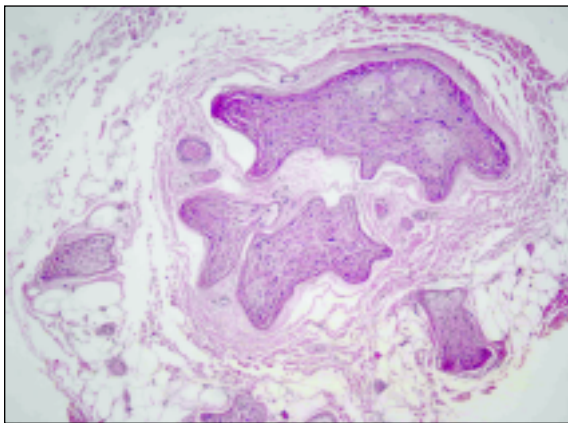


Figura 1. Biopsia de nervo: Secção de nervo com lesões severas de neuropatia axonal crónica. (coloração hematoxilina/ eosina; ampliação de 50x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

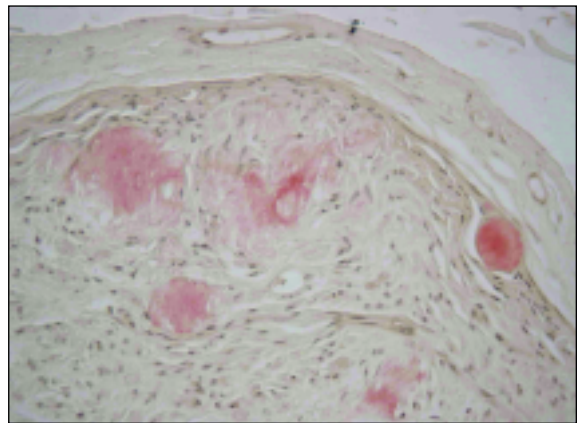


Figura 2. Biopsia de nervo: Secção de nervo com depósitos de substância amilóide. (coloração vermelho Congo; ampliação de 400x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

outras alterações consistentes.

Analicamente, apresentava anemia normocítica normocrômica (Hb: 11,8 g/dl), VS: 44 mm/h, PCR: 0,11 mg/dl. O restante estudo analítico foi normal, incluindo bioquímica sérica completa, hormonas tiroideias, marcadores tumorais e anticorpos antinucleares. A radiografia do tórax e o ECG foram normais.

Realizou electromiograma dos membros inferiores que revelou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica, de gravidade moderada. Foi submetida a biopsia de músculo e nervo peroneal que revelou deposição de substância amilóide (Figuras 1-3). A colonoscopia não revelou alterações. O estudo funcional do esfíncter anal demonstrou hipotonia.

Efectuou-se também RMN da mão direita, que mostrou aspectos compatíveis com celulite e osteíte do 4º dedo. Foi tratada com antibioterapia e.v., com resolução clínica.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de Paramiloidose, pelo que foi efectuada pesquisa serológica de TTR Met 30, que foi positiva, confirmando o diagnóstico.

Só posteriormente a todo este estudo, a doente acabou por se recordar de um primo materno em 2º grau com uma doença semelhante, que veio a confirmar tratar-se de um caso já diagnosticado de Paramiloidose, a aguardar transplante hepático e também com 2 filhas com rastreio positivo para a doença.

A doente foi referenciada à Consulta de Transplante Hepático, tendo sido submetida a cirurgia

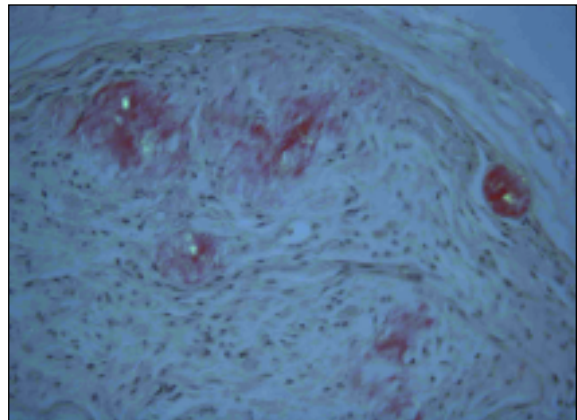


Figura 3. Biopsia de nervo: Secção de nervo com depósitos de substância amilóide. (coloração vermelho Congo com luz polarizada; ampliação de 400x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

cerca de 1 ano após o diagnóstico. A doente faleceu durante o acto operatório. Foi realizado o rastreio de Paramiloidose na família, tendo uma das 2 filhas o teste positivo. Actualmente esta filha encontra-se em seguimento na consulta de Transplante Hepático.

