



# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

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

Vol 33 • Nº 3  
Julho/Setembro 2008

*Medfarma*  
edições

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

---

## CONSELHO EDITORIAL

---

### Editor Chefe (Chief Editor)

Maria José Parreira Santos

### Editores Associados (Associated Editors)

|                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| António Albino Teixeira | José António Pereira da Silva |
| Elizabeth Benito-Garcia | José Carlos Romeu             |
| Helena Canhão           | Maria José Leandro            |
| Luís Graça              | Paulo Nicola                  |
| João Eurico Fonseca     | Teresa Carvalho               |

---

## CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

---

|                                     |                                   |                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Alfonse Masi (E.U.A.)               | Ian Chikanza (Reino Unido)        | Maurizio Cutolo (Itália)      |
| Anisur Rahman (Reino Unido)         | Jaime C. Branco (Portugal)        | Maxime Dougados (França)      |
| António Lopes Vaz (Portugal)        | Jan Dequeker (Bélgica)            | Michel Revel (França)         |
| Auli Toivanen (Finlândia)           | Johannes Bijlsma (Holanda)        | Patricia Woo (Reino Unido)    |
| Dafna Gladman (Canada)              | JCW Edwards (Reino Unido)         | Piet van Riel (Holanda)       |
| David Isenberg (Reino Unido)        | Joachim Kalden (Alemanha)         | Rainer H. Straub (Alemanha)   |
| Eliseo Pascual (Espanha)            | John Isaacs (Reino Unido)         | Ralph Schumacher (E.U.A.)     |
| Emilia Sato (Brasil)                | Joseph Smolen (Áustria)           | Raashid Luqmani (Reino Unido) |
| Francisco Airtton da Rocha (Brasil) | Juan Gómez-Reino (Espanha)        | Steffen Gay (Suíça)           |
| Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)  | Loreto Carmona (Espanha)          | Tim Spector (Reino Unido)     |
| Gerd Burmester (Alemanha)           | Marcos Bosi Ferraz (Brasil)       | Tore Kvien (Noruega)          |
| Graciela Alarcon (E.U.A.)           | Maria Odete Hilário (Brasil)      | Yehuda Shoenfeld (Israel)     |
| Hasan Yazici (Turquia)              | Mário Viana de Queiroz (Portugal) | Yrjö Konttinen (Finlândia)    |

---

## EDITOR TÉCNICO

---

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 2007-2008**

---

---

**DIRECÇÃO**

---

|                            |                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Presidente</b>          | Dr. Augusto Faustino                         |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Dr. José Carlos Romeu                        |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Prof. Dr. João Eurico Fonseca                |
| <b>Sec. Geral</b>          | Dr. Luís Maurício Santos                     |
| <b>Sec. Geral Adjunto</b>  | Dr. <sup>a</sup> Maria José Santos           |
| <b>Tesoureiro</b>          | Dr. <sup>a</sup> Helena Canhão               |
| <b>Vogal Região Norte</b>  | Dr. Armando Filipe Brandão                   |
| <b>Vogal Região Centro</b> | Dr. <sup>a</sup> Anabela Barcelos Figueiredo |
| <b>Vogal Região Sul</b>    | Dr. <sup>a</sup> Ana Assunção Teixeira       |
| <b>Vogal Ilhas</b>         | Dr. Herberto Jesus                           |

---

**MESA DA ASSEMBLEIA GERAL**

---

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. Domingos Araújo                        |
| <b>Secretário</b> | Dr. <sup>a</sup> Paula Valente de Oliveira |
| <b>Vogal</b>      | Dr. <sup>a</sup> Ana Cristina Cordeiro     |

---

**CONSELHO FISCAL**

---

|                   |                                         |
|-------------------|-----------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. Armando Malcata                     |
| <b>Relator</b>    | Dr. <sup>a</sup> Cláudia Margarida Cruz |
| <b>Vogal</b>      | Dr. <sup>a</sup> Cândida Almeida Silva  |

---

**PRESIDENTE ELEITO**

---

Dr. Rui André Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- To do or not to do a DEXA scan, that is the question** 261  
**«Dexar» ou não «dexar»? – Eis a Questão**  
JC Romeu

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- CTLA4Ig and the therapeutic potential of T cell co-stimulation blockade** 267  
**CTLA4Ig e o potencial terapêutico do bloqueio da co-estimulação das células T**  
Luis Graca

- Reactive arthritis in HIV-infected patients: immunopathogenic aspects** 279  
**Artrite reactiva em pacientes infectados pelo HIV: aspectos imunopatogênicos**  
Licia Mota, Jamille Carneiro, Rodrigo Corrêa Lima, Leopoldo Santos Neto, Francisco Corrêa Lima

- Juvenile Scleroderma** 289  
**Esclerodermia Juvenil**  
Patrícia Mâcedo, Samuel Shinjo, Cláudia Goldenstein-Schainberg

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Apoptosis and cell proliferation: the paradox of salivary glands in Sjögren's disease** 299  
**Apoptose e proliferação celular: o paradoxo das glândulas salivares na doença de Sjögren**  
Rafael Herrera-Esparza, JuanJosé Bollain-y-Goytia, Claudia Ruvalcaba, MaGuadalupe Ruvalcaba, Deyanira Pacheco-Tovar, Esperanza Avalos-Díaz

- Male ageing and bone mineral density in a sample of Portuguese men** 306  
**Envelhecimento e densidade mineral óssea numa amostra de homens Portugueses**  
Raquel Lucas, Cláudia Silva, Lúcia Costa, Domingos Araújo, Henrique Barros

- Performance of decision algorithms for the identification of low bone mineral density in Portuguese postmenopausal women** 314  
**Desempenho de algoritmos de avaliação do risco osteoporótico em mulheres pós-menopáusicas portuguesas**  
Pedro Machado, JAP da Silva

SUMÁRIO / CONTENTS

- 
- Health-related quality of life in patients with Rheumatoid Arthritis** 331  
**Qualidade de vida em doentes com Artrite Reumatóide**  
*Lara N Ferreira, Pedro L Ferreira, Rita R Baleiro*
- 

- Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire** 345  
**Dor na fibromialgia e poder de discriminação dos instrumentos: Escala Visual Analógica, Dolorimetria e Questionário McGill de dor**  
*Amélia P Marques, Ana Assumpção, Luciana A Matsutani, Carlos AB Pereira, Lais Lage*
- 

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- 
- Familiar chondrocalcinosis: a story for two brothers** 352  
**Condrocálcase familiar: uma história para dois irmãos**  
*C Ambrósio, J Garcia, MJ Salvador, A Malcata*
- 

- Acromegalic Arthropathy of the Hip: a case report** 357  
**Artropatia Acromegálica da Anca: caso clínico**  
*Meltem Melikoglu, Ilhan Sezer, Hilal Kocabas, Ali Akdag, Nilufer Balci*
- 

- Histoplasmosis Mimicking Tuberculosis Spondylodiscitis in a Patient with Rheumatoid Arthritis** 360  
**Histoplasma Capsulatum Simulando Espondilodiscite Tuberculose em Doente com Artrite Reumatóide**  
*Simora Morais, Mayara Mafra, Elisângela Canterle, Livia Lima, Sandra Ribeiro*
- 

- Vitiligo in a Patient with Pachydermoperiostosis: A Fortuitous Association?** 364  
**Vitiligo em Paciente com Paquidermoperiostose: Uma Associação Fortuita?**  
*Danilo Silva, Fernando Anunciação, Luciano L Carvalho, José S Budaruiche*
- 

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

- 
- Osteomielite da tíbia** 368  
**Osteomyelitis of the tibia**  
*Ana Dantas, Pedro Santos-Sousa, Fernanda Rêgo, Schaller Dias, José Ducla-Soares*
-

---

SUMÁRIO / CONTENTS

---

- 
- Sacroileitis and acne conglobata: SAPHO syndrome** 370  
**Sacroileíte e acne conglobata: uma forma de SAPHO**  
*Mónica Bogas, Maria Carmo Afonso, Domingos Araújo*

---

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

---

- Mézières' method or the revolution in orthopedic gymnastic** 372  
**O método Mézières ou a revolução na ginástica ortopédica**  
*Luís Coelho*

- 
- Infliximab use during pregnancy revisited** 374  
**A utilização de Infliximab durante a gravidez revisitada**  
*Ay?en Akinci, Levent Özçakar*

---

AGENDA 356

---

---

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 377

---

## «DEXAR»\* OU NÃO «DEXAR»\*? — EIS A QUESTÃO

José Carlos Romeu\*

Na definição de osteoporose, a baixa massa óssea e as alterações da microestrutura óssea constituem os factores de fragilidade óssea que levam a um risco aumentado de fractura.<sup>1,2</sup> Destes dois determinantes da menor resistência mecânica do tecido ósseo subjacente ao conceito de osteoporose, a baixa massa óssea é facilmente quantificável na prática clínica pela determinação da densidade mineral óssea (DMO) utilizando a densitometria óssea. Já as alterações qualitativas do osso constituem, de momento, algo que, na mesma prática clínica, apenas pode ser inferido após a ocorrência da fractura de fragilidade, isto é, só após o acontecimento que se pretende evitar. Acresce que está bem estabelecida uma correlação entre a DMO e o risco de fractura osteoporótica, que, embora dependendo do local de medição da DMO e do local de fractura, generaliza que esse risco duplica com cada desvio-padrão de DMO abaixo da média para a idade.<sup>3</sup> A correlação entre DMO e risco de fractura está subjacente à classificação operacional de osteoporose da OMS,<sup>4</sup> que define osteoporose por uma DMO correspondente a um *score T*  $\leq -2,5$ , classificando-a como estabelecida ou grave na presença de uma fractura de fragilidade prévia. Registe-se que este limiar «diagnóstico» de *score T*  $\leq -2,5$ , quando determinado pela medição da DMO a nível do fémur proximal, permite classificar como osteoporóticas cerca de 16% das mulheres pós-menopáusicas, um número sobreponível ao risco de fractura da anca «para o resto da vida» na mulher de 50 anos.

A importância da DMO no risco de fractura osteoporótica, a generalizada acessibilidade à densitometria óssea e a «facilidade» em «diagnosticar» (ou «excluir») osteoporose de acordo com o resultado desta última poderão levar, por um lado, a uma sobre-utilização desta técnica e, por outro, a uma não adequada valorização dos seus resultados.

Como exame complementar da clínica, a decisão de medir a DMO deve ter em consideração as seguintes questões:

- qual a sua capacidade de, com o resultado da medição da DMO, distinguir os indivíduos com risco de fractura daqueles sem esse risco e, consequentemente,
- qual a contribuição dessa medição na decisão clínica (em última análise, tratar ou não tratar)?

Estas questões, no que se refere à relação entre a DMO e o risco de fractura, são ainda mais pertinentes dado o risco de fractura aumentar de uma forma linear com a diminuição da DMO, não havendo um *cut-off* de DMO que separe distintamente quem com risco de fractura daqueles sem esse risco, e pelo facto de, porque também em maior número absoluto, a maioria das fracturas osteoporóticas ocorrerem em indivíduos classificados pela sua DMO como não osteoporóticos (*score T*  $> -2,5$ ).<sup>5-7</sup>

A idade, a magreza, a existência de fractura de fragilidade prévia, uma história familiar de fractura osteoporótica, doenças e ou terapêuticas associadas a alterações do metabolismo ósseo, o tabagismo e o consumo exagerado de álcool, para além de se associarem a diminuição da DMO, constituem factores de risco para fractura osteoporótica independentes da DMO.<sup>8</sup> Simulando a probabilidade de fractura osteoporótica a 10 anos em mulher caucasica originária de Espanha (geograficamente, pelo que provavelmente também em termos epidemiológicos, próxima da mulher portuguesa), com um índice de massa corporal normal (24Kg/m<sup>2</sup>) e exclusivamente em função da idade e da DMO medida no colo do fémur, essa probabilidade de fractura na mulher de 50 anos de idade será de 1,3% se com um *score T* de -0,5, de 1,5% se com um *score T* de -1, de 2,7% se com um *score T* de -2,5 ou de 3,7% se com um *score T* de -3; já numa mulher de 65 anos, essa probabilidade será de 2,7% (*score T* = -0,5), de 3,0% (*score T* = -1), de 5,5% (*score T* = -2,5) ou de 7,3% (*score T* = -3); e se com 80 anos, a mesma será de 6,2% (*score T* = -0,5), de 7,3% (*score T* = -1), de 13% (*score T* = -2,5) ou de 17% (*score T* =

\* verbo transitivo; Medir a densidade mineral óssea por Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia.  
Editor associado da Acta Reumatológica Portuguesa.  
Hospital de Santa Maria, Lisboa.

-3).<sup>9</sup> Ou seja, na ausência de outros factores de risco independentes, a probabilidade de fractura osteoporótica a 10 anos na octogenária com DMO normal ( $scoreT \geq -1$ ) poderá ser inequivocamente superior a essa probabilidade na mulher de 50 anos osteoporótica, assim como sobreponível, se não também superior, à mesma na mulher de 65 anos osteoporótica. Da mesma forma, a probabilidade de fractura numa mulher de 65 anos com DMO normal poderá também ser sobreponível a essa probabilidade numa mulher de 50 anos classificada como osteoporótica.

Esta importância da idade, a par de outros factores de risco clínicos igualmente relevantes não considerados nestes exemplos, como determinante do risco de fractura, não coloca contudo, a determinação da DMO fora da avaliação do risco de fractura osteoporótica. De acordo com a simulação anterior, em que se utilizam os valores de DMO correspondentes aos limites da classificação da DMO em «normal» ( $scoreT$  de -1), em «osteoporótica» ( $scoreT$  de -2,5), e a  $scoreT$  próximos desses limites (-0,5 e -3), os cálculos estabeleceram probabilidades de fractura variando entre 1,3 e 3,7% na mulher de 50 anos, entre 2,7 e 7,3% na de 65 anos e entre 6,2 e 17% na de 80 anos para  $scoreT$  entre -0,5 e -3, respectivamente. Isto significa, por um lado, que na mulher mais jovem, com idade inferior aos 65 anos, será a presença de outros factores de risco *major* de fractura que condicionará uma probabilidade de fractura ao nível da observada na mulher mais idosa e, por outro, que nesta mulher mais idosa, apesar de a idade só por si, mesmo na ausência de outros factores de risco, implicar uma maior probabilidade de fractura, o valor da DMO pode ter um marcado efeito sobre essa probabilidade.

Assim, mais do que questionar a relevância da determinação da DMO na avaliação no risco de fractura e na decisão terapêutica, o essencial é responder à questão «quando medir a DMO para determinar o risco de fractura?».

Neste número da Acta Reumatológica Portuguesa, P. Machado e col.<sup>10</sup> dão uma contribuição importante para a resposta a esta questão. Num estudo transversal de uma amostra seleccionada de forma randomizada a partir de uma população representativa dos padrões epidemiológicos da população portuguesa,<sup>11</sup> avalia-se o desempenho de algoritmos de decisão para realização de densitometria óssea na mulher pós-menopáusica. Vantagem adicional da metodologia deste estudo decor-

re de não ter tido origem em utentes de serviços de saúde. A prevalência de causas conhecidas de osteoporose secundária na amostra era, segundo os seus autores, muito baixa, pelo que a ausência de critérios clínicos de exclusão em pouco terá influenciado os resultados do estudo. Incluindo 588 mulheres pós-menopáusicas com uma média de idades de 60 anos (das quais, 72,8% com idade inferior a 65 anos) e um tempo médio de duração da menopausa de 12 anos, verificou-se uma larga representatividade em termos de idade, altura, peso, utilização de terapêutica hormonal de substituição e valores de DMO, e uma forte correlação entre estes valores de DMO e aqueles reconhecidos factores de risco. Por DEXA central (considerando o valor mais baixo de  $scoreT$  da DMO determinado na coluna lombar, fémur proximal total ou colo do fémur do adulto e tendo como referência a DMO da população adulta jovem e do mesmo sexo determinada no estudo original<sup>11</sup>), foram classificadas como osteoporóticas ( $scoreT \leq -2,5$ ) 26,5% das mulheres, variando esta percentagem de mulheres osteoporóticas entre 12,3% naquelas com idades compreendidas entre os 40 e os 55 anos e 44,4% nas com 65 ou mais anos (26,8% nas com idade  $\geq 55$  e <65 anos).

Aplicando 5 algoritmos de decisão para medição da DMO (ORAI, ABONE, BWC, OSTA e OST), seleccionados da revisão crítica da literatura pelos seus desempenhos e simplicidade, e que incluem como factores de ponderação o peso corporal, a idade (excepto o BWC, em que o único factor é o peso corporal) e, em 2 (ORAI e ABONE), também a utilização de estrogénios, os autores observaram que estes instrumentos puderam identificar mais de 70% das mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (variando as sensibilidades para os diferentes algoritmos entre 71,2 e 80,8%) e revelaram capacidade de discriminar entre as osteoporóticas e as não osteoporóticas (AUROC – áreas da curva *under the receiver operating characteristic* – superiores a 0,5, variando entre 0,611 e 0,669).

Com excepção do BWC, em que o único factor de ponderação é o peso corporal, todos os outros algoritmos, que incluem entre os factores de ponderação a idade (ORAI, ABONE, OSTA e OST) mostraram, como esperado, uma elevada sensibilidade no grupo etário mais velho (variando de 93 a 100% nas mulheres com idade  $\geq 65$  anos).

De relevante neste estudo é a avaliação do impacto económico da aplicação dos algoritmos para decisão de medição da DMO (*versus* medição em



todos) considerando a poupança em densitometrias evitáveis (com a utilização dos algoritmos) e o custo do tratamento hospitalar do excesso de fracturas não detectáveis (pela aplicação dos algoritmos) em função da probabilidade de fractura a 10 anos na população estudada. Designadamente, verificou-se que na mulher com idade  $\geq 65$  anos a poupança com densitometrias evitáveis seria inferior ao custo do tratamento hospitalar do excesso de fracturas (exceptuando o OST, com um balanço residual de 500€ por fractura evitável). Pelo contrário, na mulher com menos de 65 anos a aplicação dos algoritmos de decisão para realização de DEXA (igualmente *versus* «DEXAR»\* todas) traduzir-se-ia numa poupança em densitometrias evitáveis superior ao custo do tratamento do excesso de fracturas não detectáveis.

A necessária simplificação inerente a uma extrapolação económica obrigou à exclusão de variáveis significativas, nomeadamente os custos e eficácias das terapêuticas da osteoporose, os custos indirectos das fracturas, assim como à utilização de um custo médio por tratamento hospitalar de fractura, assumindo-os como semelhantes em todos os grupos etários. Contudo, isso não será tão irrelevante como possa parecer. Sendo as fracturas da anca mais frequentes nas mulheres mais idosas e os seus custos directos e indirectos mais elevados do que o das outras fracturas periféricas consideradas, as quais ocorrem em idades mais precoces, reforça a importância da medição da DMO nas mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e a necessidade de outros critérios clínicos para a sua realização na mulher mais jovem.

Do mesmo modo, o facto de no modelo utilizado se ter considerado como “excesso de fracturas” os casos com  $\text{score-T} \leq -2,5$  não identificados pela aplicação dos algoritmos, ou seja, negligenciando a probabilidade de fracturas na mulher com  $\text{score-T} > -2,5$ , é igualmente pertinente. Designadamente, como exemplificado inicialmente, à medida que aumenta a idade não só aumenta a probabilidade de diminuir a DMO como também aumenta o efeito desta DMO na probabilidade de fractura, o que reforça a importância da DEXA na mulher idosa ( $\geq 65$  anos).

Contudo, dado o facto de 1/3 das fracturas da anca ocorrerem em homens, esta discussão sobre quando medir a DMO para determinar o risco de fractura não pode limitar-se à mulher.

Também neste mesmo número, R. Lucas e col.<sup>12</sup> contribuem para o conhecimento sobre a osteopo-

rose masculina na população portuguesa, com um estudo com o objectivo de estimar a sua prevalência (de acordo com o  $\text{score-T}$  da DMO medida no antebraço por absorciometria radiológica monofotónica e considerando como referência o seu valor na população adulta jovem do mesmo sexo da própria amostra) e os factores de risco associados (idade, índice de massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, ingestão de leite e actividade física). Embora limitado, como aliás salientado pelos próprios autores, pela metodologia utilizada, não permitindo extrapolar para a população portuguesa a prevalência determinada (4,3% em homens com idade  $\geq 40$  anos, variando entre 1,9% naqueles com idades compreendidas entre os 40 e os 49 anos, e 18,6% nos com idade  $\geq 70$  anos), verificou-se que, a par da forte correlação inversa entre a idade e DMO ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ), a probabilidade de osteoporose ( $\text{score-T} \leq -2,5$ ) aumenta significativamente e de forma independente com a idade a partir dos 60 anos – *Odds Ratio* ajustados pelas variáveis consideradas e para intervalos de confiança de 95% de 3,99 (1,11-13,94) para a idade compreendida entre os 60 e 69 anos, e de 11,79 (3,13-43,8) em idade superior –, reforçando a importância da idade como determinante do risco de osteoporose no sexo masculino.

Repetindo a simulação inicial sobre a probabilidade de fractura osteoporótica a 10 anos em função exclusiva da idade e da DMO, mas agora considerando o homem caucásico com um mesmo índice normal de massa corporal ( $24 \text{ Kg/m}^2$ ), e utilizando os mesmos valores de  $\text{score-T}$ , os cálculos levar-nos-iam a estabelecer probabilidades de fractura variando entre 1,2 e 4,2% no homem de 50 anos, entre 1,5 e 5,2% no de 60 anos, entre 1,9 e 6,1% no de 65 anos, entre 2,3 e 7,4% no de 70 anos, e entre 2,7 e 8,3% no de 75 anos para  $\text{scores-T}$  entre -0,5 e -3, respectivamente. Estes resultados, apontando para uma probabilidade de fractura no homem de 70 de idade (variando entre 2,3 e 7,4% para  $\text{scores-T}$  entre -0,5 e -3) sobreponível à determinada para a mulher de 65 anos (variando entre 2,7 e 7,3% para os mesmos  $\text{scores-T}$ ), poderá sugerir, extrapolando da análise do impacto económico incluída no estudo de P. Machado e col.<sup>10</sup>, a realização de densitometria óssea a partir dos 70 anos nos indivíduos do sexo masculino independentemente da presença ou não de outros factores de risco.

Contudo, esta extrapolação está dependente da observação de que o desempenho de algoritmos de decisão para medição da DMO em poupança em

densitometrias evitáveis no homem seja sobreponível ao verificado na mulher-pós-menopáusia. Em recente comunicação ao *EULAR Congress*, P. Machado e col.<sup>13</sup> apresentaram os resultados da avaliação do desempenho de 3 algoritmos (OST, OSTA e BWC) numa amostra de indivíduos do sexo masculino com idade igual ou superior a 50 anos, seleccionada da forma randomizada e da mesma população referidas no estudo original,<sup>11</sup> e também utilizando o mesmo critério de classificação da DMO reportado no estudo em mulheres pós-menopáusicas dos mesmos autores,<sup>10</sup> constituída por 202 homens com uma média de idades de 64 anos e em que 18,6% dos quais foram classificados como osteoporóticos ( $score T \leq -2,5$ ). Dessa avaliação resultou a observação que, com a introdução de *cut-offs* adicionais aos algoritmos testados, se podiam identificar, tal como na mulher pós-menopáusia, mais de 70% dos homens com osteoporose (variando as sensibilidades dos diferentes algoritmos entre 73,5 e 76,5%) e capacidade de discriminar entre os osteoporóticos e os não osteoporóticos (AUROC – áreas da curva *under the receiver operating characteristic* – superiores a 0,5, variando entre 0,632 e 0,674).

Se a realização de DEXA deve ser considerada em todo aquele, homem ou mulher, com factores de risco clínicos *major* se dessa medição da densidade mineral óssea puder resultar uma contribuição para a decisão clínica, designadamente tratar ou não tratar, destes factores de risco destaca-se a idade. A idade, evidenciando-se como um forte factor de risco independente de fractura osteoporótica, deve constituir só por si um critério para a decisão de se medir a densidade mineral óssea. Os dados disponíveis sugerem que, na população caucásica portuguesa, toda a mulher com idade igual ou superior a 65 anos e todo o homem com 70 ou mais anos, mesmo na ausência de outros factores de risco clínicos, devem ser considerados para realização de DEXA.

#### Referências:

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:464-650
2. National Institutes for Health. Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795
3. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259
4. World Health Organization Study Group. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Genève, Switzerland: WHO; 1994
5. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195-202
6. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E et al. Identification and fractures outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA* 2001;286:2815-2822
7. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112
8. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhance the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-1046
9. [www.shef.ac.uk/FRAXX](http://www.shef.ac.uk/FRAXX)
10. Machado P, Silva JAP. Performance of decision algorithms for the identification of low bone mineral density in Portuguese postmenopausal women. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 314-328
11. da Silva JAP, Carapito H, Reis P. Bone densitometry: diagnostic criteria in the portuguese population. *Acta Reumatol Port* 1999;93:9-18
12. Lucas R, Silva C, Costa L, Araújo D, Barros H. Male ageing and bone mineral density in a sample of portuguese men. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 306-313
13. Machado P, Coutinho M, da Silva JAP. Performance of osteoporosis risk assessment tools in men. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 122

CTLA4IG AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL  
OF T CELL CO-STIMULATION BLOCKADE

Luis Graca\*

**Abstract**

It is now generally accepted that CD4<sup>+</sup>T cells are critical players in the initiation of adaptive immune responses by contributing to the terminal differentiation of effector B cells or CD8<sup>+</sup> T cells. It is, therefore, not surprising that CD4<sup>+</sup> T cell activation is tightly controlled through the concerted action of a large number of molecular interactions. Activation requires not only the recognition of the appropriate antigen within a MHC molecule by the T cell receptor (TCR), but also the delivery of co-stimulatory signals by the antigen presenting cell (APC). As a consequence, therapeutic modulation of co-stimulatory molecules, for instance with CTLA4Ig, can lead to interference with T cell activation and consequently abrogation of pro-inflammatory manifestations mediated by cell types influenced by CD4<sup>+</sup> T cells, such as B cells, CD8<sup>+</sup> T cells, or macrophages. This type of observations provided the rationale for the use of co-stimulatory blockade in autoimmunity, and other immunopathology characterized by inappropriate immune activation, such as rheumatoid arthritis (RA). Several studies have also suggested that besides the non-specific anti-inflammatory effects, co-stimulation blockade may, in certain conditions, promote the induction of long term immune tolerance.

**Keywords:** Co-stimulation; Abatacept – CTLA4Ig; Rheumatoid Arthritis; Autoimmunity; Immune Tolerance.

**Resumo**

O papel fundamental dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> na iniciação de respostas imunitárias adquiridas é actualmente consensual. Estas células contribuem

para a diferenciação final de linfócitos B e para a activação de células CD8<sup>+</sup>. Não é assim surpreendente que a activação dos linfócitos CD4<sup>+</sup> seja alvo de um grande controlo por parte de muitas moléculas diferentes. A activação destas células depende do reconhecimento de antígeno por um receptor de células T (TCR), mas também de sinais de co-estimulação provenientes da célula apresentadora de antígeno (APC). Assim, a modulação terapêutica da co-estimulação, por exemplo com CTLA4Ig (abatacept), pode interferir na activação das células T, contrariando os efeitos pró-inflamatórios decorrentes de células que dependem de linfócitos CD4<sup>+</sup> (como células CD8<sup>+</sup>, linfócitos B, ou macrófagos). Este tipo de observações tem fornecido os argumentos para o desenvolvimento de drogas que bloqueiam a co-estimulação para o tratamento de autoimunidade e outra patologia imunitária, como é exemplo a artrite reumatóide. Vários estudos têm sugerido que para além de efeitos anti-inflamatórios não específicos, o bloqueio da co-estimulação pode, em algumas situações, conduzir a tolerância imunitária prolongada.

**Palavras-chave:** Co-estimulação; Abatacept – CTLA4Ig; Artrite Reumatóide; Autoimunidade; Tolerância Imunitária.

**Introduction**

The initiation of adaptive immune responses requires the CD4<sup>+</sup> T cell activation by a dendritic cell (DC) presenting the appropriate antigen. As a consequence of such T cell – DC interaction, the CD4<sup>+</sup> T cell acquires functional characteristics that influence the subsequent activation and recruitment of other cell types to the ongoing immune response. A consequence of the initial cross-talk between the CD4<sup>+</sup> T cell and the DC is the «licensing» of the DC for efficient priming of CD8<sup>+</sup> T cells.<sup>1-3</sup> In the absence of this DC «licensing» naive CD8<sup>+</sup> T cells cannot be efficiently activated by DCs, even when the DC bears the

\*Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; and Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal.

appropriate antigen for CD8<sup>+</sup> T cell recognition.

The differentiation of naive B cells into antibody-producing plasma cells, as well as the selection of the immunoglobulin isotype (for example the decision between producing IgE, IgA, or IgG molecules), is determined by CD4<sup>+</sup> T cells that directly interact with B cells.<sup>4</sup> In addition, phagocytes such as macrophages, eosinophils, and even endothelial cells or fibroblasts can be influenced by the cytokines produced by CD4<sup>+</sup> T cells that consequently can contribute to pathology mediated by those different cell types.

The critical role of CD4<sup>+</sup> T cells in the orchestration of adaptive immune responses is eloquently illustrated by the manifestations of immunodeficiencies characterized by CD4<sup>+</sup> T cell defects, including genetic deficiencies in molecules important for T cell – B cell interaction, such as CD40L.<sup>5</sup> This last situation characterizes X-linked hyper-IgM hypogammaglobulinemia, a disease where the antibody production is compromised due to a defect in a single molecule critical for T cell – B cell crosstalk, leading the absence of germinal centers and incapacity to mount humoral immune responses.<sup>6</sup>

Therefore, T cell activation by DC, as well as the interaction between different types of T cells – including regulatory T cells – and DCs is likely to play an important part in RA pathogenesis.<sup>7,8</sup>

### The signal 1 and signal 2 for T cell activation – the immune synapse

The efficient activation of a T cell by a DC bearing the appropriate antigen, requires three different type of signals: signal 1, consisting on the molecules involved directly in antigen recognition; signal 2, the co-stimulatory molecules; and signal 3, comprising the soluble cytokines in the immediate vicinity of the T cell. In recent years, due to advances in live imaging techniques, the molecular events of T cell activation have become known in great detail.

CD4<sup>+</sup> T cell activation requires the recognition of the appropriate antigen in the context of a MHC class II molecule by the TCR, in a process where the co-receptor CD4 also participates by interacting with the class II molecule.<sup>9</sup> The intracellular signaling triggered by these molecular interactions requires the participation of CD3 – a group of molecular chains containing several intracellular domains critical for the amplification of stimulatory signals.<sup>10</sup> In the case of CD8<sup>+</sup> T cells, the molecular interactions are similar, but the antigen is presen-

ted in the context of MHC class I and the co-receptor CD8 replaces the role of CD4 in T cell activation. These molecular interactions correspond to what is generally designated as signal 1 (Figure 1A).