Discussão

A doente apresentava inicialmente um quadro clínico caracterizado por dor de carácter disestésico e parestesias dos membros superiores e inferiores, lombalgia mecânica, insónia, cefaleias, anorexia e

perda de peso, com 2 anos de evolução. Cumpria critérios de Classificação de FM pois a dor verificava-se à esquerda, à direita, acima e abaixo da cintura associada a dor no esqueleto axial e dor à palpação digital em 13 dos 18 pontos. Para além das manifestações nucleares, caracterizadas por dor generalizada e pontos dolorosos sensíveis à pressão, apresentava manifestações acessórias, tais como insónia e cefaleias, que são comuns na FM.

A anorexia e a perda de peso na avaliação inicial não foram muito valorizadas pois a doente encontrava-se normonutrida e sem alterações relevantes ao exame objectivo e analítico. Para além do estudo analítico geral foram excluídas patologias do metabolismo fosfo-cálcico, patologia tiroideia, miopatia com elevação da CPK e Mieloma Múltiplo. Quanto às parestesias dos membros superiores, foi considerado tratar-se de um síndrome do túnel cárpico com manobra de Tinel positiva e Electromiograma comprovativo, tendo sido orientada para a consulta de Ortopedia. Relativamente às parestesias dos membros inferiores, foi valorizada a avaliação em internamento recente em Serviço de Neurologia com exclusão de patologia neurológica.

A dor referida pelos doentes com FM pode assumir carácter diverso, incluindo parestesias. A maioria destes doentes refere parestesias bilaterais quer das extremidades superiores quer das inferiores. Nalguns estudos, as queixas parestésicas na avaliação inicial destes doentes ronda os 84%.⁸ As parestesias podem simular um distúrbio neurológico, incluindo as polineuropatias periféricas (crónicas, agudas, axonais ou desmielinizantes), a doença do neurónio motor, as doenças da junção neuromuscular como a *Myasthenia gravis* e as miopatias inflamatórias. Nestes casos, o electromiograma e a biopsia de nervo ou músculo podem ser necessárias na avaliação destes doentes.

Os sinais de alarme para patologia orgânica neste caso clínico foram valorizados apenas 2 anos após o diagnóstico de Fibromialgia, quando a doente relata episódios de diarreia crónica e queimaduras dos dedos que fizeram suspeitar de envolvimento neurológico. No entanto, já anteriormente existiam sinais de alerta para possível envolvimento orgânico: perda de peso significativa, VS elevada e anomalias no EMG. Após instalação de alterações do trânsito intestinal, a doente foi submetida a colonoscopia não tendo sido identificada patologia entérica orgânica. Ao exame

objectivo no internamento detectou-se diminuição da sensibilidade álgica distal dos membros superiores e inferiores. O electromiograma dos membros inferiores revelou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica de gravidade moderada. De entre as polineuropatias axonais e crónicas, foram consideradas causas metabólicas, causas associadas a doenças como a Insuficiência Renal Crónica, a Diabetes Mellitus, o Hipotireoidismo, o défice de Vitamina B12 e ácido fólico, causas paraneoplásicas e neuropatias imuno-mediadas. A biopsia de músculo e nervo peroneal revelou deposição de substância amilóide, sugerindo neuropatia imuno-mediada do tipo paraproteinémia – a amiloidose. Neste caso, foi colocada a hipótese de Paramiloidose pelo que foi efectuada pesquisa serológica de TTR Met 30, que foi positiva, confirmando o diagnóstico.