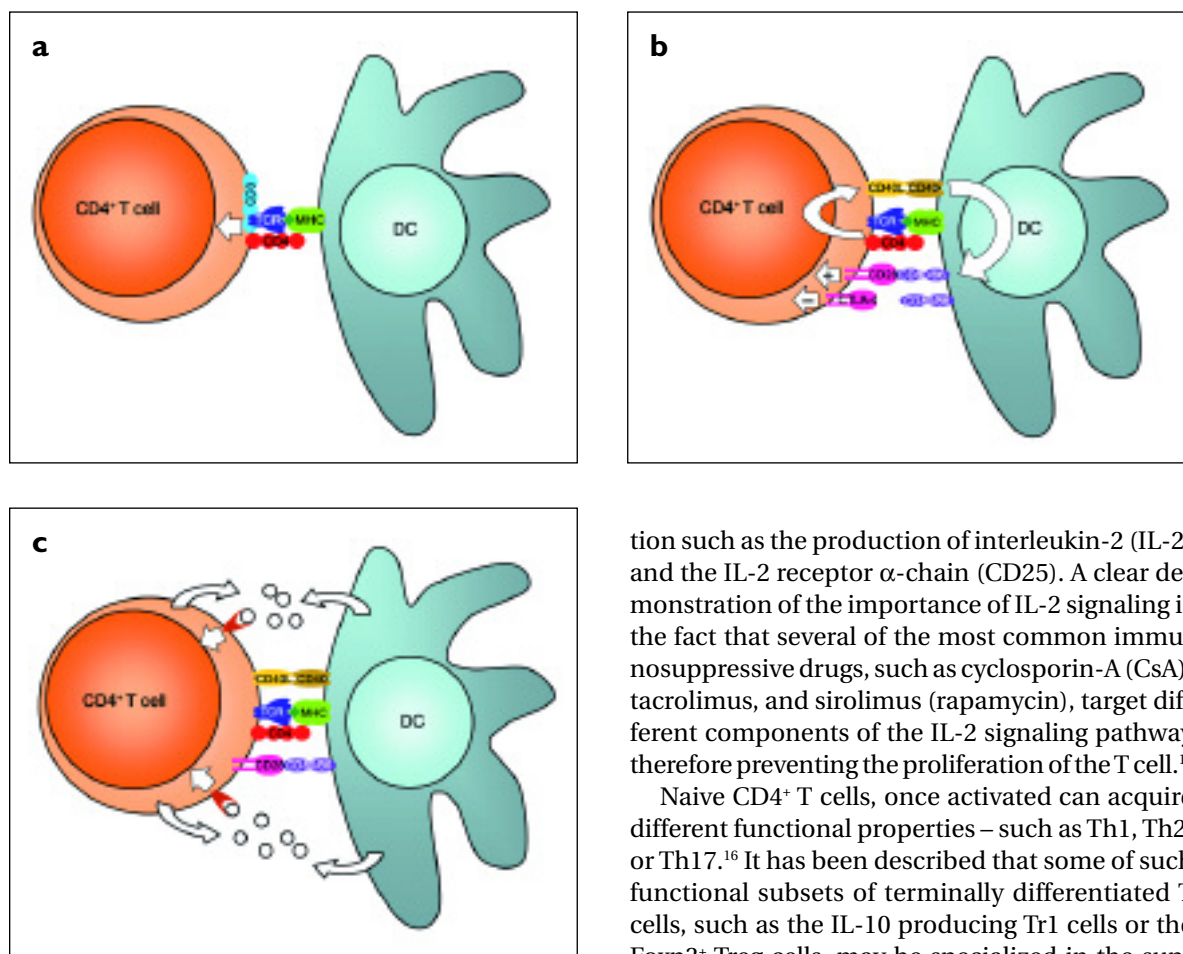
Efficient T cell activation also requires co-stimulation.<sup>11</sup> Although a large number of co-stimulatory molecules have been described, some of the most important for T cell activation are CD80 and CD86 (also known as B7-1 and B7-2), that when present on the APC engage CD28 on the T cell, thus providing strong activation signals. However, the expression of CD80 and CD86 is influenced by a prior interaction between CD40 (on the DC) with CD40L (also known as CD154, on the T cell). Furthermore, CD40L is only present on T cells following the events described as signal 1, comprising antigen recognition. As a consequence, the availability of co-stimulation by the DC is tightly regulated, as the DC will only become “licensed” to provide co-stimulation following the presentation of appropriate peptide to T cell (signal 1), driving the expression of CD40L by the T cell that then signals the DC to express its most potent co-stimulatory molecules – CD80 and CD86. The interaction of CD80/CD86 with CD28 provides strong activation of the T cell. Co-stimulation is usually considered as signal 2 for T cell activation (Figure 1B).

Live microscopy studies have shown that that the molecular interactions leading to T cell activation take place in organized macro-molecular structures named the immune synapse.<sup>12</sup> The immune synapse consists of a central region where molecules involved in signal 1 interact with the molecules involved in co-stimulation sharing the same distribution. This central region is surrounded by an outer ring of molecules involved in cell adhesion. Furthermore, TCR recognition of the antigen induces changes in the adhesion molecules present on the T cell, leading to stronger and more stable interactions with the DC thus facilitating full T cell activation.<sup>13</sup>

It should be noted that co-stimulation in the absence of signal 1 does not support T cell activation and proliferation. But signal 1 in the absence of co-stimulation, as discussed below, is also insufficient for the full activation of pro-inflammatory T cells.<sup>14</sup>

### The signal 3 for T cell activation – the cytokine environment

A consequence of the signaling pathways induced



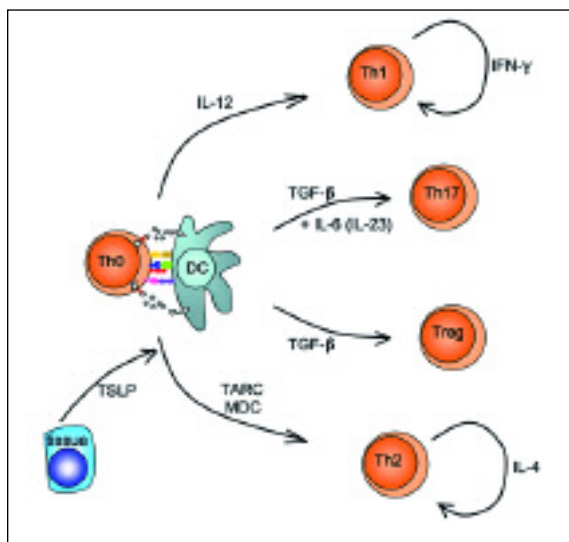
**Figure 1.** The three signals model for T cell activation. **(A)** Signal 1. The events leading to T cell activation start with TCR recognition of the appropriate antigen presented in the context of an MHC molecule. CD4 participates in this process, and the molecular complex CD3 is important for the signal transduction. **(B)** Signal 2. A consequence of signal 1 is the expression of CD40L by the T cell. The engagement of CD40L with CD40 drives the expression of the co-stimulatory molecules CD80 and CD86 by the DC. CD80 and CD86 bind CD28 on the T cell delivering potent stimulatory signals to the T cell. Activated T cells start expressing CTLA-4. As this molecule binds CD80 and CD86 with greater affinity than CD28, CTLA-4 contributes to the termination of the positive stimuli delivered by CD28. In addition, CTLA-4 delivers inhibitory stimuli to the T cell. **(C)** Signal 3. The T cell produces a high affinity IL-2 receptor, as well as IL-2 essential for its own proliferation. In addition, the DC releases cytokines able to influence the cell fate of the T cell.

by signal 1 and signal 2 is the induction of a gene expression program on T cells leading, among other things, to factors important for T cell prolifera-

tion such as the production of interleukin-2 (IL-2) and the IL-2 receptor  $\alpha$ -chain (CD25). A clear demonstration of the importance of IL-2 signaling is the fact that several of the most common immunosuppressive drugs, such as cyclosporin-A (CsA), tacrolimus, and sirolimus (rapamycin), target different components of the IL-2 signaling pathway therefore preventing the proliferation of the T cell.<sup>15</sup>

Naive CD4<sup>+</sup> T cells, once activated can acquire different functional properties – such as Th1, Th2, or Th17.<sup>16</sup> It has been described that some of such functional subsets of terminally differentiated T cells, such as the IL-10 producing Tr1 cells or the Foxp3<sup>+</sup> Treg cells, may be specialized in the suppression of excessive immune responses.<sup>17</sup> The decision between the different types of specialized T cells differentiating from naive precursors is determined, to a large extent, by the nature of cytokines present at the site of T cell activation. These cytokines, produced by the APC or the T cells, are generally referred as signal 3 (Figure 1C).

For instance, activation in the presence of IL-12 derived from the DC favors the T cell differentiation in Th1, a subset specialized in the production of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), associated with macrophage activation and pro-inflammatory manifestations characteristic of several autoimmune diseases (Figure 2). However, if T cell activation takes place in an IL-4 rich environment, the resulting activated T cells assume a Th2 phenotype characterized by the secretion of IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 molecules associated, for example, with the differentiation of B cells into IgE-secreting plasma cells, and recruitment of eosinophils. These Th2 cytokines are important in parasite infections and also in allergy. More recently, it was described that T cell



**Figure 2.** The functional specialization of T cells is determined by the cytokine environment at the time of activation. T cell activation in conditions leading to the expression of IL-12 by the DC will trigger the differentiation of the naive CD4<sup>+</sup> T cell towards an IFN- $\gamma$  producing Th1 cell. IFN- $\gamma$  will then reinforce the polarization towards Th1 type, while directly inhibiting the differentiation of other functional T cell subsets (Th2, Th17). If T cell activation takes place in an environment containing TGF- $\beta$ , the T cell will differentiate towards a Treg - Th17 pathway. The decision between these two subsets is due to the presence of DC-derived IL-6 that inhibits Treg polarization while inducing the acquisition of a Th17 phenotype. In addition, IL-23 favors the survival of Th17 cells. Finally, peripheral tissues, such as epithelial cells, can produce a cytokine named TSLP able to induce the acquisition of a Th2-polarizing phenotype by the DC. Such TSLP-conditioned DCs do not produce Th1 or Th17-polarizing cytokines, but instead produce TARC and MDC known to promote a Th2 immune response. This type of Th2 polarization is further reinforced in the presence of IL-4 - a cytokine produced by Th2 cells that further stimulates Th2 differentiation while directly inhibiting Th1 polarization.

activation in the presence of IL-6 and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) promotes the acquisition of a Th17 phenotype, characterized by the production of IL-17. Strikingly it appears there is a subtle balance between the differentiation of anti-inflammatory Treg cells and pro-inflammatory Th17. In fact the activation in the presence of TGF- $\beta$  is required in both cases, and it is the concomitant presence of IL-6 that inhibits Treg polarization while promoting the acquisition of a Th17 fate. Recent studies have suggested an important role for Th17

and IL-17 in RA.<sup>18</sup> This cytokine has an important role on neutrophil activation and strong pro-inflammatory action.<sup>19</sup> Importantly, cytokines produced by each type of activated T cell inhibit the differentiation of naive T cells towards different types of activated T cells thus creating a feed-forward mechanism that further amplifies immune responses with the same characteristics (Figure 2).

### CTLA-4 and the termination of immune responses

The termination of a normal immune response is not known in the same detail as its initiation. However, negative co-stimulatory molecules such as CTLA-4 appear to have an important role in switching off an immune response,<sup>20</sup> thus limiting the feed-forward loop associated with T cell activation described above.<sup>21</sup> A good illustration of this role of CTLA-4 in terminating immune responses derives from studies in cancer immunotherapy, where it has been shown that blockade of CTLA-4 allows the persistence of anti-tumor immune responses.<sup>22</sup> Another indication concerning the critical role of CTLA-4 in the regulation of pathological immune responses derives from observations that a number of autoimmune diseases (such as RA, type-1 diabetes, multiple sclerosis, Grave's disease, Addison's disease, and Hashimoto's thyroiditis) have shown linkage with the CTLA-4 locus. Furthermore, different splice variants of CTLA-4 are associated with greater risk for the development of autoimmune diseases.<sup>23</sup>

CTLA-4 is expressed by activated T cells and has the capacity to bind to CD80 and CD86 with greater affinity than CD28. Moreover, and contrary to the stimulatory signals delivered to the T cell following CD28 engagement, CTLA-4 binding to CD80/CD86 triggers the delivery of inhibitory signals that counter the activation effect of co-stimulatory molecules.<sup>24,25</sup> In addition, CTLA-4 binding of CD80/CD86 on DCs can influence DC function. It was shown that such interactions (for instance following exposure to CTLA4Ig) stimulate an intracellular signaling pathway on the DC ultimately driving the production of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), an enzyme with immunosuppressive function by promoting the local degradation of tryptophan and therefore preventing T cell proliferation.<sup>26</sup> These observations were more recently confirmed in human DCs.<sup>27</sup> Furthermore,

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cells constitutively express CTLA-4. An interaction between Treg cell and DC was also shown *in vitro* to lead to IDO production by the DC following CTLA-4 engagement.<sup>28</sup> Given this requirement of CTLA-4 interactions for the function of Treg cells, it is not surprising that in some conditions CTLA4Ig treatment may compromise immune tolerance by acting on the development and function of Treg cells.<sup>29</sup>

As a consequence, CTLA-4 appears to have three different actions in limiting T cell activation: first, by competing with CD28 for binding to CD80 and CD86, where CTLA-4 is in great advantage due to a much greater affinity; second, by delivering inhibitory signals to the T cell that counter the activation signals delivered by CD28; and finally by signaling the DC to acquire characteristics that no longer support T cell activation and directly inhibit T cell proliferation (through the expression of IDO).

Other co-stimulatory molecules, with stimulatory and inhibitory effects have been described (Table I). Several of those molecules have become promising targets for the development of pharmacological compounds for the modulation of immune responses.

## Immunomodulation by co-stimulation blockade

Given the central role of co-stimulation in the regulation of immune responses, several strategies have been developed for co-stimulation blockade as a way to prevent undesired or excessive immune responses in autoimmunity, transplantation and allergy.<sup>30,31</sup>

One way to block co-stimulation is through antibodies binding to CD40L and thus preventing CD40/CD40L interactions.<sup>32</sup> This strategy has been successfully used in several animal models of autoimmune diseases, such as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), and lupus, both in preventing the onset of the disease or in treating the disease progression after its onset.<sup>33-36</sup> It was recently shown that treatment with anti-CD40L mAbs can prevent allergic sensitization in mice, but cannot prevent the disease in pre-sensitized animals.<sup>37</sup> Besides autoimmunity, CD40L-blockade was shown effective in preventing allograft rejection leading to long-term transplantation tolerance in mice, rats, and non-human primates.<sup>38-42</sup> Unfortunately, the presence of CD40L on human pla-

**Table I. T cell co-stimulatory molecules.**

| T cell | APC        | Effect |
|--------|------------|--------|
| CD28   | CD80       |        |
| CD86   | +++        |        |
| CTLA-4 | CD80       |        |
| CD86   | - -        |        |
| ICOS   | ICOSL      | +      |
| PD-1   | PDL1       |        |
| PDL2   | -          |        |
| ???    | B7-H3      | +      |
| CD40L  | CD40       | +      |
| 4-1BB  | 4-1BBL     | +      |
| OX40   | OX40L      | +      |
| GITR   | GITRL      | +/-    |
| CD27   | CD70       | +      |
| LFA-1  | ICAM-1,2,3 | 0/+    |
| CD2    | LFA-3      | 0/+    |
| CD47   | ???        | 0/+    |

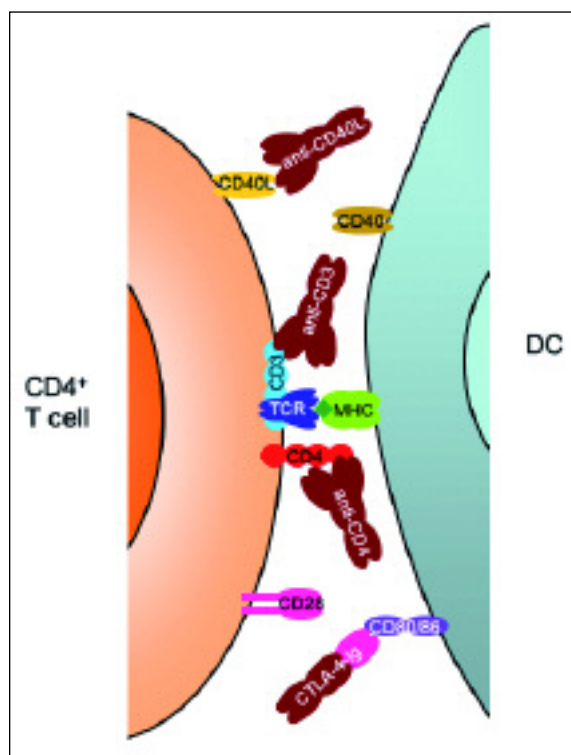
A large number of co-stimulatory molecules with different effects have been described. The table details the molecular pairs that establish interactions between the T cell and the APC, as well as the outcome in terms of T cell stimulatory signals: +++, strong activation; - inhibition; +/-, can drive stimulatory or inhibitory signals; ???, currently unknown.

telets has hampered the translation of these pre-clinical results into clinical treatments as in human patients the use of CD40L mAbs may lead to thromboembolic complications.<sup>35,43</sup>

CTLA4Ig (abatacept) is the only drug blocking co-stimulation that has been licensed for clinical use.<sup>44</sup> CTLA4Ig has been shown effective in inhibiting T cell activation not only by preventing CD28 interaction with CD80 and CD86 on the DC, but also by inducing the expression of IDO by the DC, as discussed above. The initial pre-clinical studies concerning therapeutic modulation of immune pathology with CTLA4Ig were done in organ transplantation,<sup>45,46</sup> where it was shown able to induce long term graft survival. These results were extended to autoimmunity, where CTLA4Ig was able to prevent the onset or treat several animal models of autoimmune diseases, such as murine lupus,<sup>47</sup> EAE,<sup>48</sup> and diabetes.<sup>49</sup>

Several of the above mentioned pre-clinical studies with CTLA4Ig suggested the induction of long-term tolerance, as the treatment could be stopped after a short time, with the persistence of its beneficial effects.





**Figure 3.** The therapeutic targeting of the immune synapse. Several biological drugs tested for their ability to prevent immune pathology have been suggested to induce immune tolerance. These molecules include non-depleting monoclonal antibodies targeting the co-receptor molecules CD3 and CD4; co-stimulation blockade with anti-CD40L; and co-stimulation blockade with CTLA4Ig.

### Co-stimulation blockade as a strategy for tolerance induction

It has been a long held assumption, known as the «two-signal model for T cell activation», proposed by Bretschner and Cohn almost 40 years ago,<sup>50</sup> that T cell activation in the absence of co-stimulation would lead to T cell deletion or functional inactivation (anergy). Recent studies in transplantation have indeed confirmed that tolerance induction mediated by co-stimulation blockade required activation-induced cell death (AICD).<sup>51,52</sup> In these reports, the administration of CsA at the time of co-stimulation blockade was shown to prevent tolerance induction as the drug prevents T cell activation and, consequently, AICD. In the same study, the immune suppressive drug rapamycin did not abrogate tolerance induction, as it targets T cell proliferation without interfering with the initial steps of T cell activation, and thus allows AICD. A

report has also shown that the activation of complement by CD40L-blocking mAbs can also contribute to the elimination of T cells.<sup>53</sup>

However, T cell deletion is only half the story. Subsequent studies have demonstrated that co-stimulation blockade can lead to the emergence of regulatory T cells (Treg cells) and a state of dominant tolerance.<sup>54</sup> One of the characteristics of such tolerance state is its robustness: the Treg cells while co-existing with potentially aggressive T cells can recruit some of those aggressive T cells into becoming regulatory, a phenomenon named «infectious tolerance» and initially described for tolerance induced with mAbs targeting CD4 and CD8.<sup>55</sup>

It is now generally accepted that the outcome of co-stimulation blockade is to tip the balance of the immune system towards tolerance by reducing the number of potentially aggressive T cells while expanding suppressive Treg cells.<sup>56</sup> The Treg cells can be found not only in lymphoid organs, such as the spleen and lymph nodes, but also infiltrating the tissues harboring the antigens they recognize, such as tolerated allografts.<sup>57</sup> In addition, the induction of IDO expression by DCs, following direct interaction with Treg cells or CTLA4Ig, or other local tolerogenic mediators further reinforce the state of dominant tolerance.<sup>58</sup> Moreover, it has been suggested that co-stimulation blockade may contribute to the induction of tolerance by altering the threshold for T cell activation leading to peripheral Treg cell expansion.<sup>59</sup>

Currently a number of other T cell and DC molecules are being targeted by mAbs as a way to achieve immune tolerance (Figure 3). It is the case of CD3,<sup>60</sup> CD4,<sup>61,62</sup> OX40L,<sup>63</sup> ICAM-1,<sup>64</sup> LFA-1.<sup>65</sup>

### Co-stimulatory blockade in the clinical arena

The initial pre-clinical studies of CTLA4Ig in non-human primates were conducted in transplantation. In those studies CTLA4Ig did not prove efficient in achieving long-term transplant survival except if given continuously, or combined with CD40L blockade.<sup>38,66</sup> For this reason, treatment with CD40L blockade appeared more appealing than with CTLA4Ig. However, the identification of unanticipated side effects in anti-CD40L phase II clinical trials,<sup>67</sup> together with encouraging results in terms of efficacy and safety from a open-label dose-escalation phase I trial of CTLA4Ig in psoriasis,<sup>68,69</sup> revived the enthusiasm for CTLA4Ig as a pro-



mising drug for immune pathology.

The low efficacy of CTLA4Ig in transplantation is being addressed through the development of a modified molecule with greater affinity for CD80 and CD86 named belatacept (also known as LEA29Y).<sup>70</sup> This molecule has a mutation in two amino acids from the extracellular CTLA-4 domain. Belatacept was shown significantly more effective than abatacept (CTLA4Ig) in inducing long-term transplant acceptance in non-human primates, particularly when combined with other immune modulators.<sup>70</sup> In a recent renal transplantation phase II clinical trial of belatacept combined with basiliximab (anti-CD25), mycophenolate mofetil, and corticosteroids, the rejection rate was similar to the control group where belatacept was replaced with CsA and the renal function at 12 months was significantly better in belatacept treated patients.<sup>71</sup>

Initial clinical trials of abatacept in RA have shown the efficacy of this drug in patients with refractory disease.<sup>72</sup> These results were extended through large, multicenter, randomized, controlled clinical trials that confirmed the efficacy of abatacept in RA, with response rates similar to the ones reported for TNF- $\alpha$  antagonists.<sup>73</sup>

Importantly, opportunistic infections (including *Mycobacterium tuberculosis*) were not reported in the clinical trials.<sup>74,75</sup> But the combination of abatacept with TNF- $\alpha$  blockade has been associated with a greater risk of serious infection.<sup>76</sup> Therefore, a combination of abatacept with TNF- $\alpha$  inhibitors is not recommended. Given the importance of CTLA-4 in tumor immunity, even leading to the use of anti-CTLA-4 antibodies in clinical trials to boost anti-tumor immune responses,<sup>22</sup> the incidence of malignant disease in CTLA4Ig-treated patients has always been a concern. In any case, although several cases of lung cancer and lymphomas have been reported in abatacept clinical trials, the frequency of those cases is within what is expected in RA patients with long-standing active disease.<sup>73</sup>

## Conclusions

In spite of the recent advances that made co-stimulation blockade a clinical reality, several issues remain to be addressed as they can potentially lead to more effective strategies:

– *The long-term beneficial effect of CTLA4Ig (aba-*

*tacept) treatment in RA and other autoimmune diseases.* It is possible the achievement of prolonged disease-free periods if tolerance can indeed be induced in certain patients. Can immune tolerance be attained?

- *The most adequate combination therapy, when required.* Transplantation studies have suggested certain immunosuppressive agents (such as CsA) can abrogate tolerance induction, while other drugs (such as rapamycin) can support the establishment of long-term tolerance. It will be important to assess which drugs do not hamper, and even facilitate, the beneficial long-term effects of co-stimulatory blockade.
- *The most efficient way to monitor tolerance induction and maintenance.* A diagnostic test for the tolerant state would allow a more efficient follow up of patients, by potentially allowing early intervention in advance of clinical exacerbation of the disease.

At this time, we are likely to be simply observing the beginning of a new approach for the treatment of autoimmune diseases, such as RA. In the same way that biological drugs targeting TNF- $\alpha$  have paved the way for the development of several interventions aiming the control of inflammation by targeting cytokines, CTLA4Ig may be the starting point towards immunomodulation by directly targeting the immune synapse.

## Acknowledgements

Work by LG and colleagues is funded by FCT/POCI/SAU-MMO/55974/2004 and FCT/PTDC/SAU-MII/64279/2006 (Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal). LG received financial support from Bristol-Myers Squibb for the preparation of this review.

## Correspondence to:

Luis Graça, MD DPhil  
Instituto de Medicina Molecular  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal  
E-mail: lgraca@fm.ul.pt

## References

1. Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F, Flavell RA, Miller JE, Heath WR. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. *Nature* 1998;393:478-480
2. Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T-helper and a T-killer cell. *Nature* 1998;393:474-478
3. Schoenberger SP, Toes RE, van der Voort EI, Offringa R, Melief CJ. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions. *Nature*

- 1998;393:480-483
4. Moura R, Agua-Doce A, Weinmann P, Graca L, Fonseca JE. B cells: from the bench to the clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2008;33:137-154
5. Noelle RJ, Ledbetter JA, Aruffo A. CD40 and its ligand, an essential ligand-receptor pair for thymus-dependent B-cell activation. *Immunol Today* 1992;13:431-433
6. Ramesh N, Fuleihan R, Geha R. Molecular pathology of X-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM (HIGM1). *Immunol Rev* 1994;138:87-104
7. Anderson AE, Isaacs JD. Tregs and rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2008;33:17-33
8. Lebre MC, Tak PP. Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2008;33:35-45
9. König R. Interactions between MHC molecules and co-receptors of the TCR. *Curr Opin Immunol* 2002;14:75-83
10. Werlen G, Palmer E. The T-cell receptor signalosome: a dynamic structure with expanding complexity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:299-305
11. Lafferty KJ, Prowse SJ, Simeonovic CJ, Warren HS. Immunobiology of tissue transplantation: a return to the passenger leukocyte concept. *Annu Rev Immunol* 1983;1:143-173
12. Grakoui A, Bromley SK, Sumen C et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999;285:221-227
13. Scholer A, Hugues S, Boissonnas A, Fétter L, Amigorena S. Intercellular adhesion molecule-1-dependent stable interactions between T cells and dendritic cells determine CD8+ T cell memory. *Immunity* 2008;28:258-270
14. Jenkins MK, Pardoll DM, Mizuguchi J, Quill H, Schwartz RH. T-cell unresponsiveness in vivo and in vitro: fine specificity of induction and molecular characterization of the unresponsive state. *Immunol Rev* 1987;95:113-135
15. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729
16. Gutcher I, Becher B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 2007;117:1119-1127
17. Graca L, Le Moine A, Cobbold SP, Waldmann H. Dominant transplantation tolerance. *Opinion. Curr Opin Immunol* 2003;15:499-506
18. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 2007;204:2803-2812
19. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454-467
20. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-548
21. Egen JG, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity* 2002;16:23-35
22. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol* 2002;3:611-618
23. Ueda H, Howson JM, Esposito L et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423:506-511
24. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459-465
25. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1:405-413
26. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol* 2002;3:1097-1101
27. Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4+ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells. *J Immunol* 2004;172:4100-4110
28. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:1206-1212
29. Tang Q, Henriksen KJ, Boden EK et al. Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2003;171:3348-3352
30. Agua-Doce A, Graca L. Induction of dominant tolerance using monoclonal antibodies. *Methods Mol Biol* 2007;380:405-429
31. Graca L, Waldmann H. Reprogramming the immune system using antibodies. *Methods Mol Biol* 2006;333:247-268
32. Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2004;22:307-328
33. Becher B, Durell BG, Miga AV, Hickey WF, Noelle RJ. The clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis and inflammation is controlled by the expression of CD40 within the central nervous system. *J Exp Med* 2001;193:967-974
34. Howard LM, Dal Canto MC, Miller SD. Transient anti-CD154-mediated immunotherapy of ongoing relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis induces long-term inhibition of disease relapses. *J Neuroimmunol* 2002;129:58-65
35. Boumpas DT, Furie R, Manzi S et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719-727
36. Kalunian KC, Davis JC, Jr., Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3251-3258
37. Linhart B, Bigenzahn S, Hartl A et al. Costimulation

- blockade inhibits allergic sensitization but does not affect established allergy in a murine model of grass pollen allergy. *J Immunol* 2007;178:3924-3931
38. Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN et al. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8789-8794
  39. Parker DC, Greiner DL, Phillips NE et al. Survival of mouse pancreatic islet allografts in recipients treated with allogeneic small lymphocytes and antibody to CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9560-9564
  40. Kenyon NS, Chatzipetrou M, Masetti M et al. Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8132-8137
  41. Kirk AD, Burky LC, Batty DS et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med* 1999;5:686-693
  42. Graca L, Le Moine A, Cobbold SP, Waldmann H. Antibody-induced transplantation tolerance: the role of dominant regulation. *Immunol Res* 2003;28:181-191
  43. Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Cosimi AB. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med* 2000;6:114
  44. Bluestone JA, St Clair EW, Turka LA. CTLA4Ig: bridging the basic immunology with clinical application. *Immunity* 2006;24:233-238
  45. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR et al. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. *Science* 1992;257:789-792
  46. Lin H, Bolling SF, Linsley PS et al. Long-term acceptance of major histocompatibility complex mismatched cardiac allografts induced by CTLA4Ig plus donor-specific transfusion. *J Exp Med* 1993;178:1801-1806
  47. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994;265:1225-1227
  48. Anderson DE, Sharpe AH, Hafler DA. The B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmune disease of the central nervous system. *Curr Opin Immunol* 1999;11:677-683
  49. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol* 2001;19:225-252
  50. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. *Science* 1970;169:1042-1049
  51. Li Y, Li XC, Zheng XX, Wells AD, Turka LA, Strom TB. Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T cells and induction of peripheral allograft tolerance. *Nat Med* 1999;5:1298-1302
  52. Wells AD, Li XC, Li Yet al. Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance. *Nat Med* 1999;5:1303-1307
  53. Monk NJ, Hargreaves RE, Marsh JE et al. Fc-dependent depletion of activated T cells occurs through CD40L-specific antibody rather than costimulation blockade. *Nat Med* 2003;9:1275-1280
  54. Graca L, Honey K, Adams E, Cobbold SP, Waldmann H. Cutting edge: anti-CD154 therapeutic antibodies induce infectious transplantation tolerance. *J Immunol* 2000;165:4783-4786
  55. Qin S, Cobbold SP, Pope H et al. «Infectious» transplantation tolerance. *Science* 1993;259:974-977
  56. Zheng XX, Sanchez-Fueyo A, Domenig C, Strom TB. The balance of deletion and regulation in allograft tolerance. *Immunol Rev* 2003;196:75-84
  57. Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J Exp Med* 2002;195:1641-1646
  58. Oliveira V, Agua-Doce A, Duarte J, Soares MP, Graca L. Regulatory T cell maintenance of dominant tolerance: induction of tissue self-defense? *Transpl Immunol* 2006;17:7-10
  59. Graca L, Chen TC, Le Moine A, Cobbold SP, Howie D, Waldmann H. Dominant tolerance: activation thresholds for peripheral generation of regulatory T cells. *Trends Immunol* 2005;26:130-135
  60. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352:2598-2608
  61. Graca L, Le Moine A, Lin CY, Fairchild PJ, Cobbold SP, Waldmann H. Donor-specific transplantation tolerance: the paradoxical behavior of CD4+CD25+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10122-10126
  62. Graca L, Thompson S, Lin CY, Adams E, Cobbold SP, Waldmann H. Both CD4(+)CD25(+) and CD4(+)CD25(-) regulatory cells mediate dominant transplantation tolerance. *J Immunol* 2002;168:5558-5565
  63. Seshasayee D, Lee WP, Zhou M et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J Clin Invest* 2007;117:3868-3878
  64. Salmela K, Wramner L, Ekberg H et al. A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67:729-736
  65. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M et al. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1770-1777
  66. Levisetti MG, Padrid PA, Szot GL et al. Immunosuppressive effects of human CTLA4Ig in a non-human primate model of allogeneic pancreatic islet transplantation. *J Immunol* 1997;159:5187-5191
  67. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Lessons learned from anti-CD40L treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2004;13:391-397
  68. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lympho-

- phocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000;192:681-694
69. Abrams JR, Lebowitz MG, Guzzo CA et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:1243-1252
  70. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443-453
  71. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-781
  72. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479
  73. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-1874
  74. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123
  75. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876
  76. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-234

## 2008 World Congress on Osteoarthritis

Itália, Roma

18-21 de Setembro de 2008

## 10º Curso EULAR Pós-graduado

Krefeld, Alemanha

29 de Setembro a 3 de Outubro de 2008

ARTRITE REACTIVA EM PACIENTES INFECTADOS  
PELO HIV: ASPECTOS IMUNOPATOGÊNICOS

Lícia Maria Henrique da Mota,\* Jamille Nascimento Carneiro,\* Rodrigo Aires Corrêa Lima\*\*

Leopoldo Luiz dos Santos Neto\*\*\* Francisco Aires Corrêa Lima\*

**Resumo**

A artrite reactiva (ARe) é uma doença reumática cuja imunopatogenia envolve uma série de mecanismos, ainda incompletamente compreendidos. Existe uma associação mais frequente com antígenos de histocompatibilidade da classe I-HLA-B27 e história de infecções gastrointestinais ou genitourinárias prévias. O mimetismo molecular entre antígenos bacterianos e próprios sugere a possibilidade de reação cruzada como mecanismo da doença. A pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) alterou o perfil de ocorrência de uma série de doenças reumáticas, entre elas a ARe, que parece ser mais frequente, mais grave e refratária ao tratamento habitual nos pacientes infectados pelo retrovírus. A intensidade das manifestações articulares e extra-articulares da ARe torna muitas vezes necessária a utilização de drogas imunossupressoras nesses pacientes. O tratamento, diante da imunodepressão decorrente da própria retrovirose, torna-se um dilema para o reumatologista. O HIV parece ter um papel nos principais mecanismos da imunopatogênese da ARe, seja atuando como agente artrítogênico direto, seja ocasionando uma disfunção imunitária na relação linfócitos T CD4 / T CD8, levando à desregulação na produção de citocinas ou, nos estágios de imunodepressão avançada, predispondo à infecção por outros patógenos artrítogênicos. A utilização de terapias anti-retrovirais altamente ativas (HAART) modificou o perfil de manifestações reumáticas e a imunopatogenia da associação HIV/ARe. A compreensão dos mecanismos imunopatogênicos básicos da ARe em pacientes infectados pelo HIV é

ponto primordial para a tentativa de elucidação das muitas dúvidas ainda existentes.