A Paramiloidose, Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), Doença dos Pezinhos ou ainda Doença de Corino de Andrade são designações de uma doença descrita pela primeira vez em Portugal, com maior frequência no norte do país. Trata-se de uma patologia neurológica, hereditária de transmissão autossómica dominante que afecta predominantemente o sistema nervoso periférico nas suas componentes motora, sensitiva e autonómica. Habitualmente, a idade de início é entre os 20 e 35 anos, inicia-se nos membros inferiores, afectando a sensibilidade e a capacidade motora, sendo fatal, com evolução em média, entre 7 a 10 anos. É uma doença que resulta da alteração na estrutura de uma proteína – transtirretina (TTR), consequência de uma mutação no seu gene, que está localizado ao nível do cromossoma 18 (18q12.1-q12.2). A TTR mutada forma fibras de amilóide que afectam também o sistema cardiovascular e gastrointestinal, entre outros. A Paramiloidose pode ser diagnosticada precocemente, através de um diagnóstico genético. É possível fazer o rastreio da PAF por análise sanguínea, verificando se o indivíduo é portador ou não da mutação. No que diz respeito à terapêutica, como a TTR é essencialmente fabricada no fígado, local onde também é degradada, o transplante deste órgão tem sido a forma mais usual de atenuar os sintomas durante algum tempo. Não elimina, porém, os danos já existentes nem os que venham a aparecer, visto a TTR ser também sintetizada no plexo coroideu e retina. Actualmente estão a ser desenvolvidas novas terapias, sendo o tratamento com Diflunisal um dos mais prometedores, ainda em

fase experimental,⁹ continuando a ser o transplante de fígado o tratamento de eleição.

Na avaliação diagnóstica diferencial de doentes com hipótese clínica de FM, é fundamental efetuar sistematicamente o despiste clínico de patologia orgânica alternativa ou concomitante. Nessa avaliação, todos os possíveis sinais de alarme devem ser cuidadosamente valorizados, ainda que o diagnóstico de FM pareça evidente. Este caso clínico de desfecho trágico ilustra bem a importância desta regra, dado que a investigação de alguns sinais iniciais poderia ter permitido um diagnóstico mais precoce. A lista de diagnóstico diferencial da FM é extensa e este caso clínico permite aumentá-la. Esta é a primeira descrição de Paramiloidose simulando FM, pelo que os autores alertam para esta possibilidade, a considerar adequadamente noutros casos.

Correspondência para

Cláudia Vaz
Serviço de Reumatologia
Hospitais Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: claudiavaz@gmail.com

Referências

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;3:160-172
2. Figueiredo G et al. Fibromialgia- Prevalência em Clínica Reumatológica (abstract) *Acta Reuma Port* 1992;75
3. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioural treatment of fibromyalgia syndrome: A follow up assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-721
4. Branco JC. Fibromialgia: Modelo humano de dor, fadiga e incapacidade crónicas. Teses de Doutorado. Edição do autor. Lisboa, 1997
5. Wolfe F. When to diagnose fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20: 485-501
6. Hench PK. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:19-29
7. Bennett RM. Confounding features of the fibromyalgia syndrome: A current perspective of differential diagnosis. *J Rheumatol* 1989;16:58-61
8. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427
9. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the Treatment of Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2413-2415
10. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-372.
11. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:721-724
12. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
13. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurological disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988;15:1271-1273
14. Gur A, Oktayoglu P. Central Nervous System Abnormalities in Fibromyalgia Syndrome: New Concepts in Treatment. *Curr Pharma Des* 2008;14:1274-1294
15. Perrot S. Fibromyalgia Syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition? *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:122-127
16. Arias M. Is Fibromyalgia a neurological disease? *Neurologia* 2008;23:593-601
17. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10: 211 Epub 2008 Aug 8
18. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of explanted livers. *Ann Hepatol* 2003;2:171-174
19. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004;84:865-873
20. Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães A, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloid polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am J Pathol* 2001;159:1993-2000
21. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol* 2005;38:142-154
22. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1375-1380
23. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003;16:438-442
24. Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)-methionine-30 variant. *J Clin Invest* 1985;76:2171-2177
25. Saraiva MJ, Alves IL, Costa PP. Simplified method for screening populations at risk for TTR Met 30-associated familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Chem* 1989 Jun;35:1033-1035

ARTROPATIA DE CHARCOT EM DOENTE COM PARAMILOIDOSE FAMILIAR

Cátia Duarte,* Pedro Ruas Serrano,** João Cura Mariano***

VFCM, sexo masculino, 39 anos, referenciado à Consulta de Ortopedia em Junho de 2008 por apresentar tumefacção e deformação progressiva, indolor do tornozelo e pé direitos com 3 meses de evolução. Sem febre ou outros sintomas associados. Sem qualquer factor desencadeante reconhecido, nomeadamente traumatismo.

Antecedentes pessoais de Paramiloidose Familiar (PAF), diagnosticada em 1990, submetido a transplante hepático em 1995.

Ao exame objectivo apresentava edema e deformação do tornozelo e pé direitos, lesões tróficas da pele. Mobilização indolor, instabilidade do retropé em varo com apoio sobre o maleolo externo (Figuras 1 e 2).

A radiografia do pé direito apresentava destruição dos ossos da articulação de Chopart e da calcâneo-astragalina (Figura 3).

Feita imobilização com bota gessada com correcção da posição viciosa, aguardando cirurgia para colocação de cavilha transtalar com utilização de enxerto autólogo e fixação da médio-társica com parafusos (Figura 4).

A artropatia de Charcot, também designada por artropatia neuropática, é uma doença destrutiva progressiva, atingindo o osso e os tecidos moles, envolvendo com maior frequência articulações de carga.

As causas mais frequentes são: diabetes mellitus (a mais frequente), sífilis, lepra, etilismo crónico, lesões medulares,iringomielia, doentes em diálise, embora qualquer patologia que condicione neuropatia sensitiva possa estar associada a artropatia de Charcot.

O mecanismo fisiopatológico permanece ainda desconhecido. De acordo com a teoria neurotrau-

mática, ocorre um traumatismo *major*, o qual é muitas vezes imperceptível pelo doente devido às alterações de sensibilidade apresentadas. Posteriormente ocorrem sucessivos microtraumatismos causados pela deambulação que condicionam uma destruição óssea progressiva.



Figura 1. Tumefacção do tornozelo direito



Figura 2. Tumefacção do tornozelo, retropé em varo.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Interno do Internato Complementar de Ortopedia, Hospitais da Universidade de Coimbra

***Consultor de Ortopedia, Serviço de Ortopedia, Hospitais da Universidade de Coimbra



Figura 3. Destruição dos ossos da articulação de Chopart e calcâneo-astragalina.

As manifestações clínicas podem ser variadas, sendo a deformação e a tumefacção as mais frequentes. A dor está presente em cerca de 75% dos doentes, embora com uma baixa intensidade face à alteração radiológica. É frequente a existência de alterações cutâneas.

O principal exame complementar de diagnóstico é a radiografia que evidencia destruição óssea exuberante, fragmentação das superfícies articulares, fragmentos livres intraarticulares, esclerose subcondral e luxações articulares. O Cintigrama osteoarticular e a Ressonância Magnética podem ser úteis no diagnóstico diferencial com Osteomielite. Os restantes exames complementares podem estar alterados de acordo com a patologia de base associada.



Figura 4. Cavilha transtalar e fixação da médio társica com parafusos.

O tratamento pode ser médico com analgesia, imobilização, uso de ortóteses e fisioterapia. Em alguns casos, o tratamento cirúrgico pode ser necessário.

Correspondência para

Cátia Duarte
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: catiacmduarte@gmail.com
Tel: 963 127 935

SCHWANNOMA DO SACRO EM CANAL LOMBAR ESTREITO – UMA SITUAÇÃO RARA

Paulo Monteiro,* Jorge Garcia,* Maria João Salvador,* Armando Malcata*

Doente do sexo feminino, 70 anos, raça branca, viúva, doméstica, testemunha de Jeová, sem antecedentes relevantes, excepto lombalgia de ritmo mecânico desde há 12 anos, com agravamento progressivo no último ano, condicionando cada vez maior incapacidade e limitação funcional. Descrevia irradiação bilateral às regiões nadegueiras, de novo, e no último mês o quadro tinha-se agravado com sensação de «falta de força nas pernas». Referia também parestesias difusas de ambos os membros inferiores e uma marcha possível apenas durante 5 minutos consecutivos. Tinha obstipação crónica de agravamento recente e dificuldade em iniciar a micção.

Apresentava bom estado geral, apirexia, pressão arterial de 150/90 mm Hg, auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal sem alterações, sem adenomegalias, tiróide não palpável, palpação mamária normal. Sem artrite ou tendinopatias e com limitação da mobilidade da coluna lombar em todas as direcções. Ao exame neurológico apresentava marcha possível apenas com apoio, paraparésia assimétrica distal mais marcada à direita (grau 3+



Figura 1. Radiografia da coluna evidenciando alterações degenerativas e espondilolistesis de L4.