**Palavras-chave:** Artrite Reactiva; HIV; AIDS; Imunologia; Imunopatogenia

**Abstract**

Reactive arthritis (ReA) is still an incompletely understood rheumatic disorder whose immunopathogeny involves several mechanisms. There is an association with Class-I histocompatibility antigens HLA-B27 and history of previous gastrointestinal or genitourinary infections. The molecular mimicry between bacterial and self antigens suggests the possibility of cross reactivity as a disease mechanism. The infection pandemics by the human immunodeficiency virus (HIV) changed the profile of the occurrence of a number of rheumatic diseases, including ReA, which appears to be more frequent, more severe and refractory to the usual treatment for retrovirus-infected patients. The intensity of articular and extra-articular manifestations of ReA often makes the use of immunosuppressant drugs in these patients necessary. Due to the immunosuppression resulting from the retrovirose itself, the treatment becomes a dilemma for rheumatologists. HIV seems to play a role in the main ReA immunopathogenesis mechanisms, either acting as direct arthritogenic agent or causing an immune dysfunction in the CD4 T lymphocytes / T CD8 relationship, leading to the deregulation in the production of cytokines or, in advanced immunosuppression stages, predisposing to infection by other arthritogenic pathogens. The use of highly active anti-retroviral therapy (HAART) has changed the profile of rheumatic events and the immunopathogeny of the HIV/ReA association. The understanding of the basic ReA immunopathogenic mechanisms in HIV-infected patients is vital in the

\*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (UnB)

\*\* Serviço de Reumatologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF)

\*\*\*Clínica Médica do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

**Quadro I. Manifestações reumáticas associadas à infecção pelo HIV e terapia anti-retroviral**

| <b>Manifestação</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Prevalência (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Artralgia                                                                                                                                                                                                                                      | 3,9-40                 |
| Miopatias<br><i>Polimiosite, dermatomiosite, miopatia da caquexia, piomiosite, miosite do HIV, miosite do HTLV-I, miopatia da zidovudina (AZT), rabdomiólise</i>                                                                               | 5-40                   |
| Espondiloartropatias<br><i>Artrite reactiva, artrite psoriásica, espondiloartropatia indiferenciada</i>                                                                                                                                        | 1,0-15,0               |
| Vasculites<br><i>Poliarterite nodosa, Churg-Strauss, poliangeíte microscópica, púrpura de Henoch-Schonlein, angeíte linfocítica benigna, granulomatose linfomatóide, linfoma angiocêntrico, angeíte primária de sistema nervoso central</i>    | 1,0-40,0               |
| Síndrome sicca<br><i>Síndrome de Sjögren, síndrome sicca secundária ao uso de medicações</i>                                                                                                                                                   | 0,5-38                 |
| Fibromialgia                                                                                                                                                                                                                                   | 2,0-35                 |
| Fenômeno de Raynaud                                                                                                                                                                                                                            | 1,0-17,0               |
| Artrite<br><i>Artrite associada ao HIV, artrite associada ao Indinavir</i>                                                                                                                                                                     | 5,0-12                 |
| Síndrome dolorosa articular                                                                                                                                                                                                                    | 4,1-10                 |
| Tendinite associada ao HIV                                                                                                                                                                                                                     | 2,0-5,0                |
| Artrite séptica                                                                                                                                                                                                                                | 0,2- 3,5               |
| Discite infecciosa                                                                                                                                                                                                                             | 0,3-1,0                |
| Outras infecções músculo-esqueléticas<br><i>Tuberculose, micobacterioses atípicas, angiomatose bacilar</i>                                                                                                                                     | < 1,0                  |
| Processos neoplásicos<br><i>Linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi</i>                                                                                                                                                                         | < 1,0                  |
| Outras manifestações<br><i>Síndrome lúpus-like, síndrome de Sweet, doença de Behçet, síndrome da infiltração linfocítica difusa, necrose avascular, osteoporose, gota, osteoartropatia hipertrófica, síndrome da reconstituição imunitária</i> | < 1,0                  |

Adaptado das referências 6,12-15.

attempt of elucidating many still existing questions.

**Keywords:** Reactive Arthritis; HIV; AIDS; Immunology; Immunopathogeny.

## Introdução

A artrite reactiva (ARe), classificada entre as espondiloartropatias, pode ser definida como uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada primordialmente por sinovite asséptica que ocorre, em geral, em indivíduos geneticamente predispostos, duas a quatro semanas após uma infecção à distância, mais comumente envolvendo os tratos gastro-intestinal e genitourinário.<sup>1</sup> Via de regra se apresenta como uma oligoartrite assimétrica, afetando as grandes articulações de membros inferiores. Ma-

nifestações extra-articulares, como conjuntivite, uveíte, entesopatia, uretrite, balanite e ceratodermia blenorrágica podem acontecer.<sup>2</sup>

A ARe predomina no sexo masculino e acomete principalmente adultos jovens com vida sexual ativa. Sua incidência anual estimada é de 30-40 por 100.000 habitantes,<sup>3</sup> sendo variável de acordo com a população analisada.<sup>4</sup> A presença do antígeno de histocompatibilidade da classe I HLA-B27 e a história de infecção prévia, de etiologia principalmente entérica e urogenital<sup>5</sup> têm sido associados com o desenvolvimento da ARe.

Existem vários agentes infecciosos associados à ARe. A partir de 1987, uma série de publicações têm descrito a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes com espondiloartropatias.<sup>6</sup> Além do aumento na prevalência da ARe nos pacientes com infecção pelo HIV, têm-

-se observado um pior prognóstico da espondiloartropatia – nos indivíduos infectados pelo HIV, a ARe parece ter um curso mais grave, progressivo e refratário ao tratamento convencional.<sup>6-8</sup>

Embora alguns dos fatores envolvidos no desencadeamento da ARe sejam conhecidos, diversos aspectos de sua imunopatogenia, como a participação de fatores indutores, protetores ou moduladores da progressão da doença estão pouco estudados. Existem ainda vários questionamentos sobre a associação da ARe e infecção pelo HIV.

Nesse artigo, são revistos conceitos da associação entre a infecção pelo HIV e o curso da ARe, princípios da imunopatogenia da ARe e da co-existência das duas condições. O estudo da imunopatogenia dessa associação é ponto primordial para a tentativa de elucidação das muitas dúvidas ainda existentes.

### Artrite Reactiva e Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV tornou-se uma pandemia, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas.<sup>9</sup> Dentre essas manifestações, um grande número de sintomas reumáticos e fenômenos imunológicos têm sido descritos.<sup>8,10</sup>

Estudos prospectivos com pacientes infectados pelo HIV, sobretudo aqueles relativos a indivíduos do continente africano, forneceram uma evidência do papel direto da infecção pelo HIV no desencadeamento de uma série de manifestações articulares, conforme observado no Quadro I.<sup>5,11-14</sup>

Embora algumas séries reportem que manifestações reumáticas ocorrem em até 40% dos pacientes HIV positivos,<sup>15</sup> esse valor varia amplamente conforme a população estudada. Em Congo-Brazzaville a infecção pelo HIV foi relatada como a principal causa de internação e de sintomas articulares.<sup>16</sup> Esses sintomas podem se manifestar em qualquer momento da evolução da doença, mas parecem ser mais frequentes nos estágios tardios da infecção (AIDS).<sup>9</sup> A espondiloartropatia chega a ser diagnosticada em até 10% dos pacientes infectados pelo HIV.<sup>5</sup> Segundo Njobvu, a ARe é a desordem inflamatória mais comum na população negra da Zâmbia, apresentando forte associação com a infecção pelo HIV.<sup>17</sup> Um estudo prospectivo de 5 anos, que acompanhou 170 pacientes que preencheram critérios para ARe, concluiu que a ARe associada ao HIV, na Zâmbia negra, segue frequentemente um curso acelerado, com forte ten-

dência a recaídas, ocorrência precoce de erosões, deformidades articulares e cronificação do quadro. As características clínicas e radiográficas foram, em geral, semelhantes aos dos pacientes HLA B27 positivos não infectados pelo HIV, embora os pacientes HIV-positivos tenham tido uma maior frequência de uveíte, ceratoderma e onicólise.<sup>18</sup> Na série de Buskila,<sup>19</sup> manifestações cutâneas foram frequentes, incluindo seborréia, ceratoderma blenorrágica, psoríase e lesões psoriasiformes, além de eritema malar, não sendo incomum a ocorrência simultâneas de diferentes lesões.

As manifestações articulares da ARe são semelhantes aquelas observadas nos indivíduos sem infecção pelo HIV, exceto pela menor frequência de acometimento de mãos, punhos e dactilite multidigital, entre os pacientes infectados pela retrovírose. A doença axial e a sacroileíte radiológica são raras.<sup>12</sup> O curso clínico é variável, desde um quadro leve, facilmente controlado pelo uso de anti-inflamatórios até um quadro severo, caracterizado por periostite e múltiplas erosões à radiografia, com pouca resposta ao tratamento.<sup>20</sup> Embora haja controvérsias, o diagnóstico da ARe também parece alterar a evolução natural da AIDS, sendo o prognóstico pior naqueles com doença articular de base.<sup>21</sup>

O tratamento da ARe associada à infecção pelo HIV ainda é controverso, especialmente devido à potencial exacerbação da infecção viral pelo uso de drogas imunossupressoras. No entanto, se o paciente não responde à terapia sintomática convencional, deve-se empregar corticosteróides e drogas modificadoras da doença (DMARDs), particularmente nos casos de evolução persistente e progressiva.<sup>12</sup> Quanto à corticoterapia, embora faltem estudos controlados, doses altas de esteróides, utilizadas por períodos relativamente curtos, parecem controlar as manifestações articulares, sem toxicidade significativa. Extrapolações dos resultados do uso de corticóides para tratamento adjuvante da pneumocistose pulmonar e do próprio HIV sugerem uma margem de segurança para esse tratamento.<sup>12</sup> O uso do corticóide intra-articular é considerado seguro, desde que se descarte a possibilidade de artrite séptica.<sup>9</sup> Entre os DMARDs, a hidroxicloroquina é considerada eficaz e segura, sugerindo-se possíveis propriedades anti-retrovirais para essa droga. A sulfassalazina e a ciclosporina são consideradas seguras e eficazes, mas a experiência com a segunda é limitada.<sup>9</sup> Embora existam relatos de elevação rápida da carga viral em



pacientes em uso de metotrexato (7,5 a 15 mg/semana)<sup>22</sup> em geral se considera que a droga pode ser utilizada em pacientes infectados pelo HIV, mesmo com AIDS, desde que estejam em uso de terapia antiretroviral e quimioprofilaxia para pneumocistose.<sup>12</sup>

Existem controvérsias quanto à associação entre os níveis de TNF e de HIV-RNA entre os pacientes infectados pela retrovírose.<sup>23</sup> A terapia com agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) tem sido proposta como uma alternativa viável para pacientes com infecção por HIV, sem AIDS, com ARe refratária aos demais DMARD. Um estudo retrospectivo não observou efeitos adversos significativos atribuídos a esse tipo de terapia, sendo que as contagens de linfócitos T CD4 e os níveis de carga viral permaneceram estáveis durante o tratamento.<sup>24</sup> A população estudada, no entanto, tinha características bastante particulares quanto ao controlo da infecção retroviral, não devendo esses resultados ser extrapolados para outros grupos de pacientes.

Há relatos de pacientes que apresentam deterioração do quadro articular, a despeito da terapia com DMARD, mas que melhoram marcadamente com o uso das novas terapias anti-retrovirais altamente ativas (HAART), o que é acompanhado por aumento significativo da contagem linfocitária.<sup>25</sup> A utilização dos esquemas HAART vem provocando uma alteração marcante no perfil das doenças reumáticas associadas à infecção pelo HIV. A análise longitudinal de uma coorte de 395 pacientes infectados, acompanhados entre os anos de 1989 a 2000, mostrou um declínio significativo na ocorrência de ARe e outras espondiloartropatias. Outras doenças reumáticas foram descritas, incluindo casos de sarcoidose, artrite associada à doença auto-imune tireoideana e doenças do colágeno diversas. Essa mudança do padrão de manifestações reumáticas da doença, atribuída em grande parte ao uso dos esquemas HAART, seria decorrente do aumento da sobrevida dos pacientes, das alterações no perfil da resposta imunitária e das mudanças metabólicas que acompanham o uso das novas drogas.<sup>26</sup>

### Imunopatogenia da Artrite Reactiva

O entendimento da imunopatogenia da ARe e sua associação com a infecção pelo HIV é dependente, primeiramente, da compreensão dos agentes desencadeantes e dos mecanismos envolvidos na

resposta imunitária natural nessa espondiloartropatia.

### Aspectos genéticos

Os antígenos de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) têm forte relação com a ARe. São moléculas de 44 kDa associadas a uma proteína monomórfica de 12 kDa, a  $\beta 2$  microglobulina, expressadas por um heterodímero na superfície de muitos tipos celulares. A função dessas moléculas é a ligação a peptídeos específicos, gerados por proteólise, e apresentação desses peptídeos para células T CD8+ que expressem receptores apropriados.<sup>27</sup> O HLA-B27 é um alelo sorologicamente definido do locus-B de classe I do MHC. Tem vários subtipos que variam de HLA-B\*2701 a HLA-B\*2712.<sup>28</sup> Há uma associação entre esses subtipos do HLA-B27 e espondiloartropatias. Na ARe a ocorrência do HLA-B27 varia de uma forma geral entre 50-90% e tem sido notada uma frequência muito maior de HLA-B27 nas formas crônicas da doença (>90%), quando comparadas com aquelas de curta duração.<sup>29</sup> Na presença do HLA-B27, há um importante papel das células T CD8+, já que as moléculas de MHC de classe I levam a uma indução de seleção tímica positiva de linfócitos T CD8+ e apresentação de antígenos para essas mesmas células na periferia. Por essa razão, uma depleção de células T CD4+ com desregulação da razão de células CD4+/CD8+, levando ao aumento dessas últimas, é capaz de induzir o aparecimento da ARe.<sup>27</sup>

Outros genes, além daqueles que codificam o HLA-B27, estão associados ao surgimento de casos de espondiloartropatias. Um polimorfismo nos alelos da TAP1 e TAP2, independente do HLA-B27, foi correlacionado a uma maior susceptibilidade à ARe.<sup>30</sup> Em Taiwan, os alelos SLC 11A1 274T e 823C são associados à susceptibilidade à ARe, independente do HLAB27.<sup>31</sup>

### Papel dos agentes infecciosos

Uma das hipóteses para explicar a imunopatogenia da ARe é a de que uma infecção, geralmente gastrointestinal ou genitourinária, causada por patógenos intracelulares, desencadearia, no caso da ARe, uma resposta imunitária T CD8+. Esses microorganismos são patógenos intracelulares, e a resposta naturalmente mais efetiva seria mediada por linfócitos T CD4+, e não por T CD8+. A resposta artritogênica poderia envolver peptídeos bacterianos que se ligariam ao HLA-B27 e seriam apre-

sentados às células T CD8+. Paralelamente à indução dessa resposta imunitária, na ausência de uma resposta imunológica efetiva, com eliminação do patógeno, ocorreria uma disseminação sistêmica dos antígenos microbianos, inclusive para tecidos distantes, como a sinóvia. Nesse modelo, a inflamação articular poderia resultar da persistente reatividade e de uma baixa eliminação dos produtos microbianos dentro da sinóvia.<sup>32,33</sup> O papel exato do HLA-B27 na imunopatogenia da ARe permanece ainda pouco conhecido, mas sua presença parece prolongar significativamente a sobrevida de microorganismos artrtrigênicos como *Y. enterocolitica* e *S. enteritidis*.<sup>34</sup> Pacientes com diagnóstico ARe e HLA-B27 positivo apresentam reatividade neutrofílica aumentada, o que pode exacerbar a reação inflamatória imune inata.<sup>35</sup> Existem evidências consideráveis que uma infecção bacteriana antecede e está envolvida no desencadeamento da ARe. Geralmente as infecções envolvidas são de origem entérica<sup>36</sup> ou urogenital<sup>2</sup> com um grande número de microorganismos intracelulares obrigatórios e facultativos envolvidos, incluindo *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* ou *Salmonella typhimurium*. Outros microorganismos, como *Clostridium difficile*<sup>37</sup> e parvovírus humano B19<sup>38</sup> também são relatados como agentes menos comumente relacionados à ARe.

Dentro da membrana e líquido sinoviais são encontrados linfócitos T ativados em maior número, e esse achado parece resultar da resposta local aos antígenos bacterianos presentes nos tecidos sinoviais. A persistência desses produtos dos microorganismos permite a perpetuação da resposta inflamatória.<sup>33</sup> Os componentes bacterianos específicos responsáveis pelo desencadeamento da resposta imunitária não são conhecidos. A determinação desses componentes poderia trazer grandes contribuições para o esclarecimento da imunopatogenia da ARe e para a determinação de um teste sorológico diagnóstico, até ao momento inexistente. Lacoste e colaboradores recentemente sugeriram que proteínas da membrana externa (PME), contra as quais anticorpos foram encontrados tanto no soro quanto no fluido sinovial de uma paciente com ARe, poderiam ser um dos antígenos bacterianos específicos responsáveis pelo desencadeamento da ARe.<sup>39</sup> A persistência da bactéria desencadeante, bem como a presença de outras bactérias no foco da infecção, pode ser importante na cronificação da ARe. Duas formas de persis-

tência bacteriana, relacionadas à deficiência de parede celular bacteriana ou presença de biofilmes bacterianos são descritas, sendo ambas importantes para a compreensão da imunopatogenia da ARe e para a possível elaboração de esquemas antibioticoterápicos para o tratamento.<sup>40</sup>

A ocorrência de ARe em um paciente com diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X, desencadeada por infecção por *Campylobacter coli*, corrobora a hipótese de que a ARe possa ser induzida de forma independente da imunidade humoral, já que os níveis de imunoglobulinas são extremamente baixos nessa deficiência grave de linfócitos B.<sup>41</sup>

### Mimetismo molecular

O mimetismo molecular, ou seja, a presença de pequenas regiões de antígenos humanos idênticos a sequências de proteínas expressas pelo microorganismo infectante, levando a uma reatividade cruzada, é uma outra hipótese levantada para explicar a imunopatogenia da ARe.<sup>33</sup>

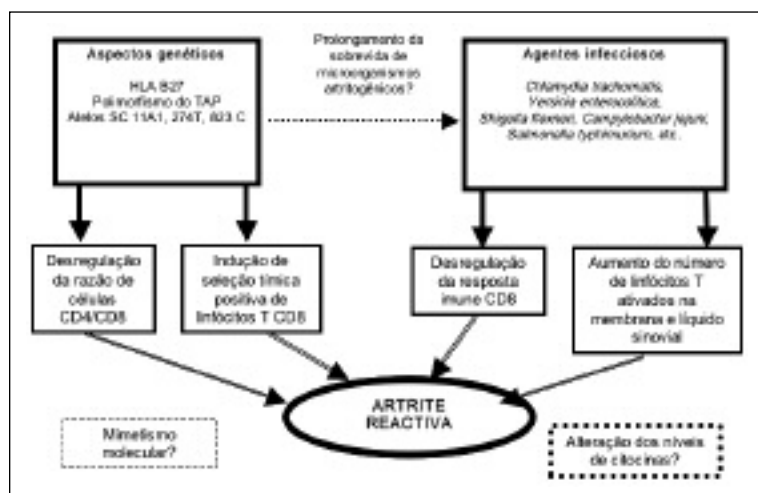
### Outros mecanismos

Alterações nos níveis de citocinas também parecem ser importantes na imunopatogenia dessa espondiloartropatia. As células T de pacientes com ARe apresentam um perfil de secreção de citocinas típica de células T regulatórias, com elevados níveis de IL-10.<sup>42</sup> Tem-se também relatado maiores concentrações de IL-17, IL-6 e TGF- $\beta$  e IFN $\gamma$  no fluido sinovial dos pacientes com ARe, em relação aqueles com artrite reumatóide, sugerindo que células Th1 e Th17 possam ser os principais agentes inflamatórios na ARe.<sup>43</sup>

A Figura 1 mostra de forma esquemática os fatores envolvidos na imunopatogenia da ARe.

### Artrite Reactiva e Infecção Pelo HIV – Aspectos Imunopatogênicos

A participação do HIV nos mecanismos anteriormente propostos para explicar a imunopatogênese da ARe é ainda controversa,<sup>6</sup> a começar pelo papel do HLA-B27 na associação das duas condições. Alguns autores relatam associação entre o HLA-B27 e a ocorrência de ARe em indivíduos infectados pelo HIV, independente do número de células T CD4 circulantes. Segundo essa teoria, indivíduos geneticamente predispostos desenvolveriam ARe quando infectados pelo HIV, e o retrovírus pode-



**Figura 1.** Representação esquemática dos fatores envolvidos na imunopatogenia da ARe.

ria ser um estímulo direto ou indireto para o desencadeamento do quadro.<sup>44</sup> Por outro lado, há publicações indicando que, entre os pacientes africanos infectados pelo HIV, não há associação entre a ARe e o HLA-B27.<sup>17</sup> Várias hipóteses têm sido aventadas para tentar explicar a imunopatogenia da associação entre ARe e infecção pelo HIV. No estudo de Malta<sup>45</sup> uma das teorias propostas é a de que a AIDS predisporia o indivíduo a infecções bacterianas, virais e parasitárias, causadas por microorganismos artríticos, que favoreceriam a ocorrência da ARe. Uma outra possibilidade seria a de que a disfunção imunológica causada pela AIDS resultaria em um aumento do número de células T CD8+, com redução das células T CD4+, o que resultaria em modificação da regulação imunitária, com possível indução da ARe.<sup>46</sup> Uma terceira hipótese, menos aceita, é a de que a ativação imunitária causada pela ARe poderia ativar uma infecção latente por HIV.<sup>45</sup>

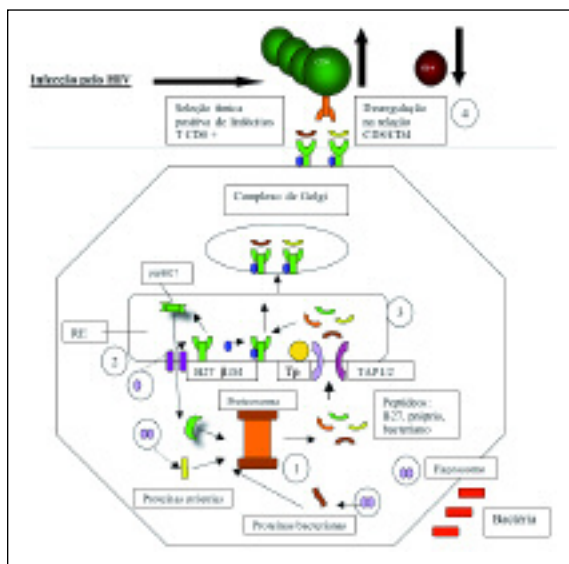
Deve-se levar em consideração alguns possíveis confundidores nesses estudos: a re-infecção com persistência do agente artrítico devido à promiscuidade sexual, diferentes desenhos de estudos, grupos diversos de pacientes estudados (como, por exemplo, homossexuais e usuários de droga intra-venosa), diferentes estágios da infecção pelo HIV e possíveis divergências regionais na epidemiologia do vírus. Os trabalhos de Mills<sup>47</sup> e Cuellar<sup>9</sup> sugerem que a desregulação na produção de citocinas decorrente da infecção pelo HIV promoveria um direcionamento da resposta imunitária de Th1 para Th2. A ativação imunitária pode-

ria ser decorrente da ação direta e do potencial artrítico do HIV, mesmo em estágios precoces da infecção. A Figura 2 mostra de forma esquemática o mecanismo proposto para a imunopatogenia da ARe em pacientes infectados pelo HIV.

O tratamento imunossupressor eventualmente empregado para o tratamento da ARe teria também um papel importante nas modificações do padrão de resposta imunológica em pacientes infectados pelo HIV. Sugere-se que uma resposta dos linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTL) intensa possa ser a causa do controle eficiente do HIV-1 em pacientes infectados

pelo vírus que não desenvolvem sintomas clínicos da doença, mesmo após longo período de exposição. Harrer T e col<sup>48</sup> relataram o caso de um paciente infectado pelo HIV, HLA-B27 positivo, com contagem de linfócitos T CD4 normal e carga viral inferior a 200 cópias/mL, sem terapia antiretroviral, que demonstrava uma resposta CTL HIV específica muito intensa. Esse paciente desenvolveu um quadro de ARe desencadeada por uma infecção aguda por *Chlamydia trachomatis*, necessitando de tratamento com esteróides, anti-inflamatórios e hidroxiquina. A análise das células T HIV-1 específicas revelou uma alta frequência de antígenos CTL HIV-1 gag específicos no sangue e fluido sinovial, enquanto as células CD4 anti-gag somente foram detectadas no sangue periférico. Análise complementar demonstrou que as células T gag específicas tinham predominantemente como alvo o epítipo CTL restrito ao HLA B27 KRWI-ILGLNK (KK10). A terapia imunossupressora com prednisona associou-se à moderada elevação da viremia pelo HIV-1 e redução tanto no número quanto na produção de CTL KK10 específico, indicando que a inibição da função CTL contribui para o aumento da carga viral.<sup>48</sup>

A utilização da terapia HAART nos pacientes infectados pelo HIV associou-se à diminuição da replicação viral e aumento na contagem periférica dos linfócitos T CD4. A restauração do sistema imune, além de controlar e prevenir infecções oportunistas, pode desencadear uma resposta inflamatória a patógenos ocultos (por exemplo, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*,



**Figura 2.** Mecanismos propostos para explicar a imunopatogenia da ARe em pacientes infectados pelo HIV: 1) Interação alterada entre antígenos bacterianos e próprios 2) Transporte retrógrado pelo retículo endoplasmático de peptídeos da cadeia pesada do HLAB27 3) Apresentação restrita ao B27 de antígenos artritegênicos próprios, podendo levar as células T citotóxicas (CD8) à reatividade cruzada com peptídeos bacterianos. 4) Desregulação (CD8/CD4) causada pela infecção pelo HIV, que pode levar ao aumento de populações de células CD8 citotóxicas auto-reativas (que sofreram seleção tímica positiva) aos antígenos apresentados pelo HLA B27. RE: retículo endoplasmático; peptB27: peptídeos de cadeia pesada do HLA-B27; Tp: tapsaisina; TAP: transportador associado ao transporte de peptídeo; β2M: β2 microglobulina.

cytomegalovírus e hepatites B e C. Essa condição é conhecida como «síndrome da reconstituição imunitária» ou «síndrome da restauração imunitária», muitas vezes associada a sintomas musculoesqueléticos. Da mesma forma, o aparecimento *de novo* de doenças auto-imunes possivelmente ocultas como sarcoidose, tireoidite e artrite inflamatória auto-imunes, também têm sido descritas após introdução da terapia HAART. Paralelamente, estudos prospectivos e transversais têm demonstrado uma significativa queda da incidência das espondiloartropatias, especialmente ARe e artrite psoriásica, após o início da terapia HAART.<sup>26</sup>

## Conclusões

A infecção pelo HIV parece ter um papel direto no desencadeamento de uma série de manifestações

articulares e doenças reumáticas, sendo a ARe uma dessas condições. Embora haja controvérsias, a ARe, além de apresentar um curso mais grave e refratário à terapêutica habitual, parece também ser mais frequente em pacientes infectados pelo HIV.

A gravidade do quadro torna muitas vezes necessária a utilização de DMARDs ou drogas modificadoras da resposta biológica, o que levanta o dilema da imunossupressão em pacientes já imunocomprometidos pela infecção pelo HIV.

Por outro lado, o diagnóstico da ARe pode afetar a história natural da infecção pelo HIV, com evolução mais rápida para AIDS e pior prognóstico.

A compreensão da imunopatogenia da ARe é ainda incompleta. O mecanismo de participação do HLA-B27 no processo, embora amplamente estudado, é controverso. Entre as hipóteses aventadas, temos que, em indivíduos geneticamente predispostos, uma infecção, geralmente gastrointestinal ou genitourinária, causada por patógenos intracelulares, desencadearia uma resposta imunitária T CD8+ inadequada. A hipótese da reatividade cruzada, desencadeada por mimetismo molecular, é também defendida. Outros mecanismos imunopatogênicos para a ARe, como a participação de componentes bacterianos específicos, o papel da persistência da bactéria desencadeante e alterações nas concentrações séricas e sinoviais de citocinas são ainda pouco conhecidos.

A infecção pelo HIV pode contribuir através de vários mecanismos na indução da ARe. O vírus poderá ser um desencadeante direto do processo, ou a espondiloartropatia poderá resultar essencialmente da alteração da relação T CD4/T CD8 observada na doença. Nas fases mais avançadas de imunodepressão, a predisposição para infecções diversas, incluindo por agentes artritegênicos, explicaria a maior prevalência de ARe nesses pacientes.

As alterações imunológicas associadas ao uso da terapia HAART têm um efeito benéfico profundo quanto à sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV, mas também contribuem para a alteração da frequência e da natureza das complicações reumáticas observadas nessa população. A redução aparente da incidência de ARe em pacientes tratados com os novos esquemas anti-retrovirais se acompanha do aumento da ocorrência de condições anteriormente pouco descritas nesse grupo, possível consequência da reconstituição imunitária.

A compreensão dos aspectos imunopatogênicos da associação entre a ARe e a infecção pelo HIV

é essencial para o manejo adequado desses pacientes. Os reumatologistas precisam estar atentos às mudanças nos padrões de ocorrência das manifestações reumáticas decorrentes dos esquemas HAART, a fim de prover o diagnóstico e tratamento adequados para os pacientes infectados pelo HIV que apresentem doenças reumáticas.

#### Correspondência para:

Licia Maria Henrique da Mota  
SHIS QI 23 conjunto 02 casa 09, Lago Sul  
CEP: 71660020,  
Brasília- DF- Brasil  
Email: licia@unb.br

#### Referências:

1. Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:21-36
2. Butrimiene I, Ranceva J, Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:459-462
3. Hamdulay SS, Glynn SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J* 2006;82:443-456
4. Collantes E, Zarco P, Muñoz E et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONER) extended report. *Rheumatology* 2007;46:1309-1315
5. Cuellar ML. HIV Infection-Associated Inflammatory Musculoskeletal Disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:403-421
6. Altman EM, Centeno LV, Mahal M, Bielory L. AIDS-associated Reiter's syndrome 1994;72:307-316
7. Keat A. HIV and overlap with Reiter's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:363-377
8. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:147-166
9. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:579-593
10. Biviji AA, Paiement GD, Steinbach LS. Musculoskeletal manifestations of human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:312-320
11. Wegrzyn J, Livrozet JM, Touraine JL, Miossec P. Rheumatoid arthritis after 9 years of human immunodeficiency virus infection: possible contribution of tri-therapy. *J Rheumatol* 2002;29:2232-2234
12. Medina-Rodríguez F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:145-161
13. Simms RW, Zerbin CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;92:368-374
14. Libman BS, Quismorio FP Jr, Stimmmer MM. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1995;22:351-355
15. Medina F, Pérez-Saleme L, Moreno J. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:891-912
16. Bileckot R, Mouaya A, Makuwa M. Prevalence and clinical presentations of arthritis in HIV-positive patients seen at a rheumatology department in Congo-Brazzaville. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:549-554
17. Njobvu P, McGill P, Kerr H, Jellis J, Pabee J. Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998;25:1553-1559
18. Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol* 2005;32:1299-1304
19. Buskila D, Langevitz P, Tenenbaum J, Gladman DD. Malar rash in a patient with Reiter's syndrome-a clue for the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17:843-845
20. Winchester R, Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol* 1988;74:89-93
21. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatol Int* 1989;9:137-141
22. Naides SJ. Viral arthritis including HIV. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:337-342
23. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:407-411
24. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-Tumor Necrosis Factor therapy in HIV positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-712
25. McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H et al. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:696-698
26. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:166-174
27. Abbas AK, Lichtman AH. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. In: Abul KA, Andrew HL, Jordan SP. *Cellular and Molecular Immunology*. Boston,; Editor Elsevier Health Sciences, 2005:96-114
28. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007;6:183-189
29. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:863-883
30. Barron KS, Reveille JD, Carrington M, Mann DL, Robinson MA. Susceptibility to Reiter's syndrome is as-

- sociated with alleles of TAP genes. *Arthritis Rheum* 1995;38:684-689
31. Chen YJ, Lin CH, Ou TT et al. Solute carrier family 11 member A1 gene polymorphisms in reactive arthritis. *J Clin Immunol* 2007;27:46-52
  32. Thiel A, Wu P, Lanowska M, Dong J, Radbruch A, Sieper J. Identification of immunodominant CD4+ T cell epitopes in patients with Yersinia-induced reactive arthritis by cytometric cytokine secretion assay. *Arthritis Rheum* 2006;54:3583-3590
  33. Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:110-116
  34. Kuon W, Kuhne M, Busch DH et al. Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathy. *J Immunol* 2004; 173:4859-4866
  35. Kuuliala K, Orpana A, Leirisalo-Repo M, Repo H. Neutrophils of healthy subjects with a history of reactive arthritis show enhanced responsiveness, as defined by CD11b expression in adherent and non-adherent whole blood cultures. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:934-947
  36. Garg AX, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Clark WF, Ouimet J. Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis. *J Rheumatology (Oxford)* 2008;47:200-204
  37. Putterman C, Rubinow A. Reactive arthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:420-426
  38. Hannu T, Hedman K, Hedman L, Leirisalo-Repo M. Frequency of recent parvovirus infection in patients examined for acute reactive arthritis. A study with combinatorial parvovirus serodiagnostics. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:297-300
  39. Lacoste MG, Cargnelutti DE, Tamashiro H, Di Genaro MS. Study of predominant bacterial antigens triggering antibody response in *Salmonella* reactive arthritis: apropos of a case. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:220-224
  40. Astrauskiene D, Bernotiene E. New insights into bacterial persistence in reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:470-479
  41. Arai A, Kitano A, Sawabe E, Kanegane H, Miyawaki T, Miura O. Relapsing *Campylobacter coli* bacteremia with reactive arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Intern Med* 2007;46:605-609
  42. Appel H, Neure L, Kuhne M, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. An elevated level of IL-10- and TGFbeta-secreting T cells, B cells and macrophages in the synovial membrane of patients with reactive arthritis compared to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:435-440
  43. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2007;34: 2285-2290
  44. Medina-Rodríguez F. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1880-1884
  45. Malta JBNS, Milanelo D, Carvalheiro FAR, Silva MV. Reiter's syndrome associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis* 2002;6:40-46
  46. de Mello e Silva AC, Boulous M. Reiter's syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998;53:202-204
  47. Mills OF, Saradarian KA. Reiter's syndrome and HIV infection. *J Fam Pract* 1991;33:294-296
  48. Harrer T, Beuerle M, Bergmann S, Eismann K, Harrer EG. Inhibition of HIV-1-specific T-cells and increase of viral load during immunosuppressive treatment in an HIV-1 infected patient with *Chlamydia trachomatis* induced arthritis. *J Clin Virol* 2005;34:224-230

## XI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica

Hotel Tivoli Tejo, Lisboa  
2-3 de Outubro de 2008

## ESCLERODERMIA JUVENIL

Patrícia Andrade de Mâcedo,\* Samuel Katsuyuki Shinjo,\* Cláudia Goldenstein-Schainberg\*

**Resumo**

A esclerodermia juvenil é uma doença rara da infância caracterizada por fibrose de pele e/ou de órgãos internos. Suas características clínicas são distintas da forma do adulto. Um diagnóstico precoce, correcta classificação e tratamentos apropriados podem melhorar o prognóstico desses pacientes. Essa revisão tem como objetivo explorar as mais recentes atualizações em relação à classificação, aspectos clínicos, terapêuticos e prognóstico da doença. Em crianças existem duas formas principais: esclerodermia localizada e esclerose sistêmica juvenil. A esclerodermia localizada é a mais comum e está associada a baixa incidência de manifestações extracutâneas. Na esclerose sistêmica, a forma difusa prevalece sobre a forma limitada, com maior incidência de doença cardíaca – principal causa de morte – e melhor prognóstico quando comparada à forma do adulto. O tratamento da esclerodermia juvenil permanece um grande desafio médico e, recentemente, foi proposta sua padronização pelo *EULAR task force* baseada em informações provenientes de estudos realizados na doença do adulto e opiniões de especialistas. Desta forma, maiores estudos na população infantil são necessários.

**Palavras-chave:** Esclerodermia Localizada; Esclerose Sistêmica Juvenil; Síndromes Esclerodérmicas Juvenis; Revisão.

**Abstract**

Juvenile scleroderma is a rare childhood condition characterized by fibrosis of the skin and internal organs. Clinical manifestations of childhood scleroderma are different from adult disease and early recognition, correct classification and treatment

can improve long-term outcome. This review explores the most recent actualizations on clinical manifestations, classification criteria, treatment options and prognosis of juvenile scleroderma. There are two main forms of the disease: localized scleroderma and systemic sclerosis. Localized scleroderma is the most common form in children and mostly restricted to the skin. Juvenile diffuse systemic sclerosis is related to visceral involvement and cardiac disease which is the main cause of death in these patients. The outcome of juvenile systemic sclerosis is better compared with the adult form. Treatment remains a medical challenge and the EULAR task force proposed an approach to juvenile scleroderma treatment, based on expert's opinion and guidelines used for the treatment of adults. Larger studies on childhood scleroderma are warranted.

**Keywords:** Localized Scleroderma; Juvenile Systemic Sclerosis; Juvenile Scleroderma Syndromes; Review.

**Introdução**

As síndromes esclerodérmicas juvenis compreendem um grupo de doenças juvenis raras que engloba a doença mista do tecido conjuntivo, síndromes de sobreposição e esclerodermia juvenil. A esclerodermia juvenil (EJ) é uma condição caracterizada por fibrose cutânea e/ou de órgãos internos. Assim como em adultos, pode ser subdividida em duas formas principais: esclerodermia localizada (ELJ) e esclerose sistêmica (ESJ). Na ELJ, há acometimento praticamente restrito à pele, enquanto que na ESJ, além da pele, podem ser acometidos vísceras e/ou órgãos internos como pulmões, coração e esôfago.

Pelo fato de ser rara, a real incidência da EJ ainda permanece indeterminada. Em indivíduos menores de 16 anos de idade ocorre, em média, numa proporção de três pacientes do sexo feminino para cada masculino.<sup>1-3</sup> Estima-se que menos de 10% dos casos em geral desenvolvem EJ antes dos 20 anos

\*Serviço de Reumatologia  
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

de idade.<sup>4</sup> A forma localizada é 10 vezes mais frequente que a forma sistêmica,<sup>5</sup> e com uma prevalência ao redor de uma para um milhão de crianças,<sup>6</sup> sendo que em neonatos há relatos exclusivos da forma linear.

### Esclerodermia localizada juvenil (ELJ)

É a forma mais comum de EJ, ocorrendo em 90% dos casos. A mais recente classificação proposta subdivide a ELJ em cinco subtipos: morfêa circunscrita, morfêa generalizada, morfêa pansclerótica, esclerodermia linear e morfêa mista.<sup>7</sup> As características de cada um destes subtipos estão mostradas no Quadro I.

Entre as ELJ, o subtipo mais comum é o linear (65%), seguido por morfêa circunscrita (26%), morfêa generalizada (7%) e morfêa profunda (2%).<sup>2</sup> É importante ressaltar, no entanto, que superposi-

ções podem ocorrer e, de fato, 15% dos pacientes apresentam características clínicas de dois ou mais destes subtipos.<sup>2</sup>

As manifestações extra-cutâneas da EL em crianças eram consideradas inexistentes. No entanto, atualmente, considera-se que em média 25% podem desenvolver uma ou mais manifestações extra-cutâneas seja esofágica, pulmonar, articular ou, mais raramente, ocular, sendo mais comuns nas formas lineares da doença.<sup>2,6,8,9</sup> A manifestação articular encontra-se presente principalmente na forma linear. Pode afetar áreas que não estão em contiguidade com o acometimento de pele e associa-se à presença de fator reumatóide, elevação de provas de atividade inflamatória, além de positividade de auto-anticorpos séricos.<sup>2,6</sup> Acometimento neurológico, como convulsões e cefaléia, pode ocorrer, principalmente quando há comprometi-

**Quadro I. Classificação preliminar proposta de esclerodermia localizada juvenil.**

|                      | Subtipo            | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morfêa circunscrita  | (a) Superficial    | Áreas ovais ou circunscritas de induração limitada à derme e epiderme, com alteração de pigmentação e violácea com halo eritematoso (lesão em anel). Únicas ou múltiplas.                                                                                                                                                                |
|                      | (b) Profunda       | Áreas ovais ou arredondadas de induração cutânea envolvendo tecido subcutâneo estendendo-se para fascia e eventualmente musculatura subjacente. Únicas ou múltiplas. Algumas vezes, o sítio primário de envolvimento é o tecido subcutâneo sem envolvimento cutâneo.                                                                     |
| Esclerodermia linear | (a) Tronco/membros | Induração linear envolvendo derme, tecido celular subcutâneo e, algumas vezes, músculos e ossos adjacentes. Afeta principalmente tronco em membros.                                                                                                                                                                                      |
|                      | (b) Cabeça (face)  | Lesão em golpe de sabre. Induração cutânea linear que afeta a face e a porção proximal do couro cabeludo, algumas vezes envolvendo músculos e osso adjacentes.<br>Síndrome de Parry Romberg ou atrofia hemifacial com perda de tecido em um lado da face que pode envolver a derme, tecido subcutâneo, músculos e ossos. A pele é móvel. |
| Morfêa generalizada  |                    | Induração cutânea iniciando como placas individuais (4 ou mais, maiores que 3 cm) que se tornam confluentes e envolvem pelo 2 de 7 áreas anatômicas (cabeça-pescoço, membros, tronco anterior ou posterior).                                                                                                                             |
| Morfêa pansclerótica |                    | Envolvimento circunferencial dos membros afetando pele, tecido subcutâneo, músculos e ossos. A lesão pode envolver outras áreas do corpo sem envolvimento de órgãos internos.                                                                                                                                                            |
| Morfêa mista         |                    | Combinação de 2 ou mais dos subtipos previamente descritos. A ordem dos subtipos concomitantes seguirá primeiro por sua representação dominante em um paciente [ex. morfêa mista (linear-circunscrita)].                                                                                                                                 |

Condições associadas: líquen escleroso e atrófico e atrofoderma de Pasini e Pierini pode ser associada com os subtipos descritos, mas não estão incluídas na classificação acima. Fonte: Conferencia de Consensos, Pádua, Itália, 2004.  
Fonte: Zulian F, Martini G, 2005.



mento da face e do couro cabeludo, sendo que alterações na ressonância nuclear de encéfalo podem estar presentes e consistem em calcificações, alterações de substância branca, mal-formações vasculares ou sinais de vasculite de sistema nervoso central.<sup>6,10</sup> Já os envoltimentos ocular, gastrintestinal (principalmente o refluxo gastroesofágico) e pulmonar são raros ocorrendo, em média em percentagem inferior a 2% dos casos.<sup>2</sup>

### Esclerose sistêmica juvenil (ESJ)

É a forma mais rara de esclerodermia encontrada na faixa etária pediátrica. É subdividida em forma difusa e forma limitada, sendo que em crianças, o subtipo mais comum é a forma difusa, acometendo aproximadamente 90% dos casos e correspondendo a 9,2% das síndromes esclerodérmicas juvenis.<sup>11</sup>

Até recentemente não existiam critérios de classificação para esclerodermia na população infantil o que levava a heterogeneidade de populações estudadas, dificuldades de reconhecimento precoce da doença e estabelecimento de tratamento adequado. Com o intuito de contornar essa situação, em 2007, novos critérios de classificação foram propostos<sup>11</sup> de modo que sugere-se a presença de 1 critério *major* e 2 *minor* para diagnóstico da ESJ (Quadro II).

Geralmente, o quadro inicia-se com a presença do fenômeno de Raynaud (70% dos casos) seguido de edema de mãos, artralgia ou poliartrite de pequenas articulações. Em 10% dos pacientes, após o fenômeno de Raynaud, segue-se o espessamento da pele, alterações pulmonares e do trato gastrintestinal, os quais são pouco frequentes no momento do diagnóstico.<sup>1</sup>

O acometimento cutâneo, em geral, é significativo podendo levar à incapacidade funcional. Inicia-se por edema de mãos, simétrico e indolor, progride para esclerodactilia, espessamento distal e que atinge as porções proximais dos membros. A fibrose cutânea leva à hipo ou hiperpigmentação da pele, perda das pregas cutâneas convencionais e de pêlos. Reabsorção de falanges distais e úlceras cutâneas isquêmicas ou traumáticas podem ocorrer sendo de difícil tratamento e cicatrização. Baseando-se no escore de Rodnan modificado para o adulto, que não é validado em crianças, a fibrose cutânea em população infantil tende a ser menor.<sup>12</sup> Reabsorção e déficit de crescimento de falanges distais mais intensos em pacientes com ESJ também têm sido relatados, sendo justificados

pelo retardo do crescimento secundário à isquemia digital.<sup>12</sup>

Poliartrite de pequenas articulações pode acontecer em até metade dos casos (em média em 30% dos pacientes) e ser um evento precoce da doença. Envolvimento muscular pode estar presente em até 1/3 dos casos,<sup>10</sup> com miosite não progressiva e discreta elevação de enzimas musculares.

O acometimento pulmonar é típico. Pacientes sintomáticos apresentam dispnéia aos esforços e tosse seca. Encontra-se presente em 13% dos pacientes ao diagnóstico e essa porcentagem pode elevar-se até 42% considerando-se a progressão da doença.<sup>1</sup> A apresentação principal é fibrose intersticial pulmonar, predominante nas bases pulmonares, progressiva, levando a um déficit pulmonar de características restritivas na espirometria com redução da capacidade vital forçada. Infiltrado intersticial pulmonar e nódulos periféricos de di-

#### Quadro II. Critérios provisórios para classificação da esclerose sistêmica juvenil\*

##### 1. Critério Major (obrigatório)

Esclerose/induração cutânea em face proximal dos membros

##### 2. Critérios minor (2 obrigatórios)

Cutâneo: esclerodactilia

Vascular periférico: fenômeno de Raynaud, alterações de capilaroscopia ou úlceras digitais

Gastrointestinal: disfagia ou doença do refluxo gastroesofágico

Cardíaco: arritmia ou insuficiência cardíaca

Renal: crise renal esclerodérmica ou hipertensão de início recente

Respiratório: fibrose pulmonar – TCAR ou radiologia convencional pulmonar; redução de DLCO ou hipertensão arterial pulmonar

Neurológico: neuropatia ou síndrome do túnel do carpo

Musculoesquelético: crepitações tendíneas, artrite ou miosite

Sorológico: FAN ou auto-anticorpos relacionados a esclerose sistêmica [FAN centromérico, anti-topoisomerase I (Scl-70), anti-fibrilarina, anti-PM-Scl, anti-fibrilina ou anti-RNA polimerase I ou III].

Abreviaturas: TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

\*Sugere o diagnóstico se tiver um critério *major* e dois *minor*.

Fonte: Zulian F, Woo P, Athreya BH et al, 2007.

mensões reduzidas podem ser vistos em radiografias convencionais e na tomografia computadorizada de tórax. Estes exames complementares, além de mostrarem os aspectos evolutivos do compromisso pulmonar, auxiliam também no diagnóstico precoce de acometimento pulmonar em ES,<sup>13</sup> conforme discutiremos posteriormente. Embora pouco freqüente, a lesão cardíaca ocorre em até 10% dos casos, mas constitui a principal causa de óbito em crianças com ESJ.<sup>1,12</sup> Pericardite assintomática leve pode desencadear quadros de miocardite ou arritmias fatais e fibrose miocárdica pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Já a hipertensão pulmonar pode ser encontrada em 7% dos casos, sendo característica da forma limitada da doença, porém não exclusiva.<sup>1</sup>

Em contraste com a forma sistêmica do adulto, o acometimento do trato gastrointestinal na criança é menos frequente. Doença do refluxo gastroesofágico está presente em até 30% dos pacientes, dos quais um terço são assintomáticos. Em adultos, encontra-se em até 80% dos casos ao diagnóstico, sendo a prevalência próxima a 100% no decorrer da doença. Outras manifestações encontradas são microstomia, atrofia lingual com alterações do paladar, gengivite e alterações dentárias. Síndrome de super-crescimento bacteriano, decorrente de alterações funcionais do duodeno e intestino grosso, pode levar a diarreia crônica, disabsorção e desnutrição. Contudo é rara na criança.<sup>1</sup>

O acometimento renal é representado pela «crise renal esclerodérmica», entidade exclusiva da forma difusa da doença. Caracteriza-se por hipertensão arterial maligna, perda progressiva da função renal e proteinúria que acontece em proporção inferior a 1% dos casos. É decorrente de vasoespasmos renais e hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e mais comum no decorrer do primeiro ano da ESJ; tem relação com uso de corticosteróides em altas doses, e seu tratamento é feito com uso de inibidores da enzima convertora de angiotensina.<sup>1</sup>

Outras manifestações clínicas menos freqüentes são o acometimento de sistema nervoso central (neuropatia craniana), convulsões e anormalidades na ressonância nuclear de encéfalo, além de hipotireoidismo decorrente da fibrose glandular.<sup>14</sup> Xeroftalmia e xerostomia também podem ser observadas decorrentes da infiltração inflamatória e substituição fibrótica dos órgãos afetados.<sup>15</sup>

É importante ressaltar que a forma limitada da

esclerose sistêmica é bastante rara na infância, re-flete 10% dos casos de ESJ,<sup>11</sup> e sua caracterização clínica mais típica é a síndrome CREST que se caracteriza pela presença de calcinose, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, esofagopatia e telangiectasias. Devido à sua raridade, estudos evidenciando suas características clínicas na população infantil são escassos, de modo que análises do quadro clínico e causas de mortalidade estão sempre incluídas em estudos gerais envolvendo ESJ.<sup>1,12</sup>

## Exames complementares

Alterações laboratoriais são mais frequentes na forma sistêmica da doença, ocorrendo na apresentação localizada mais comumente em pacientes portadores de manifestações extracutâneas.<sup>16</sup> No início do quadro em portadores de ELJ podem ser encontradas elevação de provas de atividade inflamatória, em especial a velocidade de hemossedimentação (VHS), além de eosinofilia no sangue periférico, hipergamaglobulinemia e presença de fator reumatóide sérico. Entretanto pacientes com ELJ associada a manifestações extracutâneas e aqueles com morfêa profunda e escleroderma linear apresentam mais alterações laboratoriais.<sup>16</sup> Ademais, evidência de comprometimento auto-imune é reforçado nesses pacientes pela presença do fator reumatóide relacionado ao acometimento articular da doença e que pode ser encontrado em até 30% dos pacientes que apresentam artrite no curso da patologia.<sup>2,8,9,16</sup> De maneira similar, o fator anti-nuclear (FAN) pode estar positivo em até 50% dos casos de ELJ, sendo também mais encontrado naqueles com manifestações extra-cutâneas. Fator reumatóide, anti-topoisomerase I e anti-centrômero podem estar presentes em até 24%, 4% e 3% dos pacientes com ELJ, respectivamente.<sup>2,16</sup> Por outro lado, a freqüência de anti-topoisomerase I e anti-centrômero nas formas localizadas é bastante raro e sua presença já foi relacionada ao acometimento de órgãos internos.<sup>2</sup>

Já na forma sistêmica, observa-se maior positividade de auto-anticorpos e maior percentual de pacientes com alterações laboratoriais como aumento de VHS e PCR, além de leucocitose e eosinofilia que ocorrem, respectivamente, em 35%, 12% e 18% dos casos.<sup>1</sup> Elevações de creatinquinase também podem ser encontradas, em geral, como marcador de quadro miopático associado às síndromes esclerodérmicas, sendo mais prevalen-

te nas formas sistêmicas da doença, em particular na forma sistêmica difusa. A positividade do FAN é ao redor de 80%<sup>10</sup> enquanto que Anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-PM-Scl e anti-centrômero são encontrados em 18%, 9%, 23% e 4% dos pacientes, respectivamente.<sup>1</sup>

Métodos de imagem podem auxiliar o diagnóstico e seguimento do envolvimento cutâneo e de órgãos internos na ESJ e ELJ. Recentemente, ressonância nuclear magnética (RNM) e ultrassonografia (US) vêm sendo utilizadas para diagnóstico e monitoramento de atividade cutânea em pacientes portadores de ELJ, no entanto os achados iniciais mostram que a imagem alcançada com a RNM não é específica da doença e, usualmente, pode ser confundida com os achados de fasciíte eosinofílica, miopatias, etc. Entretanto, a extensão da lesão cutânea, sua progressão e atividade podem ser adequadamente avaliadas o que torna a RNM um possível método para seguimento e controle da EL,<sup>17</sup> apesar do seu alto custo. Já a ultrassonografia foi estudada em uma série pequena de seis casos pediátricos portadores de EL e mostrou ser um método de baixo custo, seguro e sensível suficiente para acompanhamento de atividade e/ou progressão da lesão cutânea em crianças.<sup>18</sup> No entanto, estudos envolvendo maior número de pacientes precisam ser realizados na população infantil no intuito de determinar o real valor destes testes no diagnóstico e acompanhamento da doença.

O comprometimento de órgãos internos deve ser avaliado com a realização de exames dirigidos e específicos. Esofagograma e endoscopia digestiva alta são utilizados para demonstrar o comprometimento esofágico, em particular a dismotilidade esofágica e suas complicações (esofagite de refluxo e esôfago de Barret). Envolvimento pulmonar, especificamente fibrose intersticial, é detectado e monitorado anualmente por meio de exames, como prova de função pulmonar com realização da prova de difusão de monóxido de carbono (DLCO) e tomografia computadorizada de tórax. No caso do primeiro exame, permitiria também um diagnóstico precoce de acometimento pulmonar. O Ecocardiograma transtorácico, por ser um exame não invasivo, é importante para rastreamento e seguimento da hipertensão pulmonar, embora o cateterismo cardíaco direito se mostre o exame mais acurado para seu diagnóstico, porém de uso limitado devido à maior taxa de complicações apresentadas quando comparado ao primeiro.

## Abordagem terapêutica

Poucas medicações e intervenções terapêuticas têm se mostrado eficazes de fato em modificar a evolução da esclerodermia e particularmente em crianças, a escassez de estudos faz com que alternativas avaliadas para adultos sejam extrapoladas para uso infantil.

**Esclerodermia localizada.** Entre as terapias não farmacológicas é fundamental ressaltar a importância da educação familiar acerca da doença, definir uma programação de exercícios físicos e fisioterapia precoce<sup>19</sup> a fim de evitar contraturas e maior prejuízo de capacidade funcional. Proteção vascular, suporte psicológico também devem ser encorajados já na avaliação inicial e eventualmente procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para correção de deformidades em casos de maior gravidade.

Em relação à terapêutica farmacológica, tratamentos tópicos e sistêmicos são utilizados. Glucocorticóides tópicos podem proporcionar bons resultados nas lesões, porém ainda sem níveis de evidência suficientes que justifiquem a sua recomendação sistemática. O calcipotriol 0,005% tópico demonstrou em estudo experimental capacidade de inibir a proliferação de fibroblastos *in vitro* de pacientes portadores de morfea em placas<sup>20</sup> e, em uma avaliação clínica, sua associação com fototerapia UVA1 resultou em redução do espessamento e hiperpigmentação cutâneas.<sup>21</sup> Ressalta-se que há relatos de melhora dos escores de pele com o uso desta medicação isoladamente, após falha terapêutica de corticosteróides tópicos, nas formas linear e morfea ativas.<sup>22</sup> No entanto, estudos controlados, duplo-cegos até ao momento não foram realizados. Já a fototerapia isolada pode ser eficaz em pacientes portadores de esclerodermia localizada, segundo Kreuter *et al.*<sup>23</sup>

Recentemente o imiquimod, novo imunomodulador efetivo no tratamento de quelóides e carcinoma de base celular de pele vem sendo utilizado no tratamento da ES. Ele age aumentando a produção de interferon- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ , citocinas capazes de inibir a produção de fibroblastos. Na morfea, Dytoc *et al.* reportaram uma série de 12 pacientes tratados com imiquimod e os desfechos analisados foram os escores DIET (despigmentação, induração, eritema, telangiectasias) e a análise patológica da lesão. Todos os pacientes apresentaram melhora no escore DIET variando entre 38 a 100%, sendo que houve melhora de 4 a 33%

no acometimento cutâneo histológico.<sup>24,25</sup>

No entanto, é importante salientar que em casos extensos, terapia sistêmica deve ser precocemente considerada. Para as formas lineares ou morféa generalizada, metotrexate se mantém como droga de escolha.<sup>26,27</sup> De fato, Fitch *et al* descreveram uma análise retrospectiva de 17 pacientes pediátricos portadores de ELJ que fizeram uso de metotrexate em doses de 12,5 a 25 mg semanais que tiveram, por meio de análise subjetiva, melhora do espessamento cutâneo.<sup>27</sup> A associação de metotrexato com corticoterapia, seja sob a forma de pulsoterapia isolada ou pulsoterapia seguida de terapia oral, também se mostrou eficaz.<sup>28,29</sup>

Outras medicações como tacrolimus tópico, ciclosporina, colchicina e antimaláricos têm sido relatados como eficazes em algumas séries de casos,<sup>30-34</sup> entretanto estudos controlados não foram realizados, impossibilitando a real avaliação de suas eficácias.

**Esclerose Sistêmica Juvenil.** Alguns estudos demonstraram eficácia de metotrexato, quando empregado no tratamento da lesão cutânea, tanto na forma localizada como na sistêmica. Foi comprovada melhora nos escores de pele e da sensação de bem estar avaliada pelo paciente por meio de escalas visuais analógicas. Neste sentido, Sumanth *et al*<sup>35</sup> observaram melhora do espessamento de pele (pela escala de Rodnan) após 1 ano de tratamento com metotrexate e benefícios na abertura oral, redução da intensidade do fenômeno de Raynaud, hiperpigmentação cutânea e ferimentos digitais já com 6 meses de tratamento.

O fenômeno de Raynaud é tradicionalmente tratado com vasodilatadores, em especial os bloqueadores dos canais de cálcio sendo o principal representante a nifedipina.<sup>36</sup> Novos estudos vêm demonstrando a eficácia dos análogos da prostaciclina<sup>37</sup> em reduzir a intensidade não apenas do fenômeno de Raynaud, mas também da hipertensão pulmonar e da frequência de aparecimento de úlceras digitais. O sildenafil também foi avaliado e mostrou reduzir a frequência de crises vasoespásticas, o tempo cumulativo de crises e melhora do fluxo capilar.<sup>38</sup> Mais recentemente, medicações da classe dos inibidores da endotelina (principalmente o bosentan) também têm sido utilizadas em séries de casos no tratamento de fenômeno de Raynaud revelando benefício inicial no controle das crises e na redução dos sintomas e de úlceras em pacientes refratários ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.<sup>39,40</sup> Deve-se salientar, no

entanto, que até à presente data não existem estudos na faixa etária pediátrica com essas medicações, sendo seu uso ainda experimental e bastante limitado. A doença do refluxo gastresofágico deve ser manejada com omeprazol em altas doses e procinéticos se necessário, enquanto a diarreia crônica pode ser tratada com antibioticoterapia em esquema de troca a cada 21 dias.<sup>41</sup>

Ciclofosfamida 0,5 a 1 g/m<sup>2</sup> (superfície corpórea) sob a forma de pulsoterapia mensal, pode ser uma alternativa no tratamento de doença intersticial pulmonar em atividade,<sup>42</sup> nos pacientes com alteração da prova de função pulmonar (redução da capacidade vital forçada) e do teste da difusão de monóxido de carbono. Na população adulta, há benefício em reduzir a progressão da doença, além de melhora dos sintomas e dos índices de avaliação pulmonar como capacidade vital forçada e difusão de monóxido de carbono. Recomenda-se sua associação com corticosteróides em baixas doses e a manutenção com azatioprina 3 mg/kg/dia deve ser considerada após o período de pulsoterapia que pode variar entre 6 e 18 meses.<sup>43-45</sup> Infelizmente não há estudos dessa medicação na população pediátrica esclerodérmica, de modo que se deve ponderar os riscos de seus efeitos adversos e possíveis efeitos benéficos nesta faixa etária.