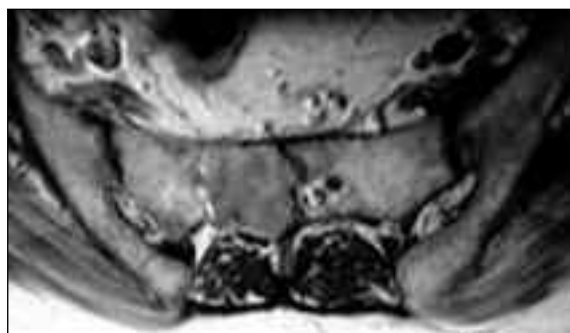
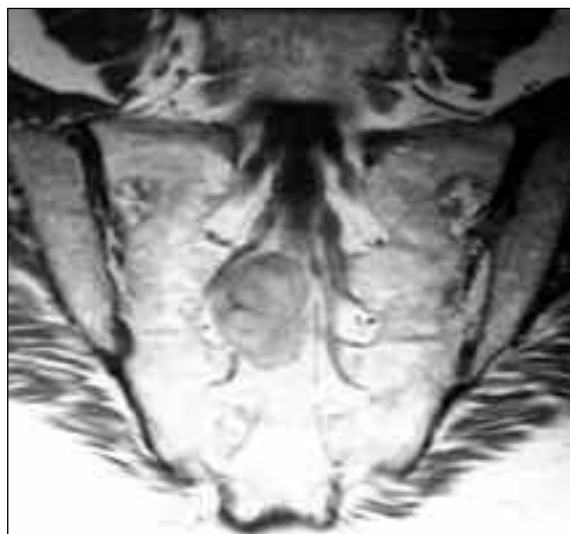


Figura 2. RM, planos coronal e axial, mostrando formação tumoral sagrada lateralizada à direita com compromisso das estruturas radiculares direitas. No plano axial é visível a raiz S2 esquerda livre.

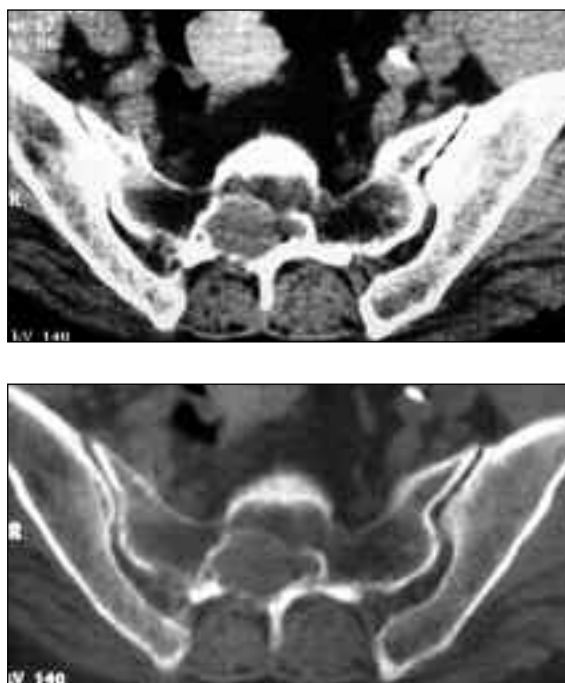
*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



Figura 3. RM, T1 e T2, plano sagital: Formação tumoral com procidência no canal raquidiano com 3x2 cm com hipossinal homogêneo em T1 e hipossinal heterogêneo em T2. Alterações degenerativas do segmento lombar com diminuição da altura dos discos intervertebrais e perda do seu teor hídrico e protusões discais de L1 a L5 deformando a face ventral do saco dural sendo a de maior dimensão em L4-L5 com extensão foraminal bilateral a que se associa hipertrofia artrósica das estruturas posteriores com acentuado estreitamento do canal a este nível. Espondilolistesis grau I/IV de L4.

à esquerda e grau 3 à direita), reflexos miotáticos presentes e simétricos nos membros superiores, hiporreflexia patelar e aquiliana bilateral, reflexos cutâneo-plantares em flexão bilateralmente e hipostesia álgica nos territórios de S2 e S3 bilateralmente.