O tratamento farmacológico da esclerose sistêmica permanece um desafio, visto que nenhuma droga até o momento teve sua eficácia comprovada de maneira inequívoca em adultos ou crianças. Considerando a população infantil, até um passado breve, não existiam classificações adequadas, de modo que estudos eram feitos com uma população heterogênea, havendo sempre a interferência de síndromes de superposição e outras doenças que cursam com espessamento cutâneo como, por exemplo, a doença mista do tecido conjuntivo. Além disso, o questionário de mensuração de espessamento cutâneo em crianças - escore de Rodnan modificado - encontra-se em análise para sua adaptação para a população infantil com ES.<sup>46</sup>

Diante dessas considerações, a *EULAR task force* composta por 18 reumatologistas, incluindo dois reumatologistas pediátricos, tentou estabelecer um guia para o tratamento da criança com esclerose sistêmica progressiva.<sup>47</sup> Essas recomendações foram reavaliadas por reumatologistas pediátricos no sentido de adaptá-las para a população infantil e o resultado desta reunião foi apresentado, recentemente em 2007, no Encontro da Sociedade Européia de Reumatologia pediátrica em Is-

tambul,<sup>41</sup> de modo que as principais recomendações que atingiram um índice de 85% de concordância foram o uso de: 1ª) ciclofosfamida para doença intersticial pulmonar em atividade; 2ª) prostanóides em úlceras digitais; 3ª) bloqueadores dos canais de cálcio para tratamento do fenômeno de Raynaud; 4ª) inibidores da enzima conversora de angiotensina para crise renal esclerodérmica; 5ª) metotrexato para envolvimento cutâneo precoce; 6ª) inibidores de bomba de prótons para envolvimento esofágico associado a procinéticos em casos de distúrbios de motilidade sintomáticos; 7ª) rodízio de antibióticos para mal-absorção secundária a supercrescimento bacteriano. Vale ressaltar que os corticosteróides sistêmicos foram considerados como de possível risco para o desenvolvimento da crise renal esclerodérmica.<sup>41</sup>

Por ser rara em crianças, não houve consenso acerca do tratamento da hipertensão pulmonar na população infantil devido a pouca experiência em seu manejo, apesar dos inibidores de endotelina como bosentan, ou sitaxentan e inibidores da fosfodiesterase como sildenafil estarem sendo usados em adultos. Em resumo, a maioria das recomendações válidas para tratamento da esclerose sistêmica progressiva em adultos vêm sendo extendidas à população pediátrica, contudo procedimentos padronizados e ensaios clínicos específicos são necessários para validar essas recomendações.<sup>46</sup>

É importante ressaltar ainda que novas terapias estão sendo avaliadas para o tratamento da esclerose sistêmica. Em adultos, o micofenolato de mofetil foi avaliado em doença pulmonar esclerodérmica precoce em 109 pacientes com resultados promissores, demonstrando uma redução na taxa de doença pulmonar clinicamente significativa e uma melhor sobrevida 5 anos após o início da doença.<sup>48</sup> Na ESJ refratária, rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi usado em uma série de 6 pacientes associado à ciclofosfamida; após seguimento de 12 meses houve melhora subjetiva do espessamento cutâneo, porém sem alteração na difusão de monóxido de carbono,<sup>49</sup> de modo que estudos maiores e com maior seguimento são necessários para avaliar a real eficácia dessas medicações não apenas na população adulta, mas também na infantil.

## Prognóstico

A esclerodermia localizada não evolui para esclerose sistêmica progressiva, de maneira que a sobre-

vida dos pacientes portadores de ELJ não difere da sobrevida da população em geral. Já a sobrevida média de pacientes com ESJ é superior à de indivíduos com a forma adulta da doença e, de acordo com o estudo de Scalapino *et al*,<sup>12</sup> as taxas de sobrevida média de 5, 10, 15 e 20 anos são iguais a, respectivamente, 89%, 80%, 74% e 69% para a doença infantil e 75%, 55%, 35% e 20% para a apresentação tardia do adulto.<sup>12</sup> Recentemente, Foeldvari *et al*, em sua série de 135 pacientes portadores de ESJ encontrou uma taxa de sobrevida de 95% em 5 anos nesses pacientes, dados que mais uma vez confirmam o melhor prognóstico dessa patologia quando iniciada na infância.<sup>3</sup>

Algumas crianças têm uma doença de rápida evolução, refratária a tratamento e, mesmo com diagnóstico precoce, o óbito ocorrerá nos primeiros cinco anos de doença, atingindo cerca de 25% dos casos no primeiro ano. Em geral, essas crianças apresentam uma média de idade ao diagnóstico maior quando comparadas às crianças com formas mais brandas da doença, além de apresentarem um menor intervalo de tempo entre início e diagnóstico médico da enfermidade, sugerindo doença mais agressiva. Em outros casos a evolução parece ser mais lenta com menor acometimento de órgãos internos quando comparada à forma adulta.<sup>1</sup>

A principal causa de mortalidade infantil relacionada à esclerodermia associa-se ao acometimento cardíaco, sendo superior àquela encontrada em pacientes adultos com a doença - 15 *vs* 7%, respectivamente.<sup>1,12,46</sup> Esta complicação está intrinsecamente relacionada à forma sistêmica difusa da doença e não existe, até o momento, tratamento imunossupressor que controle a sua progressão.

## Conclusão

A esclerodermia faz parte de um grupo de patologias fibróticas de difícil tratamento. É uma doença rara, sobretudo em crianças, nas quais a real incidência ainda permanece obscura. Seu tratamento farmacológico se mantém como um grande desafio médico, visto que, até o presente momento, poucas terapias se mostraram capazes de retardar a progressão da doença. Estudos em crianças são escassos e a maioria das recomendações para o tratamento de ES ou EL juvenis são provenientes de estudos realizados na população adulta. No entanto, importantes avanços no conhecimento des-

ta patologia foram realizados nos últimos anos, ressaltando a atual classificação e os critérios clínicos para sua definição. Possibilidades terapêuticas estão constantemente sendo desenvolvidas e novos tratamentos que poderão gerar maior impacto na redução de sua morbimortalidade são necessários. Além disso, a validação dos escores funcionais e de atividade da doença para a população infantil portadora de ESJ ajudará na realização de ensaios clínicos controlados, que poderão proporcionar uma real avaliação da eficácia terapêutica nesses pacientes.

#### Correspondência para:

Cláudia Goldenstein-Schainberg  
Serviço de Reumatologia  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3133  
CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: cgs@usp.br

#### Referências

- Martini G, Foeldvari I, Russo R et al. Systemic Sclerosis in Childhood. *Arthritis Rheum* 2006;54:3971-3978.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* 2006;45:614-620.
- Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:556-559.
- Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L, Petty RE. Scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 1977;20:351-354.
- Vancheeswaran R, Black CM, David J et al. Childhood-onset of scleroderma: Is it different of adult-onset disease? *Arthritis Rheum* 1996;39:1041-1049.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;19:606-613.
- Zulian F, Martini G. Preliminary classification criteria for juvenile systemic sclerosis. In: Zulian F and Rupert N, editors. *Proceedings of the II Workshop on nomenclature and diagnostic criteria for Juvenile Scleroderma Syndromes*. Padua. p. 5-16. 2005.
- Goldenstein-Schainberg C, Pereira RM, Cossermelli W. Linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:1427-1428.
- Goldenstein-Schainberg C, Pereira RM, Gusukuma MC, Messina WC, Cossermelli W. Childhood linear scleroderma "en coup de sabre" with uveitis. *J Pediatr* 1990;117:581-584.
- Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Gutierrez-Aceves GA et al. Linear scleroderma en coup de sabre: neurological symptoms, images and review. *Rev Neurol* 2005;41:533-537.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH et al. The Pediatric Rheumatology European Society / American College of rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:203-212.
- Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M et al. Childhood Onset Systemic Sclerosis: Classification, Clinical and Serologic Features and Survival in Comparison with Adult Onset Dis. *J Rheumatol* 2006;33:1004-1013.
- Shahin AA, Sabri YY, Mostafa HÁ et al. Pulmonary function tests, high-resolution computerized tomography, alpha1-antitrypsin measurement, and early detection of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001;20:95-100.
- Gordon MB, Klein I, Dekker A et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;95: 431-435.
- Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2007;46:321-326.
- Zulian F, Vallong C, Woo P et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2873-2881.
- Horger M, Fierbeck G, Kuemmerle-Deschner J et al. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 2008;190: 32-39.
- Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology* 2007;46:1316-1319.
- Worret WI, Jessberger B. Effectiveness of LPG treatment in morphea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:527-530.
- Bottomley WW, Jutley J, Wood EJ, Goodfield MD. The effect of calcipotriol on lesional fibroblasts from patients with active morphea. *Acta Derm Venereol* 1995;75:364-366.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001;18:241-245.
- Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-215.
- Kreuter A, Hyun J, Stucker M et al. A randomized controlled study of low-dose of UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:440-447.
- Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005;153:815-820.
- Man J, Dytoc MT. Use of imiquimod cream 5 % in the treatment of localized morphea. *J Cutan Med Surg* 2004;8:166-169.
- Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch*

- Dermatol 2005;141:847-852.
27. Fitch PG, Retting P, Burnham JM et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006;33:609-614.
  28. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91-95.
  29. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JL. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006;155:1013-1020.
  30. Mancuso G, Berdondini RM. Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003;13:590-592.
  31. Wörle B, Hein R, Krieg T, Meurer M. Cyclosporin in localized and systemic scleroderma-a clinical study. *Dermatologica* 1990;181:215-220.
  32. Brownell I, Soter NA, Franks AG Jr. Familial linear scleroderma (en coup de sabre) responsive to anti-malarials and narrowband ultraviolet B therapy. *Dermatol Online J* 2007;13:11.
  33. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis-a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12:165-173.
  34. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6:705-712.
  35. Sumanth MK, Sharma VK, Khaitan BK, Kappor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 2007;46: 218-223.
  36. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:145-150.
  37. Scorza R, Caronni M, Mascagni B et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503-508.
  38. Fries R, Shariat K, von Wilmsowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112:2980-2985.
  39. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43:1454-1456.
  40. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CG. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1398-1399.
  41. Zulian F, Kowal-Bielecka O, Miniati I et al. Preliminary agreement of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES) on the EUSTAR/EULAR recommendations for the management of systemic sclerosis in children [abstract]. Proceedings of the 14th Pediatric Rheumatology Congress, Istanbul, Turkey 2007. p. 5-9.
  42. Clements P, Furst DE, Silver RM et al. The Scleroderma Lung Study (SLS) shows the beneficial effects of cyclophosphamide over placebo in systemic sclerosis patients with active alveolitis. *Arthritis Rheum* 52 (S257), pp. 2005.
  43. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D et al. Therapeutic Strategy Combining Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine to Treat Worsening Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Open-label Study. *J Rheumatol* 2008 (In press).
  44. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731-736.
  45. Airò P, Danieli E, Rossi M. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:293-296.
  46. Zulian F, Martini G. Childhood Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:592-597.
  47. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J et al. EULAR/EUSTAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (SII): 213.
  48. Liossis SNC, Bounas A, Andonopulos AP. Mycophenolate mofetil as first line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. Pilot study showing the efficacy of MMF associated with small doses of corticosteroids in patients with diffuse SSc and recent alveolitis. *Rheumatology* 2006;45: 1005-1008.
  49. Adams AB, Barillas-Arias L, Angeles ST et al. Cyclophosphamide and Rituximab combination therapy for the treatment of juvenile-onset scleroderma: 6 patient case series. *Arthritis Rheum* 2006;54:169.

## APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION: THE PARADOX OF SALIVARY GLANDS IN SJÖGREN'S DISEASE

Rafael Herrera-Esparza, JuanJosé Bollain-y-Goytia, Claudia Ruvalcaba, MaGuadalupe Ruvalcaba,  
Deyanira Pacheco-Tovar, Esperanza Avalos-Díaz

### Abstract

**Aim:** To assess apoptosis and proliferation in salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome.

**Methods:** Studies were performed in twenty four minor salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome and an equal number of controls. Apoptosis was studied by immunohistochemistry using monoclonal antibodies anti-Fas, FasL and Caspase 3 and apoptotic features by TUNEL. Proliferation was assessed with monoclonal anti-PCNA and anti-Ki67 antibodies.

**Results:** All salivary glands from Sjögren's display apoptotic molecules along the epithelia of salivary ducts, and in a smaller amount in acinar tissue. The presence of Caspase 3, Fas/FasL was concordant with the expression of apoptosis by TUNEL. Proliferation markers were encountered in inflammatory emigrant cells, but not in ductal epithelia nor in acini. Control biopsies poorly expressed apoptotic or proliferation markers.

**Conclusion:** Present data suggests that the ductal epithelial and acinar cells of salivary glands from Sjögren's disease patients exhibit increased apoptosis. Proliferation was mainly observed in infiltrating lymphoid cells. Both events constitute a biological paradox related to the inflammatory process of salivary glands in Sjögren's disease.

**Keywords:** Apoptosis; cell proliferation; Sjögren disease; Salivary glands; PCNA; Caspase 3.

### Resumo

Este estudo avalia a apoptose e a proliferação nas glândulas salivares dos doentes com Síndrome de

Sjögren primária.

**Métodos:** A apoptose foi estudada por imunohistoquímica utilizando anticorpos monoclonais anti-Fas, FasL e Caspase 3 e as características apoptóticas por TUNEL. Os estudos foram executados em vinte e quatro glândulas salivares *minor* de doentes com Síndrome de Sjögren primária e num igual número de controlos. A proliferação foi avaliada com anticorpos monoclonais anti-PCNA e anti-Ki67.

**Resultados:** Todas as glândulas salivares dos doentes com Sjögren apresentavam moléculas apoptóticas no epitélio dos ductos salivares, e menos no tecido acinar, consequentemente a presença do caspase 3, Fas/FasL eram concordantes com a expressão da apoptose por TUNEL. Os marcadores de proliferação foram encontrados nas células inflamatórias presentes, mas não no epitélio ductal nem nos acinos. A expressão de marcadores de apoptose ou de proliferação nos tecidos das biopsias dos controlos foi escassa.

**Conclusão:** Os dados actuais sugerem que as células do epitélio ductal e dos acinos das glândulas salivares dos doentes com doença de Sjögren têm aumento da apoptose. A proliferação foi observada principalmente no infiltrado celular linfóide. Em conjunto, estes eventos constituem um paradoxo biológico relacionado com o processo inflamatório das glândulas salivares na Síndrome de Sjögren.

### Introduction

The pathogenesis of primary Sjögren's disease is multifactorial but the antigen that drives the autoimmune response is still unknown. The disease causes dry eyes and mouth, vasculitis, and neurological symptoms. Symptoms are the result of immune lymphocytic infiltration in lacrimal and salivary glands.<sup>1</sup>

B-cell hyperactivity, increased levels of B-cell-activating factor/B-lymphocyte stimulator and

Centro de Biología Experimental (CBE) Universidad Autónoma de Zacatecas. Guadalupe, Zacatecas. México.



anti-Ro or anti La autoantibodies' production are among the abnormalities of the immune system in Sjögren's disease. The glandular dysfunction results from lymphocytic infiltration around the ductal and acinar epithelium. Infiltrates of activated T cells produce inflammatory cytokines, and these mediators cause tissue damage by cytotoxicity, or induce glandular apoptosis; the apoptotic remains contain intracellular autoantigens that trigger autoantibody production. Another effect of cytokines is the induction of functional quiescence, rather than destructive damage; but in the majority of the patients different cytokines induce lymphocyte proliferation. Since pathophysiology of Sjögren's disease is multifactorial, different environmental factors have been implicated such as HTLV-1 and hepatitis C viruses. However, the possible role of virus in the pathogenesis of Sjögren's is still under investigation.<sup>1-4</sup>

The present study addresses the issue of how apoptosis and proliferation may coexist in salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome.

## Material and Methods

Minor salivary gland biopsies from 24 patients with primary Sjögren's disease were studied; patients fulfilled the revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus.<sup>5</sup> There were 17 females and 7 males with a mean age of 47 years (range 37 - 57). All the patients and controls were previously informed about the biopsy and written consent was obtained. An equal number of biopsies from controls without Sjögren's disease were included; these samples were obtained during oral surgery for other purpose. The protocol was authorized and monitored by the ethics committee of CBE and the study was conducted according to the World Medical Association's Declaration of Helsinki. Specimens were fixed in formaldehyde and included in paraffin, sectioned at 4 µm thin and stained with haematoxylin & eosin. After microscopic evaluation by two pathologists, biopsies were classified according to the revised multilevel assessment of a cumulative focus score (FS).<sup>6</sup> Biopsies were considered negative in case of absence of inflammatory infiltrates (FS=0). The presence of one or more foci/4 mm<sup>2</sup> was classified as positive in spite of the normal appearance of the adjacent glandular parenchyma (0 < FS < 1). Positive FS biopsies were divided in two addi-

tional groups as follows: those with less than two foci/4 mm<sup>2</sup> (1 ≤ FS < 2) and those with two or more foci (FS ≥ 2).

Unstained tissue sections were used for immunohistochemistry.

**Immunohistochemistry.** Slides containing 4 µm sections of minor salivary glands were dewaxed, then permeabilized with 0.01% Triton X-100/PBS and washed three times with PBS. Endogenous peroxidase was blocked with 56°C heated horse serum. After washing, tissues were incubated for 1 hour with anti-FasL (sc-19681 Santa Cruz, Biotechnology, Inc. Santa Cruz, CA), anti-Fas (m3553, Dako Carpinteria, CA), anti-Ki-67 antibody (cat 35-1600, Zymed, San Francisco, CA), and anti-PCNA (cat 13-3900, Zymed). Antibodies were diluted 1:1000 in 10% BFS-PBS. After washings with PBS, bound antibodies were tagged with goat anti-mouse IgG labelled with peroxidase. Colour reaction was induced by 2, 2 diaminobenzidine-0.06% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Sigma, San Luis, MO). Reaction was stopped with 2N sulphuric acid. The slides were then evaluated by three observers; assays were done in triplicate.

**TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL)** was done according to the manufacturer's instructions (Roche Molecular Biochemicals, Penzberg, Germany). Nuclear stripping was performed by immersing the slides for 5 minutes in 10 mM Tris-HCl, pH 8.0, followed by 15 minutes in 20 µg/ml proteinase K dissolved in the same buffer, and finally the slides were washed with PBS. Elongation of the DNA fragments was performed by incubation for 60 minutes at 37°C with 75 µl of the reaction mixture [DDW, 10XTdT buffer (30 mM Tris base, 140 mM sodium cacodylate, pH 7.2, 1 mM cobalt chloride, 1 mM DTT); 10% of the final volume], fluorescein-11-dUTP (0.5 mg dissolved in 1 ml of 10 mM Tris-HCl, pH 7.0), and TdT enzyme (0.3 enzyme units/µl). The reaction was terminated by adding the stop solution (300 mM NaCl, 30 mM sodium citrate, pH 8.0).

## Results

**Lymphocyte infiltrates:** Biopsies from Sjögren's disease were classified as FS1=five biopsies, FS<2=six, FS = 2=five and FS >2=eight biopsies. Control biopsies from normal individuals were all negative (FS 0).

**Apoptotic features:** All minor salivary glands show apoptotic markers. As expected, the Fas receptor

was widely distributed along ductal epithelium and in a lesser amount along acini. No difference between patients and controls was observed as Fas is constitutive. However, normal salivary glands displayed a faint signal of Fas receptor. Meanwhile, Sjögren's salivary glands exhibited a strong Fas signal. It seems that the glandular inflammation over-expresses the Fas receptor. In sharp contrast, the FasL was expressed exclusively in Sjögren's salivary glands, but not in controls. Moreover, the FasL was broadly distributed in inflammatory infiltrates, suggesting that the main source of FasL is lymphocyte-dependent (Figure 1 and Table I).

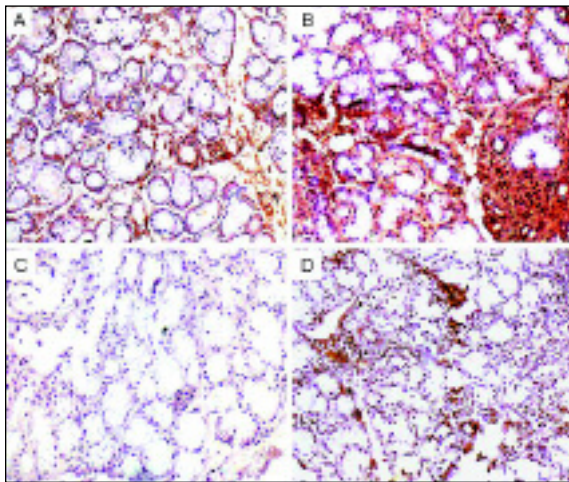
Caspase 3 is a crucial molecule for apoptosis; consequently it was important to define its presence in ductal epithelia and acini. Control biopsies displayed a faint signal of caspase 3; Sjögren's salivary glands expressed a strong signal of caspase 3 in ducts, acini and along inflammatory infiltrates. Because the detection of Fas/FasL pair and Caspase 3 does not necessarily implicate functional ac-

tivity, a complementary TUNEL assay was performed with the following results: Sjögren salivary glands showed positive TUNEL assays, apoptotic tags were distributed along ductal epithelial and acinar cells and were coincident with the Fas/FasL and Caspase 3 presence (Figure 2).

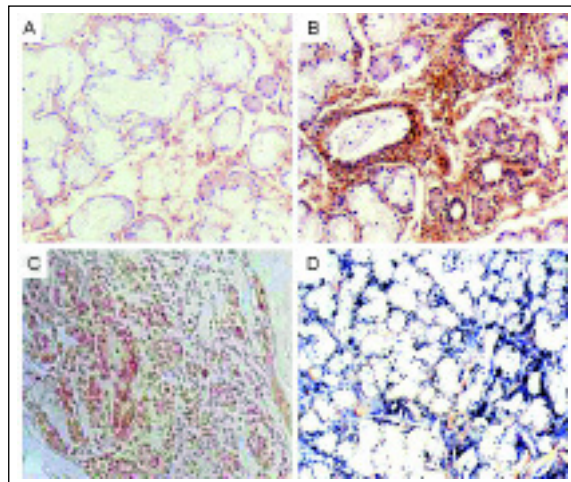
**Proliferation markers:** PCNA and Ki-67 proteins are considered reliable markers of proliferation. No proliferation markers were detected in control biopsies. PCNA was broadly expressed in Sjögren's tissues. Ki-67 was also detected in Sjögren's salivary glands, but the signal was weak. PCNA and Ki-67 were mainly detected along the inflammatory cell infiltrates and ductal epithelia and were absent in acinar cells (Figure 3).

## Discussion

The present study demonstrates that cells of the salivary glands from Sjögren's patients exhibit



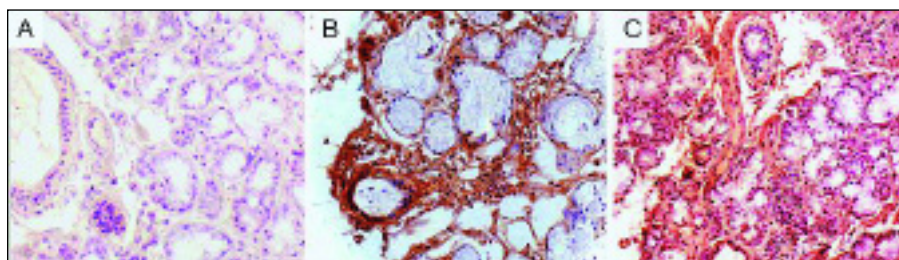
**Figure 1.** Fas receptor distribution in salivary glands of controls (A) and Sjögren disease (B). FasL distribution in controls (C) and in Sjögren disease (D).



**Figure 2.** Caspase 3 distributions in salivary glands of controls (A) and Sjögren disease (B). TUNEL in negative controls (C) and positive in Sjögren salivary glands (D).

**Table I.** Apototic and proliferation markers in salivary glands

| Molecule  | Controls | Distribution               | Sjögren | Distribution                      |
|-----------|----------|----------------------------|---------|-----------------------------------|
| FasR      | 23/24    | Faint in epithelial ducts  | 24/24   | Broad, lymphoepithelial and acini |
| FasL      | 0/24     | Absent                     | 24/24   | Broad, inflammatory cells         |
| Caspase 3 | 0/24     | Absent                     | 17/24   | Broad, lymphoepithelial lesions   |
| TUNEL     | 1/24     | Limited in ducts           | 24/24   | Broad, lymphoepithelial and acini |
| PCNA      | 0/24     | Faint in ductal epithelium | 24/24   | Broad, lymphoepithelial lesions   |
| Ki-67     | 0/24     | Absent                     | 10/24   | Faint, Lymphoepithelial lesions   |



**Figure 3.** Proliferation markers. PCNA expression in salivary glands of controls (A) and in Sjögren disease (B). Ki-67 expression in Sjögren disease (C).

apoptotic features; inflammatory infiltrates in Sjögren's Syndrome display proliferation markers in lymphoid cells and this biological paradox inflammation-apoptosis in Sjögren's disease frequently results in atrophy and secretor dysfunction.

Among the possible mediators of apoptosis in Sjögren's syndrome are the CD8 cells, who may release proteases such as perforin or granzyme B.<sup>7</sup> Another route by which CD8 cell may induce apoptosis is by triggering the Fas pathway, because under stimulation FasL is expressed on its surface. According to our findings, the apoptotic targets are the epithelial and the acinar cells, rather than the infiltrating lymphocytes, which seem to be unable to cause autocrine or paracrine apoptosis. Simultaneous expression of Bcl-2 and FasL in CD8 lymphocytes may increase their resistance to apoptosis.<sup>8</sup>

The presence of CD4 cells in the inflammatory infiltrates of Sjögren's syndrome may be involved in apoptosis. In the animal model of Sjögren's syndrome, glandular apoptosis is induced via CD4 cells. During this process, a cleavage of the 120 kDa alpha-fodrin takes place. Interestingly, this autoantigen is important in triggering the disease in animal models and in humans. This effect is blocked by inhibitors of caspases.<sup>9</sup>

Another mechanism of apoptosis has been proposed in Sjögren's disease: anti-Ro and anti-La autoantibodies from Sjögren's patients may induce apoptosis of the A-253 cell line in a caspase-dependent manner, but this mechanism remains to be clarified.<sup>10,11</sup>

Cell proliferation in Sjögren's disease was recognized by Mickulicz in 1892, who reported a 42-year-old male farmer with lacrimal, parotid, and submandibular enlargement. The excised glands were filled with small round cells (lymphocytes). The patient died, possibly from a lymphoma, perhaps even Waldenstrom's macroglobulinemia.<sup>12</sup> Salivary

glands in Sjögren's disease may develop benign lymphoepithelial lesions and ductal lesions, which are followed by basal cell hyperplasia and aberrant differentiation into a multi-layered and reticulated epithelium. All these changes are the result of cell proliferation. Morphological changes are accompanied by alteration in the cytokeratin pattern and enhanced Ki-67 protein expression.<sup>13</sup> Interestingly, a constant finding in target organs is a progressive focal infiltration of mononuclear lymphoid cells that replace the glandular epithelium. Different cytokines and chemokines are involved in B cell maturation and proliferation, the B cell activating factor being involved in this process.<sup>14</sup> In few cases of Sjögren's syndrome, the uncontrolled proliferation may result in malignant lymphoproliferative diseases.<sup>15</sup>

In summary, there is growing evidence that cytokines, chemokines and proliferation factors create a favourable glandular environment that alters the cell cycle resulting in proliferation of few epithelial areas and lymphoid foci.

Finally, the present investigation demonstrates that inflammatory cells play an important role in this paradox of the cell cycle, by which apoptosis and proliferation can co-exist in the same tissue target, leading to atrophy and loss of function.

#### Acknowledgements

Supported: by PROMEP-UAZ-CA5 Autoinmunidad.

#### Correspondence to

Rafael Herrera-Esparza, MD.  
Chepinque 306, Col. Lomas de la Soledad.  
Zacatecas. 98040. México.  
E-mail: herrerar@cantera.reduaz.mx

#### References

1. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:391-398
2. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for

- disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:558-565
3. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scand J Immunol* 1999; 49:7-10
  4. Badillo Almaraz I, Avalos-Díaz E, Villalobos-Hurtado R, Herrera-Esparza R. FasL and Bax genes are differentially expressed in acinar epithelium and inflammatory cells of primary Sjögren salivary glands. *Minerva Med* 2003;94:341-345
  5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558
  6. Morbini P, Manzo A, Caporali R et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther* 2005;7:343-348
  7. Fujihara T, Fujita H, Tsubota K et al. Preferential localization of CD8+ alpha E beta 7+ T cells around acinar epithelial cells with apoptosis in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1999;163:2226-2235
  8. Manganelli P, Fietta P. Apoptosis and Sjögren syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33:49-65
  9. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjögren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-38
  10. Sisto M, Lisi S, Castellana D et al. Autoantibodies from Sjögren's syndrome induce activation of both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human salivary gland cell line A-253. *J Autoimmun* 2006;27:38-49
  11. Mitolo V. Autoantibodies from Sjögren's syndrome trigger apoptosis in salivary gland cell line. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:418-425
  12. Mikulicz-Radeck Jv: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. *Beiträge zur Chirurgie. Festschrift gewidmet Theodor Billroth. Stuttgart* 1892:610-630
  13. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Riederer A, Löhns U. Lymphoepithelial duct lesions in Sjögren-type sialadenitis. *Virchows Arch* 1999;434:315-323
  14. Jonsson R, Bolstad AI, Brokstad KA, Brun JG. Sjögren's syndrome a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:433-447
  15. Grosbois B, Jego P, Leblay R. Gougerot-Sjögren syndrome and malignant lymphoproliferative syndromes. *Rev Med Interne* 1998;19:319-324

## Jornadas de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia 2008

Hotel Serra da Estrela, Covilhã  
3-5 de Outubro de 2008

**Data limite para envio de resumos:**  
**18 de Setembro de 2008**

# MALE AGEING AND BONE MINERAL DENSITY IN A SAMPLE OF PORTUGUESE MEN

Raquel Lucas,\* Cláudia Silva,\* Lúcia Costa,\*\* Domingos Araújo,\*\*\* Henrique Barros\*

## Abstract

**Aim:** In this study we aimed to estimate the prevalence of osteoporosis and to identify the factors associated with bone mineral density in Portuguese men and to quantify age-related bone loss.

**Participants and methods:** We designed a cross-sectional evaluation of 739 apparently healthy men (20-82 years) recruited during general practice routine visits who volunteered for bone mineral density measurement. Men reporting secondary causes for osteoporosis or using medication known to interfere with bone metabolism were excluded (n=82). Distal forearm bone mineral density was measured using single X-ray absorptiometry (DTX 100, Hologic) and information on demographic, anthropometric, and behavioural aspects was recorded.

**Results:** Forearm bone mineral density decreased significantly with age ( $r=-0.29$ ,  $p<0.001$ ) and was higher in overweight men, and among those who reported moderate or intense physical activity. The prevalence of osteoporosis increased from 1.9% at 40-49 years to 18.6% after 70 years ( $p<0.001$ ). Increasing age was a risk factor and body mass index was protective against the condition.

**Conclusion:** This study showed that bone loss is an important problem in ageing men in our country.

**Keywords:** Age; Bone Mineral Density; Men; Osteoporosis; Portugal

## Resumo

**Objectivos:** Este trabalho teve como objectivos estimar a prevalência e identificar os factores associados à osteoporose numa amostra de homens por-

\*Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

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

\*\*\*Associação Portuguesa de Osteoporose

Source of funding: Laboratórios Sanofi-Aventis

tugueses e quantificar a perda de massa óssea relacionada com a idade.

**Métodos:** Foi desenhada uma avaliação transversal de 739 homens aparentemente saudáveis (âmbito de idades: 20 - 82 anos) recrutados em Centros de Saúde portugueses e que voluntariamente procuraram realizar uma medição da densidade mineral óssea. Foram excluídos os 82 indivíduos que referiram causas de osteoporose secundária, bem como os medicados com fármacos que interferem no metabolismo ósseo. A densidade mineral óssea no antebraço distal foi medida por absorciometria radiológica mono-fotónica (DTX 100, Hologic) e foi registada informação demográfica, antropométrica, comportamental e clínica.