O estudo analítico com hemograma, bioquímica e sumária de urina estava normal, VS 5 mm/1ª hora, PCR 0,05 mg/dl, radiografia do tórax, mamografia, ecografia abdominopélvica sem alterações e marcadores tumorais negativos. Na radiografia da coluna lombar eram patentes alterações degenerativas e espondilolistesis de L4 (Figura 1). O electromiograma dos membros inferiores traduziu lesão radicular lombo-sagrada, multissegmentar, crónica, bilateral e grave. A ressonância magnética (RM) evidenciou formação tumoral sagrada ao nível de S2-S3 (Figura 2) e estreitamento acentuado do canal vertebral (Figura 3). A tomo-



Figuras 4. TC da coluna lombar (janelas de tecidos moles e óssea) evidenciando formação expansiva centrada no canal sagrado em S2 e S3 e no fórcame sagrado S2-S3 direito, medindo 3,3 x 1,8 cm de maiores diâmetros, isodensa com os planos musculares, a condicionar desmineralização e moldagem óssea adjacente.

grafia computadorizada (TC) confirmou formação expansiva no canal sagrado (S2-S3) e no fórcame sagrado S2-S3 direito (Figura 4). Foi realizada biópsia da lesão com diagnóstico histopatológico de schwannoma benigno.

Segundo opinião dos neurocirurgiões, dada a localização do tumor e a dificuldade de abordagem com o consequente risco cirúrgico, a doente não tinha indicação operatória. No entanto, havia indicação para cirurgia do canal lombar estreito, admitindo-se poder ser esta afecção, em parte, responsável pelo quadro álgico. A doente recusou cirurgia alegando convicções religiosas e manteve terapêutica com analgesia e fisioterapia.

O schwannoma é um tumor benigno com origem na bainha dos nervos. Schwannomas da coluna são afecções raras e a localização ao sacro surge apenas em 1 a 5% destes. Por seu lado, dos tumores que afectam o sacro, o schwannoma é dos mais raros e o atraso no diagnóstico é justificado pelo seu crescimento lento e sintomatologia inicial inespecífica. Nas localizações inferiores, o atingimento das raízes sagradas pode justificar altera-

ções esfinterianas, disfunção sexual ou dor; em localizações superiores pode provocar perda da força muscular dos gémeos por compressão da raiz de S1. O tratamento passa por abordagem cirúrgica com excisão do tumor.

A estenose do canal vertebral lombar é uma afecção degenerativa que se manifesta habitualmente na 7ª década de vida. As manifestações clínicas mais frequentes são lombalgia, dor irradiada aos membros inferiores, e redução do perímetro de marcha por claudicação. O tratamento cirúrgico está indicado nas situações renitentes a terapêutica conservadora e nas situações mais graves.

A doente em causa apresentava um tumor do sacro – schwannoma, já de si raro, associado a um canal lombar estreito, condicionando um quadro clínico em que a justificação dos sinais e sintomas é difícil de atribuir a uma ou outra situação, não havendo certezas acerca da causa mais directa do quadro.

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
Telef: 239400400
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

DIÁSTASE CONGÊNITA DA SÍNFISE PÚBLICA

Cláudia Vaz,* Maria João Salvador,* Armando Malcata*

Os autores descrevem o caso de uma doente do sexo feminino de 52 anos que referia poliartralgias mecânicas com cerca de 1 ano e meio de evolução envolvendo a coluna cervical, lombar, ancas e joelhos, associada a uma rigidez matinal de 15 minutos. Antecedentes de ptose vesical e uterina, tendo efectuado exenteração pélvica anterior – cistectomia com ureteroileostomia e histerectomia total com anexectomia bilateral.

Ao exame objectivo apresentava ureteroileostomia cutânea e cicatriz mediana infraumbilical.

À avaliação reumatológica concluiu-se pelos diagnósticos de espondilartrose, coxartrose, gonartrose, grande trocanterite e tendinite da pata de ganso bilaterais.

A radiografia da bacia mostrou a existência de uma marcada diástase da sínfise púbica.

Os autores apresentam a imagem radiográfica de diástase da sínfise púbica (Figura 1), malformação congénita rara que resulta de um defeito embrio-

nário de encerramento da porção inferior da parede abdominal, com anomalias ósseas e viscerais pélvicas resultantes.

A extrofia vesical é uma anomalia rara, ocorrendo entre cerca de 20.000 a 40.000 nascimentos, numa relação de 1,5 a 2,3 entre o sexo masculino e feminino. O risco destas anomalias ocorrerem mais de uma vez na mesma família é de 1%.¹

Correspondência para

Cláudia Vaz
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto – 3000-075 Coimbra
E-mail: claudiavaz@gmail.com

Referências

1. Jen H, Tracey K, Meewan A. Bone scan appearance of diastasis pubis in association with congenital extrophy of the bladder. Clin Nucl Med 1992;17:47



Figura 1. Diástase congénita da sínfise púbica

* Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

A COINCIDENCE OF FMF AND VITILIGO. A CASE REPORT

Meltem Alkan Melikoglu,^{**} Mehmet Melikoglu^{***}

Dear Editor,

Familial Mediterranean Fever (FMF), the best known of the recurrent hereditary autoinflammatory diseases, is characterized by typical clinical signs one of which could be cutaneous manifestations. As one of the most commonly seen pigmented disorders, vitiligo appears to have strong supports for an autoimmune origin.