**Resultados:** A densidade mineral óssea no antebraço diminuiu significativamente com o aumento da idade ( $r=-0.29$ ;  $p<0.001$ ) e foi mais elevada nos homens com excesso de peso e nos que referiram actividade física moderada ou intensa. A prevalência de osteoporose aumentou de 1,9% na classe etária dos 40 aos 49 anos para 18,6% a partir dos 70 anos ( $p<0.001$ ). A idade avançada foi factor de risco e o excesso de peso factor protector na osteoporose.

**Conclusão:** O presente estudo indicou que a perda de massa óssea é um problema importante associado ao envelhecimento da população masculina em Portugal.

**Palavras-chave:** Densidade Mineral Óssea; Homens; Osteoporose; Portugal

## Abbreviations

**BMD** – Bone mineral density

**BMI** – Body mass index

**OR (95%CI)** – Odds ratio (95% confidence interval)

## Introduction

Female bone loss, osteoporosis and bone fractures

are recognised as major public health problems in the ageing population in Western societies.<sup>1</sup> Though hip fractures in men account for one third of all hip fractures and have a higher case fatality rate than in women,<sup>2</sup> male osteoporosis has been a relatively neglected disorder and a clear case definition is still not consensual.<sup>1</sup> Over the last decade, the number of studies examining the incidence of fractures, the distribution of bone mineral density or lifestyle risk factors associated with bone loss in men has increased.<sup>3-6</sup> Recently, the international MrOS study indicated that tricyclic antidepressant use, history of fracture at or after age 50, inability to complete a narrow walk trial, falls in previous year, age  $\geq 80$  years, depressed mood, and decreased total hip BMD were independent predictors of non-spine fractures in men over 65 years old.<sup>7</sup> The same study disclosed hormonal pathways in bone loss mechanisms, supporting the hypothesis that the association between weight loss and bone loss at the hip in older men is magnified by sex steroid insufficiency, namely low baseline estradiol, higher baseline sex hormone-binding globulin and greater decline in testosterone.<sup>8</sup>

The process of age-related bone loss is also a subject of current interest. A recent study of the longitudinal changes in bone mass in elderly men indicated that forearm areal bone mineral density was determined by the net loss in bone mineral content that occurs with advancing age. Forearm bone loss was determined by endosteal bone loss, rather than periosteal apposition, which remained constant.<sup>9</sup>

At a populational level, however, there is a relative lack of comprehensive information on the distribution of bone mineral density and on the determinants of male osteoporosis, compared to the worldwide extensive data available on women. Additionally, and probably as a consequence of that, a recent study on osteoporosis treatment in men suggested that there is under-ascertainment and under-treatment of osteoporosis and modifiable secondary causes in older men with fractures.<sup>10</sup>

Therefore, the purpose of this study was to estimate the prevalence of osteoporosis in the forearm and to identify the factors associated with bone mineral density in Portuguese men.

## Participants and Methods

A cross-sectional study was conducted in a non-

-random sample of male volunteers, recruited during general practice routine visits in different regions of Portugal. Eligible participants were all men who voluntarily approached the research team at the primary care centre in order to undergo bone densitometry. Evaluations were equally distributed throughout one calendar year. The research team provided an explanation about the objectives and methods of the planned assessment and invited volunteers to undergo a forearm bone mineral density measurement and a short questionnaire. In the present study we used data from 821 Caucasian community-dwelling men (age 20-99 years), who accepted to participate in the study by giving oral informed consent. Participants were not selected according to their health status, and no information was systematically collected on osteoporosis or fragility fracture history. However, those presenting chronic metabolic or degenerative diseases (such as cancer, type 1 diabetes or renal failure), or using drugs that are known to influence bone metabolism (glucocorticoids, diuretics) were excluded from the present analysis. According to these criteria we excluded 82 subjects. We used data from the remaining 739 apparently healthy men aged 20-82 years. No information on non-participants was collected.

Bone mineral density (BMD) was measured in the non-dominant distal forearm, using one-third radius as region of interest, by single X-ray absorptiometry (Hologic DTX 100). Daily calibration of the densitometer, subject positioning, soft tissue correction and routine analysis were conducted using a standard protocol. The coefficient of variation for repeated measurements of a standard phantom and for repeated measurements of the forearm was 1%.

All participants answered a brief questionnaire applied by trained professionals, comprising information on demographic, behavioural and clinical characteristics. We recorded age, weight, and height as self-reported by participants. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) / height (m<sup>2</sup>) and categorised according to the World Health Organization classes: normal ( $<25.0$  kg/m<sup>2</sup>), overweight ( $25.0$ - $29.9$  kg/m<sup>2</sup>) and obese ( $>29.9$  kg/m<sup>2</sup>). Additionally, present smoking habits and daily intake of alcoholic beverages (only wine and beer were considered) were inquired. Consumption of dairy products was evaluated in large categories, aiming at ordering individuals in three levels of intake (none, equivalent to less than or equal to 500



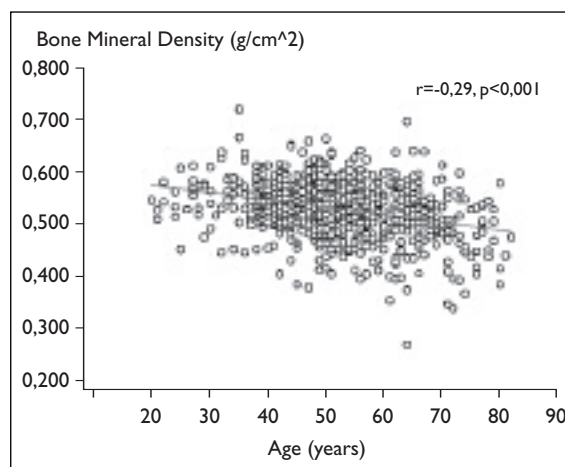
ml and equivalent to over 500 ml of milk per day) rather than quantifying precise amounts of calcium. The cut-off used was 500 ml of milk in order to facilitate interpretation and conversion to other dairy products amounts. No information was collected on the use of calcium or vitamin D supplementation. Work physical activity was described by participants and classified by the research team in sedentary or non-sedentary and leisure-time activity was grouped as low, moderate or intense. As was the case for dairy consumption, three global broad categories were created by collapsing these two variables: sedentary – light home or occupational activity and no leisure time exercise; moderate activity – either non-sedentary occupation or regular exercise; intense physical activity – non-sedentary work and regular exercise. No information on socioeconomic status or level of formal education was collected.

The International Society for Clinical Densitometry proposes the use of a uniform Caucasian male normative database for men.<sup>11</sup> In order to calculate these reference values we used bone mineral density measurements for male participants of this study aged 20 to 39 years. Osteoporosis was defined as bone mineral density over 2.5 standard deviations below the young male reference mean, according to the cut-off value proposed by the World Health Organization for women.<sup>12</sup>

Results are presented as mean (95% confidence intervals) or as point prevalence, in percentage. The association between continuous variables was assessed using Pearson's correlation coefficient. Mean values were compared using Student's t test or analysis of covariance, as appropriate. In order to evaluate risk factors for osteoporosis data were analysed in a case-control approach. Only participants with 40 years and older were considered for this purpose, once younger individuals were used as reference and thus the prevalence of osteoporosis would be, by definition, almost nil. The magnitude of the associations was quantified by estimating crude and adjusted odds ratios using unconditional logistic regression and corresponding 95% confidence intervals (Stata, version 9.0).

## Results

In our sample, as shown in Table I, crude mean BMD (95% confidence interval) decreased from 0.556 (0.546-0.566) g/cm<sup>2</sup> in the 20-39 year-old



**Figure 1.** Age and distal forearm bone mineral density in Portuguese healthy men

group to 0.490 (0.474-0.506) g/cm<sup>2</sup> for those aged 70 years or more,  $p < 0.001$ . There was a significant inverse linear correlation between age and forearm bone mineral density ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.001$ , Figure 1). Additionally, obese men had higher forearm BMD [0.536 (95%CI: 0.525-0.547) g/cm<sup>2</sup>] than overweight [0.539 (95%CI: 0.534-0.544) g/cm<sup>2</sup>] and normoponderal participants [0.525 (95%CI: 0.518-0.532) g/cm<sup>2</sup>],  $p = 0.016$ . Participants reporting more intense physical activity also had slightly higher mean BMD values [0.543 (95%CI: 0.534-0.552) g/cm<sup>2</sup>] than those reporting moderate physical activity [0.542 g/cm<sup>2</sup> (95%CI: 0.536-0.548)] and both had significantly higher BMD values than sedentary participants [0.521 g/cm<sup>2</sup> (95%CI: 0.515-0.527)],  $p < 0.001$ . These differences remained significant after adjusting for age, BMI or both, as appropriate (Table I). We found no significant differences in crude or adjusted mean BMD according to present intake of alcoholic beverages, consumption of dairy products or smoking habits.

The overall prevalence of osteoporosis in subjects aged over 39 was 4.3% and increased from 1.9% at 40-49 years to 18.6% after 70 years ( $p < 0.001$ ). The odds of osteoporosis increased significantly with age, mainly after 60 years-old [(OR<sub>50-59</sub> (95%CI): 1.48 (0.43-5.14)], OR<sub>60-69</sub> (95%CI): 4.20 (1.29-13.68), OR<sub>>69</sub> (95%CI): 11.74 (3.58-38.48)]. On the contrary, the condition was less frequent in overweight participants [(OR<sub>overweight</sub> (95%CI): 0.32 (0.14-0.72)], but not clearly so in obese men (OR<sub>obese</sub> (95%CI): 0.38 (0.11-1.30)). These associations remained significant after adjustment

**Table I. Crude and adjusted mean (95% confidence intervals) distal forearm bone mineral density (BMD, g/cm<sup>2</sup>) in healthy Portuguese men.**

|                                                    | n   | Crude mean<br>BMD | 95% CI      | Adjusted mean<br>BMD* | 95% CI      |
|----------------------------------------------------|-----|-------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| Age (years)                                        |     |                   |             |                       |             |
| 20-39                                              | 90  | 0.556             | 0.546-0.566 | 0.558                 | 0.547-0.569 |
| 40-49                                              | 209 | 0.544             | 0.537-0.550 | 0.545                 | 0.537-0.552 |
| 50-59                                              | 249 | 0.534             | 0.528-0.540 | 0.534                 | 0.527-0.541 |
| 60-69                                              | 132 | 0.519             | 0.509-0.529 | 0.520                 | 0.511-0.529 |
| ≥70                                                | 59  | 0.490             | 0.474-0.506 | 0.491                 | 0.477-0.504 |
| P                                                  |     | <0.001            |             | <0.001                |             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                           |     |                   |             |                       |             |
| ≤24.9                                              | 281 | 0.525             | 0.518-0.532 | 0.520                 | 0.514-0.526 |
| 25.0-29.9                                          | 363 | 0.539             | 0.534-0.544 | 0.534                 | 0.528-0.540 |
| >30.0                                              | 95  | 0.536             | 0.525-0.547 | 0.535                 | 0.524-0.546 |
| P                                                  |     | 0.016             |             | 0.010                 |             |
| Smoking                                            |     |                   |             |                       |             |
| No                                                 | 389 | 0.532             | 0.527-0.537 | 0.529                 | 0.523-0.535 |
| ≤20 cig/day                                        | 133 | 0.540             | 0.530-0.550 | 0.532                 | 0.522-0.542 |
| >20 cig/day                                        | 82  | 0.542             | 0.530-0.553 | 0.533                 | 0.521-0.545 |
| Ex-smoker                                          | 135 | 0.525             | 0.515-0.535 | 0.527                 | 0.518-0.536 |
| P                                                  |     | 0.091             |             | 0.770                 |             |
| Alcoholic beverages (ml/day)                       |     |                   |             |                       |             |
| 0                                                  | 205 | 0.528             | 0.520-0.536 | 0.526                 | 0.518-0.534 |
| <500                                               | 425 | 0.536             | 0.531-0.541 | 0.532                 | 0.526-0.538 |
| 500-1000                                           | 99  | 0.534             | 0.523-0.545 | 0.530                 | 0.519-0.541 |
| >1000                                              | 10  | 0.503             | 0.456-0.549 | 0.511                 | 0.474-0.548 |
| P                                                  |     | 0.362             |             | 0.346                 |             |
| Dairy products (measured as ml<br>of milk per day) |     |                   |             |                       |             |
| 0                                                  | 158 | 0.528             | 0.520-0.536 | 0.527                 | 0.518-0.536 |
| ≤500                                               | 500 | 0.534             | 0.529-0.539 | 0.529                 | 0.523-0.535 |
| >500                                               | 81  | 0.539             | 0.525-0.553 | 0.536                 | 0.524-0.548 |
| P                                                  |     | 0.264             |             | 0.478                 |             |
| Physical Activity                                  |     |                   |             |                       |             |
| sedentary                                          | 322 | 0.521             | 0.515-0.527 | 0.523                 | 0.517-0.529 |
| moderate                                           | 264 | 0.542             | 0.536-0.548 | 0.537                 | 0.530-0.544 |
| Intense                                            | 153 | 0.543             | 0.534-0.552 | 0.535                 | 0.526-0.544 |
| P                                                  |     | <0.001            |             | 0.003                 |             |

\*Adjusted for age, BMI and physical activity, as appropriate, using analysis of covariance

CI – confidence interval

for all covariates (present intake of alcoholic beverages, consumption of dairy products, smoking habits, and physical activity). Alcohol consumption and dairy products intake were not associated with osteoporosis. The significance of the association of physical activity with bone mineral density was lost when considering osteoporosis as the outcome (Table II).

## Discussion

In the present investigation, using a convenience sample of healthy Portuguese men, we found that bone mineral density decreased with advancing age, and we observed a significant protective effect of body mass index and physical activity. The 4.3% prevalence of male forearm osteoporosis was simi-



**Table II. Factors associated with osteoporosis in Portuguese healthy males.**

|                                                        | <b>n (%)<sup>*</sup></b> | <b>OR (95% CI)</b> | <b>Adjusted OR (95% CI)<sup>**</sup></b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------------------|
| <b>Age (years)</b>                                     |                          |                    |                                          |
| 40-49                                                  | 209 (1.9)                | 1***               | 1***                                     |
| 50-59                                                  | 249 (2.8)                | 1.48 (0.43-5.14)   | 1.58 (0.45-5.60)                         |
| 60-69                                                  | 132 (7.6)                | 4.20 (1.29-13.68)  | 3.99 (1.14-13.94)                        |
| ≥70                                                    | 59 (18.6)                | 11.74 (3.58-38.48) | 11.79 (3.17-43.81)                       |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                          |                          |                    |                                          |
| ≤24.9                                                  | 241 (8.3)                | 1***               | 1***                                     |
| 25.0-29.9                                              | 318 (2.8)                | 0.32 (0.14-0.72)   | 0.32 (0.14-0.74)                         |
| ≥30.0                                                  | 90 (3.3)                 | 0.38 (0.11-1.30)   | 0.29 (0.08-1.14)                         |
| <b>Smoking</b>                                         |                          |                    |                                          |
| No                                                     | 347 (3.7)                | 1***               | 1***                                     |
| Ex-smoker                                              | 110 (4.5)                | 2.42 (1.05-5.54)   | 1.54 (0.48-4.91)                         |
| ≤20 cigarettes/day                                     | 64 (4.7)                 | 1.22 (0.43-3.51)   | 1.62 (0.41-6.46)                         |
| >20 cigarettes/day                                     | 128 (8.6)                | 1.26 (0.35-4.57)   | 2.28 (0.93-5.63)                         |
| <b>Alcoholic beverages (ml/day)</b>                    |                          |                    |                                          |
| 0                                                      | 171 (8.2)                | 1***               | 1***                                     |
| <500                                                   | 374 (2.9)                | 0.36 (0.15-0.76)   | 0.39 (0.16-0.92)                         |
| 500-1000                                               | 95 (5.3)                 | 0.62 (0.22-1.79)   | 1.96 (0.30-12.74)                        |
| >1000                                                  | 9 (22.2)                 | 3.20 (0.61-16.9)   |                                          |
| <b>Dairy products (measured as ml of milk per day)</b> |                          |                    |                                          |
| 0                                                      | 148 (6.1)                | 1***               | 1***                                     |
| ≤500                                                   | 437 (4.3)                | 0.70 (0.31-1.59)   | 1.01 (0.41-2.50)                         |
| >500                                                   | 64 (6.3)                 | 1.03 (0.30-3.47)   | 0.97 (0.26-3.66)                         |
| <b>Physical Activity</b>                               |                          |                    |                                          |
| sedentary                                              | 288 (6.6)                | 1***               | 1***                                     |
| moderate                                               | 236 (3.4)                | 0.50 (0.21-1.16)   | 0.84 (0.33-2.11)                         |
| intense                                                | 125 (4.0)                | 0.59 (0.22-1.62)   | 1.21 (0.38-3.79)                         |

\*Number of participants and proportion with osteoporosis (T-score≤-2.5), using as reference population men aged 20 to 39 years-old in the present sample

\*\*Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI), adjusted for all variables present in the table, using unconditional logistic regression

\*\*\*Reference class

lar to the 3-6% estimate after the third National Health and Nutrition Examination Survey, in the United States,<sup>13</sup> and to the 4.8% prevalence found in a Canadian population,<sup>14</sup> both also based on male cut-offs.

However, when considering recent estimates of forearm osteoporosis, the prevalence among Portuguese men was lower than the 13.6% estimate in the MINOS cohort<sup>15</sup> and than the 8.1% prevalence found in Spain.<sup>16</sup> Although the observed disparity between these two geographically close populations may reflect true differences, the non-probabilistic sampling method used in the present study limits our external validity. It is likely that our study is affected by some degree of selection bias, since the studied sample was composed of men who

were recruited during their visits to the general practitioner. These participants probably differ systematically from those we would not be able to reach using this sampling method, namely regarding socioeconomic characteristics.<sup>17</sup> Additionally, we did not collect information on non-participation, not allowing for an estimation of the magnitude of a predictable selection bias. Therefore, our study design impairs a possible extrapolation to the Portuguese general male population, limiting the possibility of inference regarding the populational burden of disease. An additional methodological constraint of this study, which presents inherent additional validity and precision limitations, is the choice of self-reported information (height, weight) and concise instruments (dai-

ry products consumption, physical activity) in order to classify individuals according to the covariates levels.

Osteoporosis is less common in men than in women and has been associated with biomarkers, drugs and behaviours that interfere with bone mass such as serum estradiol, high-dose glucocorticoids, excessive alcohol intake or smoking.<sup>8,18-21</sup> However, as shown in this study, low bone density is also an important problem in men in the absence of such medical situations.

It is unknown how far the decline in BMD is an inevitable part of the ageing process and how great the potential is for prevention. There are problems in drawing conclusions about changes in bone density or its relation with different exposures from cross-sectional data, mainly because period and cohort effects are difficult to separate from age influence. In our sample, as found by others, there was a significant age-associated decrease in mean BMD and a marked increase in the risk of osteoporosis, independently of BMI or physical activity. The age-related declines in male testosterone, androgens, growth hormone, and insulin-like growth factor 1 may lead to reduced bone formation and to bone loss<sup>22</sup> and contribute to explain this finding. A longitudinal study of bone loss at the forearm in French men in a similar age range indicated a higher correlation value of -0.40 compared to -0.29 in the present study.<sup>15</sup> However, this association is not generalizable to other anatomical sites: in the MrOS study each 5-year increase in age was associated with 2.6% lower femoral neck BMD, but 7% higher spine BMD, a difference which was attenuated by adjustment to body weight.<sup>23</sup>

Body mass index and self-reported physical activity also presented an effect on BMD independent of age and it is possible to conclude that measures leading to modifications in lifestyle factors might at least partly prevent the age effect. The relation between BMI and bone density deserves a special interest because the adverse effects of overweight, namely on cardiovascular mortality, need to be balanced with the cross-sectional protective effect that obesity seems to present against osteoporosis, both in men and women.<sup>24</sup> Recently a specific effect of weight on hip bone mineral density has been found in MrOS: an increase of 11.5 kg was associated with 3% greater age-adjusted femoral neck BMD but no such association was found for lumbar spine.<sup>23</sup>

Though we found an increase in BMD with level of exercise, no dose-effect relation was present, and there was no significant effect of physical activity on osteoporosis (men who reported intense physical activity presented a slightly increased risk after adjustment for confounders). These different results can merely reflect the fact that, from a statistical point of view, continuous variables may provide more information but may be explained by misclassification error, as physical activity was assessed just according to type of job and leisure time activities, regardless of the duration and the frequency of exercise. The differences between our extreme classes cannot be regarded as representing extremes of exercise but only the normal range of activity likely to be found in daily living. Moreover, the effect of physical activity on bone dynamics has been considered difficult to assess,<sup>25</sup> and a previous cross-sectional study showed no impact of recreational activity on bone mineral density in middle-aged men.<sup>26</sup> Although vigorous physical activity has been shown to decrease the risk of hip fracture<sup>27</sup>, the European Prospective Osteoporosis Study found no association between the occurrence of vertebral fractures and either current daily activity, or lifelong physical activity undertaken at work and home.<sup>5</sup> Nevertheless, and possibly more relevant than the prevention bone loss, the role of exercise in decreasing fracture risk may be attributable to improvements in muscular strength and coordination.<sup>28</sup> This hypothesis has been confirmed in the United States, where velocity in accomplishing a physical assignment, balance, and grip strength were associated with BMD.<sup>23</sup>

The role of other lifestyle factors in bone loss and in the risk of osteoporosis remains also unclear. Previous investigations showed conflicting results regarding the effect of milk consumption in preventing osteoporosis. Calcium consumption through food seems to have a modest effect on male bone mineral density at the hip but not at the spine and calcium supplementation may have no effect at all.<sup>23</sup> A recent meta-analysis of prospective cohort studies showed that self-reported low milk intake was not associated with increased fracture risk, both in men and women.<sup>29</sup> As was the case with our questionnaire, most studies assess short-term milk consumption or calcium intake and relate it to present BMD, mainly to avoid recall bias. The effect of diet on bone metabolism is different according to age and especially important during peak bone mass attainment,<sup>30</sup> and

knowledge about distant past consumption would provide different clues for understanding the process of osteoporosis.

The effect of chronic alcohol consumption on bone mass in the absence of liver disease is not clear. We found no significant differences in mean BMD or osteoporosis prevalence according to present intake of alcoholic beverages. However, a non-significant lower BMD and an expected higher risk of osteoporosis were found for heavy drinkers but the number of exposed subjects was too small to infer any real adverse effect. A pooled analysis of data from three large cohort studies confirmed that high alcohol intakes conferred a significantly increased fracture risk, independently of bone mineral density. Additionally, the same study suggested a threshold effect of two units of alcohol per day, above which risk significantly increased.<sup>31</sup> Other studies have suggested an apparent protective effect of moderate alcohol intakes, probably because abstainers may have higher risk than light drinkers.<sup>23,32</sup>

Cigarette smoking has been shown to modestly increase the risk of fracture in both sexes<sup>33</sup> but has also shown no effect in hip or spine bone mineral density.<sup>23</sup> In males, we also observed that never smokers presented the lowest prevalence of osteoporosis but ex-smokers presented the highest risk of disease, independently of the effect of age, BMI, physical activity, milk or ethanol consumption. Among ever smokers we found no significant differences between age of beginning of the behaviour (data not shown) but no information is available regarding the number of cigarettes smoked by ex-smokers. It is difficult to explain why ex-smokers presented the highest risk of osteoporosis but a cohort effect cannot be ruled out. Male smoking prevalence is decreasing in our society<sup>34</sup> and marked social and sanitary changes have taken place, making it possible to speculate that these men were more adversely exposed in the susceptible period of peak bone mass attainment.

The usefulness of a young male reference population in the calculation of male T-scores is not consensual. In fact, female cut-offs may be of greater value when the aim is to predict fracture risk in both genders, since they reflect a more conservative estimate. In the present study, we intended to investigate the association between anthropometric and behavioural characteristics and bone mineral density in men, essentially using an aetiological approach, rather than the prediction of frac-

ture risk. Morbidity, mortality, and the associated costs of osteoporotic fractures are well recognised in women, but not as well documented in men. As observed in women, this study showed that age and body mass index were independently associated with bone mineral density and osteoporosis in men and play a significant role in the occurrence of osteoporosis in the Portuguese male healthy population.

#### Correspondência para

Raquel Lucas  
Serviço de Higiene e Epidemiologia  
Faculdade de Medicina do Porto  
4200-319 Porto – Portugal  
E-mail: rlucas@med.up.pt

#### References

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Seeman E. Unresolved issues in osteoporosis in men. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:45-64.
3. Kaptoge S, Reid DM, Scheidt-Nave C et al. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. A population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO). *Bone* 2007;40:662-673.
4. Lau EM, Leung PC, Kwok T et al. The determinants of bone mineral density in Chinese men—results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men. *Osteoporos Int* 2006;17:297-303.
5. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14:19-26.
6. Tracy JK, Meyer WA, Grigoryan M et al. Racial differences in the prevalence of vertebral fractures in older men: the Baltimore Men's Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2006;17:99-104.
7. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007;22:211-219.
8. Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC et al. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: the MrOS study. *Osteoporos Int* 2006;17:1329-1336.
9. Szulc P, Delmas PD. Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 2007;18:495-503.
10. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:953-962.
11. The International Society for Clinical Densitometry.

- 2007 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. URL: <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD2007OfficialPositions-Adult.pdf>. accessed on 17th June 2008. 2007.
12. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
  13. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-1768.
  14. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000;11:897-904.
  15. Szulc P, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Cross-sectional assessment of age-related bone loss in men: the MINOS study. *Bone* 2000;26:123-129.
  16. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebolgar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005;16:603-609.
  17. Atella V, Brindisi F, Deb P, Rosati FC. Determinants of access to physician services in Italy: a latent class seemingly unrelated probit approach. *Health Econ* 2004;13:657-668.
  18. Amin S, Zhang Y, Sawin CT et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med* 2000;133:951-963.
  19. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol* 2000;29:253-259.
  20. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999;149:993-1001.
  21. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
  22. Khosla S. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:110-113.
  23. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2005;16:1525-1537.
  24. De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-1338.
  25. Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:196-199.
  26. Medras M, Slowinska-Lisowska M, Jozkow P. Impact of recreational physical activity on bone mineral density in middle-aged men. *Aging Male* 2005;8:162-165.
  27. Kujala UM, Kaprio J, Kannus P, Sarna S, Koskenvuo M. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Arch Intern Med* 2000;160:705-708.
  28. Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther* 2004;26:15-28.
  29. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 2005;16:799-804.
  30. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:22-28.
  31. Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:737-742.
  32. Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. *Ann Rheum Dis* 2005;64:309-310.
  33. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155-162.
  34. Azevedo A, Machado AP, Barros H. Tobacco smoking among Portuguese high-school students. *Bull World Health Organ* 1999;77:509-514.

# PERFORMANCE OF DECISION ALGORITHMS FOR THE IDENTIFICATION OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN PORTUGUESE POSTMENOPAUSAL WOMEN

Pedro Machado,\* José António Pereira da Silva\*

## Abstract

**Objectives:** Although several algorithms have been proposed to select postmenopausal women (PMW) for dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) measurements, information on their utility in clinical practice is scarce. Our aim was to assess the utility and the economic repercussion of the use of five of these algorithms in Portuguese postmenopausal women.

**Methods:** We included 588 PMW and selected five simple algorithms: ORAI, ABONE, Body Weight Criterion, OSTA and a modified version of OSTA (OST). Sensitivities, specificities, predictive values, areas under the receiver operating characteristic curve (AUROC) and economic estimates were computed.

**Results:** Sensitivities ranged between 71.2%-80.8% and AUROC between 0.611-0.674. In PMW aged  $\geq 65$  years (Y), the use of any of the algorithms would cause extra costs or a residual saving. In PMW aged  $\geq 55$  and  $< 65$ Y, considering total savings, ABONE had the best performance, but considering savings per preventable fracture, ORAI assumed the lead, followed by BWC. In the age group  $\geq 40$  and  $< 55$ Y, the most profitable option considering total savings would be not doing DEXA to anyone; considering savings per preventable fracture, BWC figures as the most useful.

**Conclusions:** This study provides evidence for the validity of all the selected tools as useful algorithms to select PMW for DEXA. On the basis of our results and considering the importance of simplicity in the applicability of an algorithm, we would suggest the following strategy in Portuguese PMW: 1) Aged  $\geq 65$ Y: perform DEXA irrespective of other risk factors. 2) Aged  $< 65$ Y: perform DEXA if body weight  $< 70$ Kg.

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

Note: This study was the winner of the "Osteoporosis Prize, Portuguese Society of Rheumatology/Merck Sharp & Dohme, 2007/2008.

**Keywords:** Osteoporosis; Densitometry; Postmenopausal Women; Screening; Cost-Effectiveness

## Resumo

**Objectivos:** Apesar da validação de vários algoritmos de selecção de mulheres pós-menopáusicas (MPM) para realização de *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA), a informação sobre a sua utilidade clínica é escassa. Foi nosso objectivo avaliar o desempenho e repercussão económica do uso de cinco desses algoritmos em MPM Portuguesas.

**Métodos:** Foram incluídas 588 MPM e considerados cinco algoritmos simples de decisão: ORAI, ABONE, Body Weight Criterion, OSTA e uma versão modificada do OSTA (OST). Calcularam-se sensibilidades, especificidades, valores preditivos, áreas da curva *under the receiver operating characteristic* (AUROC) e estimativas económicas.

**Resultados:** As sensibilidades variaram entre 71.2%-80.8% e a AUROC entre 0.611-0.674. Nas MPM com  $\geq 65$  anos, a utilização de qualquer um dos algoritmos traduziu-se em custos adicionais ou poupança residual. Nas MPM com  $\geq 55$  e  $< 65$  anos, considerando a poupança absoluta, o ABONE tem o melhor desempenho, mas considerando a poupança por fractura evitável, o ORAI assume a liderança, seguido pelo BWC. No grupo com  $\geq 40$  e  $< 55$  anos, a opção mais rentável em termos de poupança absoluta seria a de não realizar DEXA a ninguém. No entanto, considerando a poupança por fractura evitável, o BWC afigura-se como o mais vantajoso.

**Conclusões:** Este estudo fornece evidência da validade destes instrumentos como algoritmos úteis para a selecção de MPM para realização de DEXA. Considerando os resultados e a importância da simplicidade do algoritmo, sugerimos a seguinte estratégia nas MPM Portuguesas: 1) Idade  $\geq 65$  anos: realizar DEXA independentemente de outros factores de risco. 2) Idade  $< 65$  anos: realizar DEXA se peso  $< 70$ Kg.

**Palavras chave:** Osteoporose; Densitometria; Mulheres Pós-Menopáusicas; Rastreio; Custo-Eficácia.

## Introduction

Osteoporotic fractures are a major cause of morbidity and mortality, representing an enormous health care burden in developed countries.<sup>1</sup> At least half of all postmenopausal women will experience fractures during their lifetime.<sup>1</sup> Bone mineral density (BMD) is the most important independent predictor of osteoporotic fracture and each standard deviation reduction in BMD is associated with a 1.5 to 2.5-fold increase in fracture risk.<sup>2</sup> The importance of BMD is reinforced because it represents one of the few risk factors that can be changed leading to effective prevention of fractures.

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) is the gold-standard for the diagnosis of osteoporosis,<sup>3</sup> the lumbar spine and the hip being the preferred measurement sites to this purpose.<sup>4,5</sup> Mass screening for osteoporosis is not recommended because there is considerable overlap of BMD values between those who fracture and those who don't.<sup>6</sup> Cost-effectiveness is also an issue. However, DEXA testing in high-risk groups is essential to identify appropriate candidates for preventive interventions to avoid further bone loss and fracture.<sup>7</sup> Thus, from the population point of view, it is essential to develop and adopt the best strategies for the selection of the population where DEXA testing achieves the highest effectiveness.<sup>6</sup>

A recent review of the clinical applications of bone densitometry suggests that clinicians need tools to identify patients most likely to benefit from DEXA testing.<sup>8</sup> A simple risk assessment tool may also have value for increasing the awareness of osteoporosis and for encouraging more efficient use of BMD measurements, that is, in patients who have a higher probability of low BMD, especially in otherwise healthy, asymptomatic patients. Several studies have examined and confirmed the ability of individual risk factors to identify postmenopausal women likely to have osteoporosis and some have proposed simple composite tools obtained by questionnaire and based on a score.<sup>9-19</sup> While these rules currently use a single cut point for deciding whether to test or not, it has been suggested that two cut points are preferable, as they allow the stratification of the likelihood of osteoporosis as low, moderate or high.<sup>12-16,20</sup> As a risk index, women at

low risk would not require a BMD test, those with moderate risk would be recommended for BMD testing and those at high risk could be treated to prevent fracture without the need for BMD testing.<sup>16,20</sup>

The Portuguese Society of Rheumatology and the Portuguese Society of Metabolic Bone Diseases recommend the selection of women for BMD according to the presence of major and minor risk factors, or according to risk assessment tools.<sup>21</sup> Several guidelines/algorithms to identify high risk subjects have been published.<sup>3,4,21-23</sup>

However, the evidence for the utility of these rules in a clinical setting is scarce.<sup>20,24-28</sup> Moreover, the performance of such algorithms in identifying low bone density has never been tested in the Portuguese population. Their utility is not necessarily the same in different populations, as the contribution of different osteoporotic factors varies in different countries and areas.

In this study we evaluated and compared the performance of five simple decision algorithms for osteoporosis risk in a large sample of Portuguese postmenopausal women. The benefit of a second cut point to convert each decision rule into a risk index (low, moderate or high risk for osteoporosis) was also evaluated. We expanded the analysis beyond the usual description of sensitivity and similar qualities, to explore the impact of each algorithm on the absolute incidence of fractures and their economic burden.

## Materials and methods

### Population and data collection

Data collection took place in *Santo António dos Olivais* (SAOL), Coimbra, Portugal, in the years of 1998 and 1999. The methodology was previously described.<sup>29</sup> This county has a mixture of a rural and an urban population, representing epidemiological patterns of age and gender distribution, income and consumer habits considered to be similar to those of the general Portuguese population. It has about 25000 inhabitants. Residents were randomly selected from the 19000 registered voters following a computer-generated random number list, stratified to gender and 5 year age-groups. People were invited to participate by mail explaining the nature and purposes of the study. There were no exclusion criteria. Non-respondents were contacted a second time. We aimed at a total of at le-

ast 1600 participants. A total of 6000 invitations were sent out before this number was reached; 1100 letters bounced back due to change in address, death and other reasons. Altogether 1745 accepted to participate. From final analysis 73 participants were excluded due to incomplete data or unresolved technical difficulties in the DEXA scan. Reliable BMD of the lumbar spine and hip was available for 1672 participants: 1208 women and 464 men.

Participants responded to a comprehensive questionnaire regarding risk factors for osteoporosis in personal and family history. Height and weight were recorded. DEXA scans of the spine and proximal femur were performed, using a Hologic QDR 4500/c bone densitometer. Scans were performed and analyzed according to the manufacturer's instructions. For the purposes of this study all postmenopausal women with DEXA scans were included (study cohort=588).

### Selection of the decision algorithms and calculation of their scores

Based on a critical review of the literature, with consideration of published performance indicators and simplicity, we selected 5 simple decision algorithms to test in our study cohort: the Osteoporosis Risk Assessment Instrument<sup>13</sup> (ORAI), the Age, Body Size, No Estrogen criterion<sup>9</sup> (ABONE),

the Body Weight Criterion<sup>10</sup> (BWC), the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians<sup>12</sup> (OSTA) and a modified version of the OSTA equation<sup>12, 14</sup> (OST). Their scoring methods, with previously validated selection cut-off points, are presented in Table I. All the information needed was available in the SAOL database.

Each decision algorithm was converted into a risk index to differentiate between low, moderate and high risk for osteoporosis, adopting previously validated cut-off points,<sup>12-16,20</sup> as follows: ORAI - low risk, a score <9, moderate risk, a score between 9 and 17, high risk, a score >17. BWC - low risk,  $\geq 70$  Kg, moderate risk, 57 to 69.9 Kg, high risk, <57 Kg. OSTA and OST - low risk, a score >1, moderate risk, a score of -3 to 1, high risk, a score <-3. Given that, to our knowledge, the ABONE has not been previously evaluated using two cut points, we chose to consider: low risk, a score  $\leq 1$ , moderate risk, a score of 2, high risk, a score of 3, as these are the only possible scores in this algorithm.

All 5 decision algorithm were applied to each one of the 588 postmenopausal women belonging to our study cohort. Age was calculated to the date of the DEXA scan.

### Gold standard

BMD values as assessed by DEXA were used as the gold standard for diagnosing osteoporosis. We used

Table I. Five simple decision rules for bone mineral density testing among postmenopausal women

| Factor                                                                                                                               | Score |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), test if score <math>\geq 9</math></b>                                             |       |
| Age 55-64 years                                                                                                                      | 5     |
| Age 65-74 years                                                                                                                      | 9     |
| Age $\geq 75$ years                                                                                                                  | 15    |
| Weight 60-69.9 Kg                                                                                                                    | 3     |
| Weight <60 Kg                                                                                                                        | 9     |
| Not currently taking oestrogen                                                                                                       | 2     |
| <b>Age, Body Size, No Estrogen (ABONE), test if score <math>\geq 2</math></b>                                                        |       |
| Age >65                                                                                                                              | 1     |
| Weight <63.5 kg                                                                                                                      | 1     |
| Never used oral contraceptive or oestrogen therapy for at least 6 months                                                             | 1     |
| <b>Body weight criterion (BWC), test if</b>                                                                                          |       |
| Weight <70 Kg                                                                                                                        |       |
| <b>Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians (OSTA), test if score &lt; 2</b>                                                     |       |
| $0.2 \times \text{body weight in Kg (truncate to yield an integer)} - 0.2 \times \text{age in years (truncate to yield an integer)}$ |       |
| <b>Osteoporosis Self-assessment Tool (OST), test if score &lt; 2</b>                                                                 |       |
| $0.2 \times (\text{body weight in Kg} - \text{age in years}), \text{truncate to yield an integer}$                                   |       |

the World Health Organization (WHO) thresholds to classify our patients into 3 diagnostic categories: normal (T-score  $\geq -1.0$  SD), osteopenic ( $-1.0 > \text{T-score} > -2.5$  SD) or osteoporotic (T-score  $\leq -2.5$  SD). The young normal reference values used for the calculation of T-scores were NHANES III reference for the hip<sup>30</sup> and the HOLOGIC Caucasian reference database for the spine. In each case, the lowest BMD T-score at the lumbar spine (L1–L4), femoral neck or total hip was considered. DEXA results were available for all the 588 postmenopausal women integrating the study cohort and therefore the gold standard for osteoporosis was available for all of them. When details for only one site were available ( $n=1$ ), BMD was categorized based on that single site.

### Statistical analysis and evaluation of the algorithms' performance for identifying osteoporosis

Descriptive characteristics of the study population were tabulated as means and standard deviations (SD), or proportions as applicable. Differences among groups of patients were calculated by analysis of variance or chi-squared test as applicable.

In order to evaluate the performance of the five selected algorithms, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve of each decision algorithm for selecting women with osteoporosis by BMD testing (the gold standard) were determined. In addition, the predictive values for identifying osteoporosis for each risk index of low, moderate and high risk were calculated.

Exact binomial 95% confidence intervals<sup>31</sup> (CI) were calculated for sensitivities, specificities and predictive values. Sensitivities, specificities and predictive values are proportions calculated according to the results obtained in our sample population. Therefore, they are point estimators in a random sample from the general PMW population. A confidence interval for the binomial parameter broadens that point estimate out, reflecting the uncertainty associated with the limited size of the sample.

Sensitivity was defined as the proportion of women with osteoporosis (DEXA T-score  $\leq -2.5$  SD) who tested positive on the decision algorithm (indication for DEXA in the binomial classification) and specificity was defined as the proportion of women without osteoporosis (DEXA T-score  $> -2.5$

SD) who tested normal on the decision algorithm (having index values in the range considered low risk). Positive predictive value was defined as the proportion of women with a positive algorithm score who were actual cases of osteoporosis and negative predictive value was defined as the proportion of women with a negative algorithm result who were actual non-cases of osteoporosis. The AUROC curve was used as a measure of the overall ability of each strategy to discriminate between postmenopausal women with and without osteoporosis.<sup>32</sup> An area of 1 represents a perfect test; an area  $\leq 0.5$  represents a worthless test.

Statistical analysis was performed using SPSS 14.0 for Windows.

### Economic analysis

The analysis of the algorithms' performance for identifying osteoporosis was expanded by exploring the impact of each algorithm upon the savings in DEXA, the probability of fracture and the economic repercussions of both.

The number of lost cases of osteoporosis, preventable fractures, total savings and savings per preventable fracture were computed from the prevalence of osteoporosis in the different age groups and sensitivities. The estimated absolute risk for "any type of osteoporotic fracture" over ten years was calculated according to data published by Kanis *et al.*<sup>33</sup>

For economic calculations we used the present official cost of DEXA scanning for two sites within the Portuguese National Health System: 126.60€ (*Portaria 132/2003*). The hospital costs for fractures were estimated at 3000€ based on the official 2007 reimbursement table of Portuguese hospitals according to "Homogeneous Diagnostic Groups": around 4000€ per hip and humerus fractures and 1700€ for forearm fractures. For clarity, these calculations were estimated for a population of 10000, extrapolating from our data, and rounded to the nearest unit, for fractures and DEXA scans, and to the nearest hundred for costs.

Therefore, economic items (Table VII) were computed as follows (fractions rather than percentages are used in the formulas below):

- lost cases of osteoporosis:  $(1 - \text{sensitivity}) \times \text{fraction of women with osteoporosis within the age group} \times 10000$
- ten-year fracture probability: mean femoral neck T-score of osteoporotic women was calculated for each age group in our cohort and ba-



sed on that mean result, the 10-year fracture probability for each age group was established according to the data published by Kanis *et al*<sup>33</sup> (who based his estimations on femoral neck T-score)

- c) absolute excess fractures over 10 years (this is the 10-year estimation of the total number of fractures in a 10000 population, due to lost cases of osteoporosis): lost cases of osteoporosis\*ten-year fracture probability, that is  $a*b$
- d) hospital costs for excess fractures (these are the direct hospital costs caused by the absolute excess of fractures over 10 years due to lost cases of osteoporosis): absolute excess fractures over 10 years\*3000€, that is  $c*3000€$
- e) number of avoided DEXA scans (this is the number of DEXA scans that was not performed due to the use of a selection algorithm, compared with the “scan all” option): (1-fraction of women selected for DEXA)\*10000
- f) savings with DEXA scans: number of avoided

DEXA scans\*126.60€, that is  $e*126.60€$

- g) net balance: savings with DEXA scans *minus* hospital costs for excess fractures, that is  $f \text{ minus } d$
- h) net balance per preventable fracture (this is the net balance adjusted to the 10-year estimation of the total number of fractures in a 10000 population): net balance÷absolute excess fractures over 10 years, that is  $g÷c$ .

## Results

Our study population included 588 postmenopausal women aged 42 to 87 years, with a mean age of 60 years. Table II summarizes the descriptive characteristics of the study cohort, including age distribution, WHO criteria and T-score. A large number of participants with less than 65 years were included (72.8%).

Table III summarizes the descriptive character-

**Table II. Summary of descriptive characteristics of the postmenopausal study cohort (n=588)**

|                                                 |               |
|-------------------------------------------------|---------------|
| Age (years, mean ± SD)                          | 60.18 ± 8.57  |
| Age group - n (%)                               |               |
| Age ≥40 and <55 years                           | 204 (34,7)    |
| Age ≥55 and <65 years                           | 224 (38,1)    |
| Age ≥65 years                                   | 160 (27,2)    |
| Time since menopause (years, mean ± SD)         | 12.30 ± 9.25  |
| Height (cm, mean ± SD)                          | 155.90 ± 6.24 |
| Weight (Kg, mean ± SD)                          | 67.18 ± 10.88 |
| Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD) | 27.68 ± 4.46  |
| HRT use – n (%)                                 |               |
| Never                                           | 345 (58.7)    |
| Past                                            | 82 (13.9)     |
| Current                                         | 153 (26.0)    |
| Missing                                         | 8 (1.4)       |
| WHO diagnostic categories - n (%)               |               |
| Normal                                          | 121 (20.6)    |
| Osteopenia                                      | 311 (52.9)    |
| Osteoporosis                                    | 156 (26.5)    |
| T-Score (mean ± SD)                             |               |
| Lumbar spine                                    | -1.57 ± 1.25  |
| Femoral neck                                    | -1.28 ± 1.02  |
| Total hip                                       | -0.66 ± 1.01  |
| ORAI score (mean ± SD)                          | 9.64 ± 6.06   |
| ABONE score (mean ± SD)                         | 1.43 ± 0.87   |
| OSTA score (mean ± SD)                          | 1.47 ± 2.86   |
| OST score (mean ± SD)                           | 1.19 ± 2.50   |

**Table III. Summary of descriptive characteristics of the postmenopausal study cohort (n=588) according to the three WHO diagnostic categories†**

|                                                     | <b>Normal<br/>(n=121)</b> | <b>Osteopenia<br/>(n=311)</b> | <b>Osteoporosis<br/>(n=156)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------|
| Age (years, mean $\pm$ SD)                          | 56.10 $\pm$ 6.50          | 59.49 $\pm$ 8.33              | 64.71 $\pm$ 8.49                | p<0.001  |
| Age group - n (%)                                   |                           |                               |                                 | p<0.001  |
| Age $\geq$ 40 and <55 years                         | 67 (55.4)‡                | 112 (36)                      | 25 (12.3)‡                      |          |
| Age $\geq$ 55 and <65 years                         | 40 (33.1)                 | 124 (39.9)                    | 60 (26.8)                       |          |
| Age $\geq$ 65 years                                 | 14 (11.6)‡                | 75 (24.1)                     | 71 (44.4)‡                      |          |
| Time since menopause (years, mean $\pm$ SD)         | 7.55 $\pm$ 6.66           | 11.73 $\pm$ 8.95              | 17.17 $\pm$ 9.38                | p<0.001  |
| Height (cm, mean $\pm$ SD)                          | 158.21 $\pm$ 5.79         | 156.20 $\pm$ 5.90             | 153.51 $\pm$ 6.46               | p<0.001  |
| Weight (Kg, mean $\pm$ SD)                          | 71.52 $\pm$ 10.15         | 67.4 $\pm$ 10.28              | 63.39 $\pm$ 11.33               | p<0.001  |
| Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD) | 28.62 $\pm$ 4.19          | 27.69 $\pm$ 4.42              | 26.92 $\pm$ 4.63                | p=0.007  |
| HRT use (%)                                         |                           |                               |                                 | p<0.001  |
| Never                                               | 52 (43.0)‡                | 176 (56.6)                    | 117 (75.0)‡                     |          |
| Past                                                | 11 (9.1)                  | 47 (15.1)                     | 24 (15.4)                       |          |
| Current                                             | 56 (46.3)‡                | 84 (27.0)                     | 13 (8.3)‡                       |          |
| Missing                                             | 2 (1.7)                   | 4 (1.3)                       | 2 (1.3)                         |          |
| ORAI score (mean $\pm$ SD)                          | 6.00 $\pm$ 4.69           | 9.14 $\pm$ 5.56               | 13.45 $\pm$ 5.89                | p<0.001  |
| ABONE score (mean $\pm$ SD)                         | 0.93 $\pm$ 0.73           | 1.38 $\pm$ 0.81               | 1.94 $\pm$ 0.80                 | p<0.001  |
| OSTA score (mean $\pm$ SD)                          | 3.16 $\pm$ 2.36           | 1.65 $\pm$ 2.52               | -0.21 $\pm$ 2.96                | p<0.001  |
| OST score (mean $\pm$ SD)                           | 2.64 $\pm$ 2.26           | 1.33 $\pm$ 2.22               | -0.23 $\pm$ 2.49                | p<0.001  |

†The lowest BMD T-score at the lumbar spine, femoral neck or total hip was considered.

‡Significant adjusted standardized residuals. We used adjusted standardized residuals to identify the contribution of different cells to the significance of the chi-square test.

ristics of the study cohort stratified on the basis of the three WHO diagnostic categories.

The overall percentage of osteoporosis at lumbar spine, femoral neck or total hip was 26.5% (n=156). The percentage of osteoporosis at each measurement site was 22.6% at lumbar spine (n=133), 11.1% at femoral neck (n=65) and 3.4% at total hip (n=20). The percentage of women with osteoporosis increased with age from 12.3% among women aged  $\geq$ 40 and <55 years (25/204), 26.8% among women aged  $\geq$ 55 and <65 years (60/224) and 44.4% among women aged  $\geq$ 65 years (n=71/160). The WHO diagnostic categories show significant differences regarding all main risk factors for osteoporosis, and also for all the risk assessment tools under scrutiny.

Table IV shows the sensitivity, specificity, predictive values and area under ROC curve of each decision rule for selecting women with osteoporosis for BMD testing in the study cohort (n=588). All screening tools, when applied with single cut-off point, showed sensitivities above 70%. Specificity was lower, ranging from 44.7% to 63.7%. Negative predictive value was also quite high in all algo-

rithms (84.6% to 88.4%). The AUROC curve is a measure of the test accuracy<sup>32</sup> and in our study it ranged between 0.611 and 0.669. The AUROC curve 95% CI did not include 0.5 for any of the algorithms, confirming their capacity to distinguish between women with and without osteoporosis.

Table V summarizes the percentage of women selected for DEXA scanning as well as sensitivity, specificity, PPV and NPV for each age group. The qualities of the screening tools are different when applied to the different age groups. Overall, most of the screening tools tend to perform better, in terms of sensitivity, in the older age groups. BWC is the only exception to this observation.

Table VI shows the percentage of women with low, moderate, or high risk for osteoporosis by each decision algorithm after application of two cut-off points and corresponding negative (for low risk group) or positive predictive values (for moderate and high risk groups). The low risk group represents the postmenopausal women not selected for DEXA after applying an algorithm. The distinction between moderate and high risk groups is an attempt of stratification of the postmenopausal wo-

**Table IV. Percentage of women selected for DEXA, sensitivity, specificity, predictive values and area under ROC of each decision rule for selecting women with osteoporosis† for BMD in the study cohort (n=588)**

|       | <b>Percentage of women selected for DEXA</b> | <b>Sensitivity, % (95% CI)</b> | <b>Specificity, % (95%CI)</b> | <b>PPV, % (95% CI)</b> | <b>NPV, % (95% CI)</b> | <b>AUROC (95% CI)</b>  |
|-------|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| ORAI  | 56.0<br>(51.8-60.0)                          | 80.8<br>(73.7-86.6)            | 53.0<br>(48.2-57.8)           | 38.3<br>(33.0-43.8)    | 88.4<br>(83.9-92.1)    | 0.669<br>(0.622-0.716) |
| ABONE | 45.6<br>(41.5-49.7)                          | 71.2<br>(63.4-78.1)            | 63.7<br>(58.9-68.2)           | 41.4<br>(35.5-47.6)    | 85.9<br>(81.6-90.0)    | 0.674<br>(0.625-0.723) |
| BWC   | 61.2<br>(57.2-65.2)                          | 77.6<br>(70.2-83.9)            | 44.7<br>(39.9-49.5)           | 33.6<br>(28.8-38.8)    | 84.6<br>(79.3-89.1)    | 0.611<br>(0.562-0.661) |
| OSTA  | 51.0<br>(46.9-55.1)                          | 75.6<br>(68.1-82.1)            | 57.9<br>(52.1-62.6)           | 39.3<br>(33.8-45.1)    | 86.8<br>(82.3-90.5)    | 0.668<br>(0.619-0.716) |
| OST   | 58.5<br>(54.4-62.5)                          | 80.8<br>(73.7-86.6)            | 49.5<br>(44.7-54.4)           | 36.6<br>(31.5-42.0)    | 87.7<br>(82.9-91.6)    | 0.652<br>(0.604-0.699) |

†BMD T-score  $\leq -2.5$  by lowest value at the lumbar spine, femoral neck or total hip was considered.

men selected for DEXA after applying an algorithm. This has been suggested on the basis that it might exclude the need for DEXA in high risk individuals (who could be treated without DEXA).<sup>13</sup> The positive predictive values are quite low, even for the high risk groups. This means that a considerable proportion of patients would be wrongly selected for treatment if a high risk score in any algorithm was taken as direct indication for treatment without performing DEXA. The NPV associated with low risk is much more satisfactory.

Finally, Table VII shows the estimates of lost cases of osteoporosis, absolute excess fractures and cost savings as a consequence of applying each selected algorithm per age-group, as compared with the «scan all» option. For clarity, numbers were calculated for a population of 10000 and rounded to the nearest unit, for fractures and DEXA scans, and to the nearest hundred for costs.

The most restrictive algorithms result in greater savings on DEXA scans, but at the cost of larger number of ignored osteoporosis cases and subsequent fractures. Total savings may be higher but indirect costs, including suffering from fracture, will also be higher. The calculation of “savings per preventable fracture” is an attempt to bring this into account – it may be seen as the savings available to cover indirect costs of fracture, after having covered direct hospital costs. The negative values in the two last columns for those aged  $\geq 65$  years mean that savings with DEXA would not be enough to cover for direct hospital costs.

## Discussion

There are three recommended steps in developing and testing tools to aid clinical decision-making: development, validation in several cohorts and impact assessment. Information on their utility in different populations is especially important in order to establish the generalizability of these approaches and to assure their validity in clinical practice as applied in different clinical and epidemiological settings.<sup>13</sup>

We analyzed the value of 5 simple decision algorithms for selecting individuals for bone mineral testing in 588 Portuguese postmenopausal women; mean age was 60 years and mean time since menopause was 12 years. The relevance of these decision rules could decrease in the future. There is a progressive tendency to recommend the identification of individuals for treatment based on a comprehensive fracture risk assessment rather than BMD status alone.<sup>34</sup> The BMD would be one among other factors to predict fracture risk. However, the importance of the WHO categories in the decision-making remains high and DEXA measurements will still be necessary in the future to incorporate BMD values into the fracture risk equations. Therefore, the performance of decision algorithms for identifying low bone density in postmenopausal women is a matter of great importance.

Compared to the majority of previous reports, this study had the virtue of not being retrospective. It was a cross-sectional study, performed in a

**Table V. Percentage of women selected, sensitivity, specificity and predictive values of each decision algorithm for selecting women with osteoporosis† for BMD, according to the age groups**

|                    | <b>Percentage of women selected for DEXA</b> | <b>Sensitivity, % (95% CI)</b> | <b>Specificity, % (95%CI)</b> | <b>PPV, % (95% CI)</b> | <b>NPV, % (95% CI)</b> |
|--------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>ORAI</b>        |                                              |                                |                               |                        |                        |
| ≤40 and <55 years‡ | 26.0<br>(20.1-32.6)                          | 48.0<br>(27.8-69.0)            | 77.1<br>(70.2-83.0)           | 22.6<br>(12.3-36.2)    | 91.4<br>(85.7-95.3)    |
| ≥55 and <65 years‡ | 51.8<br>(45.0-58.5)                          | 71.7<br>(58.6-82.6)            | 55.5<br>(47.5-63.2)           | 37.1<br>(28.3-46.5)    | 84.3<br>(76.0-90.6)    |
| <65 years‡         | 39.5<br>(34.8-44.3)                          | 64.7<br>(53.6-74.8)            | 66.8<br>(61.5-71.7)           | 32.5<br>(25.6-40.2)    | 88.4<br>(83.9-92.1)    |
| ≥65 years‡         | 100.0<br>(97.7-100.0)                        | 100.0<br>(94.9-100.0)          | N.A.                          | 44.4<br>(36.5-52.4)    | N.A.                   |
| <b>ABONE</b>       |                                              |                                |                               |                        |                        |
| ≥40 and <55 years‡ | 24.5<br>(18.8-31.0)                          | 52.0<br>(31.3-72.2)            | 79.3<br>(72.7-85.0)           | 26.0<br>(14.6-40.3)    | 92.3<br>(86.8-95.9)    |
| ≥55 and <65 years‡ | 27.7<br>(21.9-34.0)                          | 48.3<br>(35.2-61.6)            | 79.9<br>(72.9-85.7)           | 46.8<br>(34.0-59.9)    | 80.9<br>(74.0-86.6)    |
| <65 years‡         | 26.2<br>(22.1-30.6)                          | 49.4<br>(38.4-60.5)            | 79.6<br>(74.9-83.7)           | 37.5<br>(28.5-47.2)    | 86.4<br>(82.1-90.0)    |
| ≥65 years‡         | 97.5<br>(93.7-99.3)                          | 97.2<br>(90.2-99.7)            | 2.2<br>(0.3-7.9)              | 44.2<br>(36.3-52.4)    | 50.0<br>(6.8-93.2)     |
| <b>BWC</b>         |                                              |                                |                               |                        |                        |
| ≥40 and <55 years‡ | 60.3<br>(53.2-67.1)                          | 88.0<br>(68.8-97.5)            | 43.6<br>(36.2-51.2)           | 17.9<br>(11.6-25.8)    | 96.3<br>(89.6-99.2)    |
| ≥55 and <65 years‡ | 59.8<br>(53.1-66.3)                          | 75.0<br>(62.1-85.3)            | 45.7<br>(37.9-53.7)           | 33.6<br>(25.7-42.3)    | 83.3<br>(74.0-90.4)    |
| <65 years‡         | 60.0<br>(55.2-64.7)                          | 78.8<br>(68.6-86.9)            | 44.6<br>(39.3-50.0)           | 26.1<br>(20.8-31.9)    | 89.5<br>(83.9-93.6)    |
| ≥65 years‡         | 64.4<br>(56.4-71.8)                          | 76.1<br>(64.5-85.4)            | 44.9<br>(34.4-55.9)           | 52.4<br>(42.4-62.4)    | 70.2<br>(56.6-81.6)    |
| <b>OSTA</b>        |                                              |                                |                               |                        |                        |
| ≥40 and <55 years‡ | 23.5<br>(17.9-30.0)                          | 44.0<br>(24.4-65.1)            | 79.3<br>(72.7-85.0)           | 22.9<br>(12.0-37.3)    | 91.0<br>(85.4-95.0)    |
| ≥55 and <65 years‡ | 51.3<br>(44.6-58.1)                          | 68.3<br>(55.0-79.7)            | 54.9<br>(46.9-62.7)           | 35.7<br>(26.9-45.1)    | 82.6<br>(74.1-89.2)    |
| <65 years‡         | 38.1<br>(33.5-42.9)                          | 61.2<br>(50.0-71.6)            | 67.6<br>(62.4-72.6)           | 31.9<br>(24.8-39.7)    | 87.5<br>(83.0-91.3)    |
| ≥65 years‡         | 85.6<br>(79.2-90.7)                          | 93.0<br>(84.3-97.7)            | 20.2<br>(12.5-30.1)           | 48.2<br>(39.6-56.9)    | 78.3<br>(56.3-92.5)    |
| <b>OST</b>         |                                              |                                |                               |                        |                        |
| ≥40 and <55 years‡ | 31.4<br>(25.1-38.2)                          | 52.0<br>(31.3-72.2)            | 71.5<br>(64.3-78.0)           | 20.3<br>(11.3-32.2)    | 91.4<br>(85.5-95.5)    |
| ≥55 and <65 years‡ | 62.1<br>(55.4-68.4)                          | 75.0<br>(62.1-85.3)            | 42.7<br>(35.0-50.6)           | 32.4<br>(24.7-40.8)    | 82.4<br>(72.6-89.8)    |
| <65 years‡         | 47.4<br>(42.6-52.3)                          | 68.2<br>(57.2-77.9)            | 57.7<br>(52.3-63.0)           | 28.6<br>(22.5-35.3)    | 88.0<br>(83.0-91.9)    |
| ≥65 years‡         | 88.1<br>(82.1-92.7)                          | 95.8<br>(88.1-99.1)            | 18.0<br>(10.6-27.6)           | 48.2<br>(39.7-56.8)    | 84.2<br>(60.4-96.6)    |

†BMD T-score ≤-2,5 by lowest value at the lumbar spine, femoral neck or total hip was considered.

‡Percentage of women with osteoporosis: 12.3% among women aged ≥40 and <55 years (25/204), 26.8% among women aged ≥55 and <65 years (60/224), 19.9% among women aged <65 years (85/428) and 44.4% among women aged ≥65 years (71/160).

N.A.: Not applicable.

**Table VI. Percentage of women with low, moderate, or high risk for osteoporosis by each decision rule and corresponding positive predictive values**

|                       | <b>Distribution of<br/>study sample, %<br/>(95% CI)</b> | <b>PPV, %<br/>(95% CI)</b> | <b>NPV<br/>(95% CI)</b> |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>ORAI</b>           |                                                         |                            |                         |
| Low (< 9)             | 44.0<br>(40.0-48.2)                                     | N.A.                       | 88.4<br>(84.0-92.1)     |
| Moderate (9 to 17)    | 45.7<br>(41.7-49.9)                                     | 33.8<br>(28.2-39.8)        | N.A.                    |
| High (> 17)           | 10.2<br>(7.9-12.9)                                      | 58.3<br>(44.9-70.9)        | N.A.                    |
| <b>ABONE</b>          |                                                         |                            |                         |
| Low (= 1)             | 54.4<br>(50.3-58.5)                                     | N.A.                       | 85.9<br>(81.6-89.6)     |
| Moderate (= 2)        | 34.2<br>(30.4-38.2)                                     | 35.3<br>(28.7-42.4)        | N.A.                    |
| High (= 3)            | 11.4<br>(8.9-14.1)                                      | 59.7<br>(47.0-71.5)        | N.A.                    |
| <b>BWC</b>            |                                                         |                            |                         |
| Low ( $\geq$ 70)      | 38.8<br>(34.8-42.9)                                     | N.A.                       | 84.6<br>(79.3-89.1)     |
| Moderate (57 to 69.9) | 44.4<br>(40.3-48.5)                                     | 29.1<br>(23.7-35.0)        | N.A.                    |
| High (< 57)           | 16.8<br>(13.9-20.1)                                     | 45.5<br>(35.4-55.8)        | N.A.                    |
| <b>OSTA</b>           |                                                         |                            |                         |
| Low (> 1)             | 49.0<br>(44.9-53.1)                                     | N.A.                       | 86.8<br>(82.3-90.5)     |
| Moderate (-3 to 1)    | 46.8<br>(42.7-50.9)                                     | 36.7<br>(31.0-42.7)        | N.A.                    |
| High (< -3)           | 4.3<br>(2.8-6.2)                                        | 68.0<br>(46.5-85.1)        | N.A.                    |
| <b>OST</b>            |                                                         |                            |                         |
| Low (> 1)             | 41.5<br>(37.5-45.6)                                     | N.A.                       | 87.7<br>(82.9-91.6)     |
| Moderate (-3 to 1)    | 55.3<br>(51.2-59.3)                                     | 34.8<br>(29.6-40.2)        | N.A.                    |
| High (< -3)           | 3.2<br>(1.9-5.0)                                        | 68.4<br>(43.5-87.4)        | N.A.                    |

†BMD T-score < -2.5 by lowest value at the lumbar spine, femoral neck or total hip was considered. N.A. Not applicable.

non-clinical setting and in a random population. Such results are more probably generalizable than if the sample had been submitted to imprecise pre-selection. Because the study sample was randomly selected with no clinical exclusion criteria, we cannot be sure that all osteoporotic patients had primary osteoporosis; however, the prevalence of

known secondary causes of osteoporosis in our sample was very small, and this aspect probably has very little effect on the value of our study. Our population had a wide representation in terms of age, height, weight, oestrogen use and BMD status (Table II).