A 24 year-old woman suffering since childhood from attacks of ankle arthritis accompanied by fever and abdominal pain was referred to our department. She was diagnosed as FMF due to these typical symptoms. In the physical examination, in addition to ankle arthritis signs, there were also depigmented lesions in the form of generalized vitiligo which progressively appeared for 10 years. Because vitiligo is perhaps the most common pigmentary disorder and FMF predominantly affects our population, these two distinct entities can be present coincidentally in our patient. However, it has been reported that aside from its classic symptoms, cutaneous manifestations with a wide range of polymorphism can be seen approximately in one thirds of the cases with FMF.¹

FMF is an autosomal recessive autoinflammatory disorder, which is the most prevalent periodic fever syndrome, affecting more than 10,000 patients worldwide. It predominantly affects people from the Mediterranean basin, including Sephardic Jews, Arabs, Turks, and Armenians.² This condition is characterized by short attacks of serositis (peritonitis, pleuritis, or arthritis) and fever and in most cases and the first episodes appear before the age of 20 years.³ There are no specific diagnostic laboratory tests for FMF, although genetical analysis may be helpful for such a patient. Its gene, MEFV, is located on chromosome 16 and has autosomal

recessive transmission, with incomplete penetrance. It codes for a protein called pyrin or marennosin, which is probably involved in the inflammatory process.³ The FMF diagnosis is usually made on clinical grounds only, when recurrent attacks of abdominal pain, fever, and arthritis are observed in a patient with an appropriate ethnic background and family history. The abdomen is the classic site of FMF and acute abdominal flares masquerade as abdominal emergencies. Musculoskeletal involvement is revealed by episodes of arthritis (more often mono- than oligoarthritis) and muscle pain. Chest pain due to unilateral pleuritis is reported in 30 percent of the patients, whereas pericarditis occurs in less than 1 percent.²

Besides these clinical signs, cutaneous involvement occurs in 7 to 46% of cases and mainly consists in erysipela-like erythema.⁴ These lesions characterized by tender erythematous plaques on the shins or feet have been considered to be a specific clinical finding for the disease. Histological examination of these findings have been found to be in accordance with those in the peritoneum of patients with FMF and it has been also suggested that erysipela-like erythema belongs to the spectrum of neutrophilic dermatoses and supports a pathogenesis that involves abnormal inhibition of the inflammatory cascade.⁵ There are also some studies reporting FMF patients who developed several cutaneous lesions other than erysipela-like skin lesions. In a previous study, a high rate of cutaneous manifestations (47% of 91 patients) were observed in patients with FMF and erythema, oedema and recurrent oral ulcers were reported as the most frequent findings.⁶ Also in another six-year observation study, it has been indicated that 43% of 46 children with FMF developed cutaneous manifestations most of them were erysipela-like erythema; the other cutaneous manifestations included episodes of non-specific purpuric rash, Henoch-Schönlein purpura, diffuse erythema of the face and/or trunk, angioneurotic oedema, diffuse erythema of the palms, Raynaud's phenomenon and

*Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty, Akdeniz University, Antalya, Turkey

**Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

***Department of Dermatology, Medical Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

a subcutaneous nodule. Also it has been concluded that the high incidence of these manifestations and their response to colchicine strongly suggested that skin involvement is an integral part FMF.⁷ In patients with FMF, some unusual cutaneous lesions of FMF such as pseudo-erysipela, Sweet's syndrome-like lesions, long lasting panniculitis, persistent and lichenified erysipela-like plaque⁴ and severe recurrent pyoderma⁸ were also reported. Similar to our case, progressively appeared vitiligo over years in a patient with FMF was also indicated in a case presentation.¹ These reports illustrate the polymorphism of cutaneous manifestations of FMF.

On the other hand, vitiligo, as one of the most common pigmentary disorder, involves complex interactions of several factors that ultimately contribute to melanocyte destruction, resulting in the characteristic depigmented lesions. It has been considered that generalized vitiligo appears to be an autoimmune disease of multifactorial origin that results from a combination of multiple inherited genetic risk factors and environmental stimuli.⁹ Studies on generalized vitiligo have led to the recognition that vitiligo is part of a broader, genetically-determined, autoimmune/autoinflammatory diathesis. Vitiligo has been found to be associated with some disorders including autoimmune thyroid disease, pernicious anemia, Addison's disease, and lupus; these same disorders occur at increased frequency in patients' first-degree relatives. Affected members of the vitiligo families have been shown having elevated frequencies of autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, adult-onset insulin-dependent diabetes mellitus, pernicious anemia, and Addison's disease.¹⁰ Several candidate genes and genetic linkages have been identified that could mediate susceptibility to both generalized vitiligo and to a specific group of other autoimmune/autoinflammatory disorders with which vitiligo is epidemiologically associated and additional genes may mediate susceptibility to vitiligo itself.⁹

The case we have presented has demonstrated a possible coincidence of FMF and vitiligo. These observations might contribute to illustrate the polymorphism of cutaneous manifestations in FMF, and FMF might be involved in autoimmune/autoinflammatory disorders that could be associated with vitiligo. Further documentations of these kind of observations of possible coincidences are needed to yield results that shed light on bio-

logical pathways of cutaneous as well as systemic inflammation.

Correspondence to

Meltem Alkan Melikoglu,
Physical Medicine and Rehabilitation
Medical Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey
Tel: +90 442 2361212/ 7076
Fax: +90 442 2332968
E-mail: mamelikoglu@gmail.com

References

1. Devaux J, Belaube P, Garcin G et al. Cutaneous manifestations of mediterranean periodic disease. Concerning an observation. Review of the literature. *Sem Hop* 1980;56:2041-2044.
2. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-1757.
3. Vinceneux P, Pouchot J. Familial Mediterranean fever, clinical and laboratory findings. *Presse Medicale* 2005;34:938-946
4. Bafounta ML, Doumat-Batch F, Vasseur E et al. Unusual cutaneous lesions of familial Mediterranean fever *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:183-186
5. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:791-795
6. Paut IK, Dubuc M, Sportouch J et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous features. *Rheumatology* 2000;39:1275-1279.
7. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z et al. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med* 1990;75:607-16.
8. Lugassy G, Ronnen M. Severe Pyoderma Associated with Familial Mediterranean Fever - Favorable Response To Colchicine In 3 Patients. *Am J Med Sci* 1992;304:29-31
9. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2007;20:271-278.
10. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005;18:300-305

■ **3rd Latin American Congress on Autoimmunity**

Local e Data: Buenos Aires, Argentina, 30 de Julho a 1 de Agosto de 2009

■ **OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International**

Local e Data: Canadá, Montreal, 10-13 de Setembro de 2009

■ **4th Asian Congress on Autoimmunity**

Local e Data: Singapura, 11-13 de Setembro de 2009

■ **ASBMR 31st Annual Meeting**

Local e Data: Denver, Estados Unidos, 11-15 de Setembro de 2009

■ **II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários**

Local e Data: Algarve, Portugal, 24-26 de Setembro de 2009

■ **10th International Symposium on Sjogren's Syndrome**

Local e Data: Brest, França, 1-3 de Outubro de 2009

■ **4th European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases**

Local e Data: Cascais, Portugal, 18-20 Novembro de 2009

Data limite para envio de resumos: 1 de Setembro de 2009

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em N Engl J Med 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: helenacanhao@netcabo.pt.

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

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

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

Página 3 e seguintes

Artigos originais: O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.

Caso clínico: os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

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

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

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

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

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

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

– *Documento electrónico*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Acedido em 25 Janeiro de 2008

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

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

Tabelas: As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF.

Editoriais: Os editoriais serão solicitados por convite do Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos

editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

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

Imagens em reumatologia: Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

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

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

Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:

Enviar este documento com o manuscrito para:
helenacanhao@netcabo.pt

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

Acta Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2008 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest.

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

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

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

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to:
helenacanhao@netcabo.pt

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

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

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

Page 2

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

Abstract in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 350 words for original articles and 180 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.

Case report: Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.

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

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

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

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– Journal article

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Article published Online (insert DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

– *Online document*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

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

The number of tables should be limited as described above.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles

published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

Images in Rheumatology: Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

Cover Letter draft:

Send with manuscript to The Editor: helenacanhao@netcabo.pt

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref ARP_____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____