An important point of this study is the high pro-

**Table VII. Estimates of lost cases of osteoporosis, absolute excess fractures and cost savings as a consequence of applying each selected algorithm per age-group, as compared with the "scan all" option. Numbers extrapolated from the observed data to 10000 population.**

| Algorithm                                                                                                  | Lost cases of osteoporosis | 10 year fracture probability <sup>b</sup> | 10 year absolute excess fractures <sup>b</sup> | Hospital costs for excess fractures | Number of avoided DEXA scans | Savings with DEXA scans | Net balance (savings minus costs) | Net balance per preventable fracture |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>≥65 years: 44.4% of women with osteoporosis (71/160), average femoral neck T-score -2.41</b>            |                            |                                           |                                                |                                     |                              |                         |                                   |                                      |
| ORAI                                                                                                       | 0                          | 23.1%                                     | 0                                              | 0€                                  | 0                            | 0€                      |                                   |                                      |
| ABONE                                                                                                      | 125                        | 23.1%                                     | 29                                             | 86,600€                             | 250                          | 31,700€                 | -55,000€                          | -1,900€                              |
| BWC                                                                                                        | 1063                       | 23.1%                                     | 246                                            | 736,700€                            | 3563                         | 451,100€                | -285,600€                         | -1,200€                              |
| OSTA                                                                                                       | 313                        | 23.1%                                     | 72                                             | 216,900€                            | 1438                         | 182,100€                | -34,900€                          | -500€                                |
| OST                                                                                                        | 188                        | 23.1%                                     | 43                                             | 130,300€                            | 1188                         | 150,400€                | 20,100€                           | 500€                                 |
| Zero option <sup>c</sup>                                                                                   | 4438                       | 23.1%                                     | 1025                                           | 3,075,500€                          | 10000                        | 1,266,000€              | -1,809,500€                       | -1,800€                              |
| <b>≥55 and &lt;65 years: 26.8% of women with osteoporosis (60/224), average femoral neck T-score -2.07</b> |                            |                                           |                                                |                                     |                              |                         |                                   |                                      |
| ORAI                                                                                                       | 759                        | 11.9%                                     | 90                                             | 271,000€                            | 4821                         | 610,300€                | 339,400€                          | 3,800€                               |
| ABONE                                                                                                      | 1384                       | 11.9%                                     | 165                                            | 494,100€                            | 7232                         | 915,600€                | 421,500€                          | 2,600€                               |
| BWC                                                                                                        | 670                        | 11.9%                                     | 80                                             | 239,200€                            | 4018                         | 508,700€                | 269,500€                          | 3,400€                               |
| OSTA                                                                                                       | 848                        | 11.9%                                     | 101                                            | 302,700€                            | 4866                         | 616,000€                | 313,300€                          | 3,100€                               |
| OST                                                                                                        | 670                        | 11.9%                                     | 80                                             | 239,200€                            | 3795                         | 480,400€                | 241,300€                          | 3,000€                               |
| Zero option <sup>c</sup>                                                                                   | 2679                       | 11.9%                                     | 319                                            | 956,400€                            | 10000                        | 1,266,000€              | 309,600€                          | 1,000€                               |
| <b>≥40 and &lt;55 years: 12.3% of women with osteoporosis (25/204), average femoral neck T-score -1.99</b> |                            |                                           |                                                |                                     |                              |                         |                                   |                                      |
| ORAI                                                                                                       | 637                        | 7.9%                                      | 50                                             | 151,000€                            | 7402                         | 937,100                 | 786,100€                          | 15,600€                              |
| ABONE                                                                                                      | 588                        | 7.9%                                      | 46                                             | 139,400€                            | 7549                         | 955,700                 | 816,300€                          | 17,600€                              |
| BWC                                                                                                        | 147                        | 7.9%                                      | 12                                             | 34,800€                             | 3971                         | 502,700                 | 467,900€                          | 40,300€                              |
| OSTA                                                                                                       | 686                        | 7.9%                                      | 54                                             | 162,600€                            | 7647                         | 968,100                 | 805,500€                          | 14,900€                              |
| OST                                                                                                        | 588                        | 7.9%                                      | 46                                             | 139,400€                            | 6863                         | 868,900                 | 729,500€                          | 15,700€                              |
| Zero option <sup>c</sup>                                                                                   | 1225                       | 7.9%                                      | 97                                             | 290,300€                            | 10000                        | 1,266,000               | 975,700€                          | 10,100€                              |
| <b>&lt;65 years: 19.9% of women with osteoporosis (85/428), average femoral neck T-score -2.05</b>         |                            |                                           |                                                |                                     |                              |                         |                                   |                                      |
| ORAI                                                                                                       | 701                        | 9.8%                                      | 69                                             | 206,100€                            | 6051                         | 766,100€                | 560,000€                          | 8,200€                               |
| ABONE                                                                                                      | 1005                       | 9.8%                                      | 98                                             | 295,500€                            | 7383                         | 934,700€                | 639,200€                          | 6,500€                               |
| BWC                                                                                                        | 421                        | 9.8%                                      | 41                                             | 123,800€                            | 3995                         | 505,800€                | 383,000€                          | 9,300€                               |
| OSTA                                                                                                       | 771                        | 9.8%                                      | 76                                             | 226,700€                            | 6192                         | 783,900€                | 557,200€                          | 7,400€                               |
| OST                                                                                                        | 631                        | 9.8%                                      | 62                                             | 185,500€                            | 5257                         | 665,500€                | 480,000€                          | 7,800€                               |
| Zero option <sup>c</sup>                                                                                   | 1986                       | 9.8%                                      | 195                                            | 583,900€                            | 10000                        | 1,266,000€              | 682,100€                          | 3,500€                               |

<sup>a</sup>Derived from Kanis et al<sup>31</sup> for this age group, assuming the average femoral neck T-score among osteoporotic women in each age group.

<sup>b</sup>Absolute excess fractures: those estimated to occur over 10 years, in 10000 population due to the osteoporosis cases lost to treatment as a consequence of applying the selection algorithm.

<sup>c</sup>Zero option: hypothetical decision of not scanning anyone in this age group.

portion of women aged <65 years (72.8%). Indeed, this is the group where decision-aid tools are especially needed. In fact, several authorities (including Portuguese), recommend that BMD testing should be performed in all women aged ≥65 years regardless of additional risk factors.<sup>21, 23</sup>

The representativeness of our sample is further supported by the strong relationship between WHO status and well known risk factors for osteo-

porosis, including age, years after menopause, height, weight, BMI and oestrogen use (Table III). The relationship with the algorithms tested here is also clear.

The choice of the best performing decision-aid tool is complex and needs to consider a variety of aspects. At a simple level one would be tempted to simply choose the test with the best sensitivity and specificity or AUROC curve. Ideally, one screening

test should be 100% sensitive and 100% specific. However, in practice this doesn't occur: sensitivity and specificity are usually inversely related: the better a test is at correctly identifying people who have the disease (sensitivity), the worse it is at correctly identifying people who are well (specificity) and vice-versa<sup>35</sup>. The relative importance given to one or the other of these parameters will depend on the prevalence of the condition in the target population and on the severity of the condition. The higher the prevalence and/or severity of the condition, the more one would value sensitivity and negative predictive value: the loss of cases in a highly prevalent or costly disease has a higher negative impact on the health of the population. The lower the prevalence and/or severity of the condition, the more we would require specificity and positive predictive value: applying a screening test to search for a relatively rare or not severe condition requires considerable investment for a relatively low benefit. From this perspective and as clinicians, we need to take into account that the importance of the densitometric diagnosis of osteoporosis ("severity") varies remarkably with age, as the absolute risk of fracture remains relatively small even for very low T-scores, until the age of 55, and increases sharply after that age.<sup>33,34</sup> Therefore, sensitivity is essential at older ages but not so crucial in younger ages, especially before the age of 55 – these patients are much less likely to suffer the consequences of their osteoporosis in the following few years.

All algorithms performed quite well in the overall cohort (Tables III and IV). They all presented good discriminatory performances (AUROC curves ranging from 0.611 to 0.674) and showed significant differences between the normal, osteopenic and osteoporotic groups, supporting their validity. The sensitivity values in the overall series (71.2% to 80.8%, Table IV) were not as satisfactory as those observed by Cadarette *et al*<sup>20</sup> (91.5% to 95.3%). The principal difference with that study is the lower proportion of women aged <65 years in Cadarette's study (58.5%, mean age of the cohort 62.4 years) compared to this report (72.8%, mean age of the cohort 60.2 years). This could largely explain the discordance. Emphasizing that age is an important variable in determining sensitivity and specificity we observed that sensitivity increased progressively with age, except for the BWC (Table V). This hypothesis is strengthened by the observation of lower sensitivity values (58.1% to 83.8%) by

Martínez-Aguilà *et al*,<sup>27</sup> who analyzed an even younger cohort of postmenopausal women (95.5% of women aged <65 years, mean age of the cohort 54.2 years).

Despite the overall good performance of these tools, the impact of age supports the need to consider them according to three age groups:

- 1) Above 65. As osteoporosis is highly prevalent in this age-group, most authorities recommend performing DEXA scans in every person of this age group. This recommendation would render any decision algorithm as a useless intellectual exercise, but its validity needs to be tested before we adopt it. Sensitivity, i.e. how good a test is at correctly identifying people who have the disease, would be the most useful quality of a decision-aid, followed by negative predictive value, i.e. the chance that a negative result will be correct (osteoporosis is a serious and high prevalent condition at this age).
- 2) Below 55. The prevalence of osteoporosis and the risk associated with it are much smaller than in older age groups. Specificity, i.e. how good a test is at correctly identifying people who are well, would be the most valuable characteristic here, followed by positive predictive value, i.e. the chance that a positive test result will be correct.
- 3) Between 55 and 65. The group with the highest need of a good decision algorithm. Ideally, for this group, the risk assessment tool would balance the qualities desired for 1) and 2), as the epidemiological background is also intermediate. Cost-effectiveness study in this group would be even more valuable.

The recommendation for universal DEXA scan after age 65 seems to perform quite well in our population: 44% of women aged ≥65 years were osteoporotic, and presented an average femoral neck T-score of -2.41, and a 23.1% 10-year probability of fracture, according to Kanis *et al*.<sup>33</sup> Extrapolating to a 10000 population this osteoporotic subgroup can be estimated to suffer 1025 potentially preventable osteoporotic fractures over the following 10 years (Table VII). Applying any of the algorithms to this age group would result in a net economical loss, assuming the adopted methodology. The only exception would be the OST, which would result in a net positive balance of 20100€, only 500€ per preventable fracture. It is obvious from Table VII, that the worst choice, even from the purely economical perspective would be to complete ignore the pro-

blem (zero option). This would have an excess cost of nearly 2 million Euros considering hospital costs alone. The recommendation for universal DEXA scan after age 65 is, therefore, well supported and should be adopted, without need to consider any other factors or algorithms.

Regarding the intermediate age-group ( $\geq 55$  and  $< 65$  years), the choice of a preferable algorithm on the theoretical basis exposed above is difficult, as it is not possible to precisely decide which would be the best balance between the different qualities of each rule. ABONE would be the best performing tool according to the net economic balance per 10000 population (savings of 421500€, Table VII). However, it would be associated with the highest number of fractures (165), except for the zero option (319). Calculations of the net balance per preventable fracture would elect ORAI for this group with net savings of 3800€ per preventable fracture. To visualize the issue it may help if we imagine that this money could be paid as compensation for each victim of a preventable fracture. It is not a brilliant figure, but it is the best available. These calculations exclude the zero option from consideration and put BWC as second choice (3400€).

Looking now at the group aged below 55, only 12% of these women were osteoporotic, and presented an average femoral neck T-score of -1.99. This can be estimated to result in 97 osteoporotic fractures per 10000 population over the following 10 years, if left unscanned and untreated (option zero, Table VII). Comparing with the universal application of DEXA to all this population, the use of any of the alternative options would result in a significant positive net economical balance. The best choice from the purely global economical point of view would be to ignore the problem, i.e. choose the zero option (total net positive balance of nearly 1 million Euros). However this would result in a net balance per fracture victim of only 10100€ as opposed to the 40300€ per fracture estimated from the application of the BWC. Scanning every postmenopausal woman below the age of 55 is the safest option, as it would identify every single case, but it is obviously a very costly option. Applying BWC to this age group seems to offer considerable advantage.

Simplicity would advise the use of the same algorithm for both the younger groups. The choice of the best is, however, difficult, as it requires combined consideration of all four parameters. Twenty percent of women aged  $< 65$  years were osteopo-

rotic, and presented an average femoral neck T-score of -2.05. This can be estimated to result in 195 potentially preventable osteoporotic fractures per 10000 population over the following 10 years if left totally unscanned and untreated (zero option, Table VII). Again the zero option would give the best global economical balance but at the cost of the highest number of fractures. Savings per preventable fracture would be limited to 3500€. This is far worse than what can be achieved with BWC. This algorithm would select for DEXA 60% of the population but would allow the avoidance of 80% of the potentially preventable fractures. The end result is represented by a net balance per preventable fracture of 9300€, the best of the alternatives.

These results may suggest that the two younger age groups should be treated as separate entities given that the best strategy for each is quite different. However, the advantage of using a single algorithm and the simplicity of BWC will probably have an important positive impact in the practical implementation and effectiveness of any recommendation. We would, therefore, favour the choice of this risk assessment tool as the best to use for postmenopausal women below the age of 65.

Converting the decision rules into risk indices has been suggested on the basis that it might exclude the need for DEXA on low risk individuals (who would need no treatment), as well as in high risk individuals (who could be treated without DEXA).<sup>13</sup> Our data on positive predictive value (true osteoporotic women within the risk category) validate previously proposed cut points (Table VI) but also preclude the approach described above. In fact, 32% to 54.5% of women included in the highest risk group by any of these algorithms did not reach the WHO criteria for osteoporosis and would be unduly treated as far as BMD goes.

In summary, this study provides evidence for the validity of the ORAI, ABONE, BWC, OSTA and OST as useful clinical aids to assist physicians in making decisions about which postmenopausal women to refer for BMD testing for the purpose of diagnosing osteoporosis. Each rule identified over 70% of women with primary osteoporosis while limiting BMD testing among those with normal BMD. The BWC seems to have a small advantage over the alternatives in our population. It performs at the highest level in both younger age-groups and is exceedingly simple.

On the basis of our results we would suggest the following strategy for selecting postmenopausal



women for DEXA scan, in the general Portuguese population:

- 1) Aged 65 and above: perform DEXA scan irrespective of other risk factors.
- 2) Aged below 65: perform DEXA scan if body weight is less than 70 Kg.

The value of clinical screening tools in young postmenopausal women has been previously evaluated in 3 studies. Gourlay *et al.*<sup>24</sup> in Belgium, found that the OST, ORAI, and SCORE (based on race, presence of rheumatoid arthritis, low trauma fracture, oestrogen use, age, and weight) risk assessment tools had similar discriminatory ability to identify osteoporosis at the femoral neck in a referral population of postmenopausal women aged 45–64 years (mean age of the cohort 56 years) compared to women aged ≥65 years (mean age of the cohort 70.7 years). Martínez-Aguilà *et al.*<sup>27</sup> found that the ORAI, OST, BWC and OSIRIS (based on weight, age, oestrogen use and history of low impact fracture) were useful as screening methods to rule out the presence of osteoporosis and the need for BMD scanning in young postmenopausal women (study cohort: 95.5% of women aged <65 years, mean age 54.2 years). However, the results obtained by Rud *et al.*<sup>25</sup> in Denmark, question the utility of all 3 evaluated clinical decision rules (OST, ORAI, and SCORE) to select healthy perimenopausal and early postmenopausal women (mean age of the cohort 50.5 years) for DEXA.

Our results must be interpreted in the light of several limitations.

First, we did not test all decision algorithms that have been published, rather excluding more complex formulas. The decision may be arguable but the simplicity of the tool is decisive for its usefulness in clinical practice.

Second, our series is affected by historical changes; it is possible that the pattern of oestrogen use in our area has changed, as a consequence of the results of the Women's Health Initiative trial.<sup>36, 37</sup> This circumstance could slightly change the data concerning the ORAI and the ABONE.

Self selection of volunteers may have biased our population sample towards higher levels of education and income. However, the impact of such deviations on the evaluation of the performance of these indices is probably minor, as they are designed for application in practice without consideration of other factors.

The practical application of these decision rules and risk indices in facilitating clinical decisions

and promoting rational use of resources should be explored further, including all potential benefits as well as harms, such as those derived of labelling women at high risk for osteoporosis.<sup>38</sup> The use of such algorithms should not preclude due consideration of other less common but important risk factors. Women with a prior fragility fracture are at high risk for osteoporosis and recurrent fracture and should be referred for BMD testing to facilitate treatment decisions, irrespective of other consideration.<sup>23, 39</sup> Similarly, women with major risk factors for secondary osteoporosis should discuss bone health and BMD testing independent of these decision rules.

A larger population-based study would be valuable to assure the scientific reliability of our findings and a direct comparison with usual clinical practice would also be valuable to determine if decision rule approaches provide more optimal use of BMD testing.<sup>40</sup>

The major issue with this study may reside in the economical methodology employed. It certainly represents a major simplification of reality. Numerous factors, such as cost of time used for screening and for testing, cost and effectiveness of medication and its follow-up, and indirect costs of fracture have all been left out. However, the assumptions were similar to all age groups and algorithms, allowing a cross comparison under similar, although not precise, conditions. Clearly the costs and savings presented here should not be taken as a rigorous representation of reality but rather as an index for cross-comparison. We believe that this is compensated by simplicity allowing for the use of descriptors and concepts that are inspired and easily understood by the practicing clinician. Ultimately, he is the one responsible for adopting any strategy and for taking science to the benefit of individual patients and society.

### Acknowledgments

This work benefited from an unrestricted educational grant by the Merk Sharp and Dohme Foundation, Lisbon, Portugal.

### Correspondence to

Pedro Machado  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais  
da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra – Portugal  
E-mail: pedrommachado@gmail.com

## References

1. Epstein S. Postmenopausal osteoporosis: fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site. *Aging (Milano)* 2000;12:330-341.
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-882.
3. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-528.
4. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-3655.
5. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:3-11.
6. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:164-171.
7. Solomon DH, Levin E, Helfgott SM. Patterns of medication use before and after bone densitometry: factors associated with appropriate treatment. *J Rheumatol* 2000;27:1496-1500.
8. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *Jama* 2002;288:1898-1900.
9. Weinstein L, Ullery B. Identification of at-risk women for osteoporosis screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:547-549.
10. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996;6:120-126.
11. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporos Int* 1999;10:85-90.
12. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:699-705.
13. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Cmaj* 2000;162:1289-1294.
14. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2002;77:629-637.
15. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4:37-48.
16. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:245-250.
17. Salaffi F, Silveri F, Stancati A et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2001;12:519-528.
18. Black DM, Steinbuch M, Palermo L et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-528.
19. Salaffi F, Silveri F, Stancati A, Grassi W. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005;24:203-211.
20. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2004;15:361-366.
21. Tavares V, Canhao H, Gomes JA et al. Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2007;32:49-59.
22. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527-536.
23. Leib ES, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Lewiecki EM, Petak SM. Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry. Vancouver, BC, July 15-17, 2005. *J Rheumatol* 2006;33:2319-2321.
24. Gourlay ML, Miller WC, Richy F, Garrett JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. *Osteoporos Int* 2005;16:921-927.
25. Rud B, Jensen JE, Mosekilde L, Nielsen SP, Hilden J, Abrahamsen B. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005;16:764-772.
26. Chan SP, Teo CC, Ng SA, Goh N, Tan C, Deurenberg-Yap M. Validation of various osteoporosis risk indices in elderly Chinese females in Singapore. *Osteoporos Int* 2006;17:1182-1188.
27. Martinez-Aguila D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narvaez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol* 2007;34:1307-1312.
28. Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross P. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Curr Ther Res* 2001;62:586-94.
29. da Silva JAP, Carapito H, Reis P. Bone densitometry: diagnostic criteria in the Portuguese population. *Acta Reumatol Port* 1999;93:9-18.
30. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1995;5:389-409.
31. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404-13.

32. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981;94:557-592.
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-995.
34. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
35. Mausner J KS. Epidemiology. An Introductory Text. Second ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1984.
36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-333.
37. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:855-860.
38. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:529-541.
39. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Cmaj* 2002;167:1-34.
40. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 2000;284:79-84.

---

## 2nd European Rheumatology Conference for General Practitioners

Corinthia Hotel, Lisboa  
3-5 de Outubro de 2008

---

## 2nd Mediterranean Clinical Immunology Meeting

Turquia, Antalya  
4-7 de Outubro de 2008

## QUALIDADE DE VIDA EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Lara Noronha Ferreira,<sup>\*\*</sup> Pedro Lopes Ferreira,<sup>\*,\*\*</sup> Rita Rodrigues Baleiro<sup>\*</sup>

### Resumo

**Objectivos:** A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática crónica de etiologia desconhecida cuja incidência aumenta com a idade e que pode acarretar graves consequências para os doentes, traduzidas em incapacidade funcional e limitações no trabalho. Neste estudo pretende-se medir a qualidade de vida relacionada com a saúde de doentes com esta patologia.

**Material e métodos:** Foram aplicadas, por inquérito postal, a versão portuguesa do SF-6D e as traduções portuguesas do EQ-5D e do AIMS2-SF a uma amostra representativa da população portuguesa com AR. Recolheram-se ainda dados relativos à caracterização dos indivíduos e ao estágio da doença.

**Resultados:** A maioria dos indivíduos apresentava alguns problemas em certas dimensões dos instrumentos. Numa escala 0,30-1,00, em média os inquiridos apresentaram valores de utilidade de 0,77, sendo que as mulheres, os divorciados ou separados, os indivíduos com habilitações literárias mais baixas, com mais baixos rendimentos, aqueles a quem a doença foi diagnosticada há menos tempo e os que não tomam as novas terapêuticas biológicas são os que reportam níveis de utilidade mais baixos. Uma maior gravidade da doença e a existência de co-morbilidade estão também ligadas a valores de utilidade inferiores.

**Conclusões:** As medidas de utilidade, baseadas em preferências, utilizadas neste estudo discriminam adequadamente grupos de doentes com AR, de acordo com a gravidade da doença e grupos socio-demográficos. Os valores descritivos apresentados podem ser usados como uma aproximação aos valores normativos para o SF-6D em estudos clínicos

e de avaliação económica, uma vez que incorporam as preferências dos doentes e traduzem a utilidade atribuída ao seu estado de saúde.

**Palavras-chave:** Artrite reumatóide; Instrumentos; Qualidade de vida; SF-6D; Utilidade

### Abstract

**Objectives:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic rheumatic disease of unknown aetiology and greater incidence among the elderly. It can lead to serious consequences regarding functional limitations and patient's ability to work. The purpose of this study was to assess the health-related quality of life in patients with RA.

**Methods:** Portuguese version of SF-6D and Portuguese translations of EQ-5D and AIMS2-SF were self-administered in a postal survey to a representative sample of the Portuguese population with RA. Data concerning the patients' characteristics and the stage of the disease were also collected.

**Results:** The majority of the patients presented minor problems in some of the instruments' dimensions. In a scale from 0.30 to 1.00, the average utility score was 0.77. The lowest utility scores were reported by women, those who were divorced or separated, individuals with lower educational levels, who had lower incomes, were recently diagnosed and those who were not taking new biological therapies. Apart from these, patients who had a more severe RA and co-morbidity also report lower utility scores.

**Conclusions:** The preference-based utility measures used in this study adequately discriminate across different RA severity and socio-demographic background. Assuming that these values represent the patients' preferences and the utility associated with their health state, the results presented in this paper may be used as an approximation to normative values for the SF-6D in economic evaluation studies as well as in clinical studies.

\* Escola Superior de Gestão, Hotelaria e Turismo (ESGHT) – Universidade do Algarve, Centro de Estudos da ESGHT

\*\*Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC)

\*\*\* Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra (FE-UC)

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Preference-based measures; Quality of life; SF-6D; Utility

## Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática inflamatória crónica de etiologia desconhecida que apresenta, como manifestação predominante, o envolvimento recorrente e habitualmente crónico das estruturas articulares e periarticulares.<sup>1</sup> Trata-se de uma doença auto-imune que provoca a inflamação simétrica das articulações, incluindo habitualmente as das mãos e dos pés, originando tumefacção, edema ou dor e que pode levar à destruição definitiva da articulação. Quando não tratada precoce e correctamente ou em casos de maior gravidade e/ou de resistência ao tratamento, pode acarretar graves consequências para os doentes, traduzidas em incapacidade funcional e para o trabalho.

Uma análise integrada no estudo CINDI, realizado na península de Setúbal, sugere uma prevalência de 0,36% para a AR em Portugal sendo, consequentemente, expectável que existam em Portugal cerca de 36.000 doentes com esta doença,<sup>2</sup> aliás em sintonia com os valores de prevalência da doença em outros países mediterrânicos como a Grécia e a Espanha com valores entre 0,3 a 0,5%.

Segundo o Observatório Nacional das Doenças Reumáticas, a importância dos encargos em saúde com a patologia reumática é expressa pelo facto de, em ambulatório, representarem cerca de 10% da quota do mercado português.<sup>3</sup> Por outro lado, dados relativos ao estudo CESAR<sup>4</sup> (Custo Económico e Social da Artrite Reumatóide), disponibilizados pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia afirmam que, em 1999, os custos directos com este tipo de doentes ascenderam a 3.313€ e que os custos indirectos referentes ao mesmo período foram de 3.362€ por doente.

Deste modo, os elevados custos que a sociedade tem que suportar com esta doença levam a que exista um crescente interesse pela utilização de estudos de avaliação económica nas decisões de política de saúde relacionadas com a AR, quer no que diz respeito à alocação de recursos, quer no que diz respeito à comparação de diferentes estratégias de tratamento para os doentes, incorporando na decisão os valores que estes doentes atribuem aos possíveis resultados de saúde relacionados com o seu estado de saúde. Como consequência, tem também aumentado progressivamente a impor-

tância e a necessidade da utilização de medidas de utilidade, baseadas em preferências, que possam ser usadas em doentes com AR e que traduzam a utilidade atribuída por esses doentes aos seus estados de saúde, podendo estas medidas ser empregues no cálculo de anos de vida ajustados à qualidade, em análises custo-utilidade e em estudos de qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS). De facto, a incorporação das preferências dos indivíduos no processo de tomada de decisão e na medição da QVRS em geral e dos doentes com AR em particular, é um assunto que tem vindo a ganhar cada vez mais importância nos últimos tempos.<sup>5-9</sup>

Neste trabalho pretende-se medir a QVRS de doentes com AR, com base no instrumento de medição SF-6D. O presente estudo tem também como objectivo investigar a capacidade que as medidas genéricas de QVRS (nomeadamente o SF-6D) têm na distinção de grupos em termos de gravidade e de características sociodemográficas, aumentando deste modo a validação de tais medidas. É ainda propósito deste estudo a comparação de ambas as medidas genéricas de QVRS (EQ-5D e SF-6D) com uma medida específica para AR, o AIMS2-SF. O pressuposto destas análises é que, se se provar que estas medidas genéricas são tão boas como uma medida específica para descrever as características deste tipo de doentes, fará sentido passar a usá-las, pois possuem a tripla vantagem de serem mais fáceis de aplicar, de conseguirem captar os valores e as preferências dos doentes e de produzirem um valor de utilidade que, por definição, consegue associar o tempo de vida com a respectiva qualidade de vida.

## Material e Métodos

Pela natureza da população, que possui características específicas e da qual não existem bases de dados nacionais disponíveis, o acesso aos doentes foi possível através das listas dos sócios da Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas (LPCDR) com AR e de doentes referenciados por médicos reumatologistas que acederam a colaborar neste estudo. Foi enviada uma carta de apresentação da equipa de investigação, em que era descrito o objectivo da investigação e se apelava à participação dos indivíduos, a acompanhar os questionários e, no caso dos sócios da LPCDR, foi também enviada uma carta da instituição salientando a ne-

cessidade deste tipo de estudos em Portugal e apelando à participação no estudo através da resposta aos questionários.

Não sendo possível utilizar um método de sondagem probabilístico puro, optou-se por fazer um recenseamento dos indivíduos pertencentes à base de amostragem fornecida pela LPCDR e utilizar um método de sondagem não probabilístico, a amostragem por conveniência, relativamente aos outros doentes.

Dos 47 doentes sócios da LPCDR contactados, 21 não responderam, correspondendo a uma taxa de não respostas de 44,7%. Relativamente aos outros doentes, foram convidados a participar no estudo 100 doentes com AR, tendo-se obtido uma taxa de resposta de 78%. O critério de inclusão foi terem um diagnóstico de AR, confirmado por um reumatologista. A dimensão final da amostra foi, então, de 104 indivíduos, dos quais 26 eram sócios da LPCDR, aos quais foram aplicadas, por inquérito postal, a versão portuguesa do SF-6D<sup>10</sup> e as traduções portuguesas do EQ-5D e do AIMS2-SF, da autoria do Centro de Estudos de Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra. Foram recolhidos dados relativos à caracterização dos indivíduos e ao estágio da doença e pediu-se aos indivíduos para classificarem a gravidade da sua doença e da dor que tivessem sentido na semana anterior em escalas visuais analógicas de 0 (nada grave/nenhuma dor) a 100 (extremamente grave/dor extrema). Os procedimentos de recolha de dados ocorreram entre Dezembro de 2005 e Abril de 2006.

### EQ-5D

O EQ-5D foi desenvolvido pelo Grupo EuroQol – um grupo multidisciplinar de investigadores – como um instrumento genérico para descrever e medir a qualidade de vida possibilitando, assim, comparar estados de saúde entre países, incluindo Portugal.<sup>11-13</sup> É formado por um sistema descritivo composto por cinco dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, actividades habituais, dor/mal estar, ansiedade/depressão), cada uma delas com três níveis, o que permite gerar um total de 243 estados de saúde. Possui também uma escala visual analógica (aqui referida como EVA<sub>EQ-5D</sub>) que tem a aparência de um termómetro com valores que correspondem às percepções dos inquiridos sobre a sua QVRS e que permite aos indivíduos classificarem a gravidade da sua doença. É pedido aos inquiridos que avaliem o seu estado de saúde actual numa escala de 0 a 100, semanticamente limitada

pelo pior e pelo melhor estados de saúde imagináveis.<sup>14</sup> Trata-se de um questionário auto-administrado, fácil de aplicar e o facto de se preencher num curto espaço de tempo tem sido considerado uma mais-valia. Encontram-se já publicados valores normativos da população aferidos pelo EQ-5D referentes, pelo menos, à Alemanha, à Bélgica, ao Canadá, à Dinamarca, à Eslovénia, à Espanha, aos Estados Unidos da América, à Finlândia, à Grécia, à Hungria, ao Japão, à Nova Zelândia, aos Países Baixos, ao Reino Unido, à Suécia e ao Zimbábue.<sup>13,15</sup>

### SF-6D

O SF-6D é um instrumento de medição da QVRS baseado em preferências, recentemente desenvolvido por uma equipa da Universidade de Sheffield, que resulta de 11 itens do SF-36<sup>10,16</sup> convertidos num sistema de classificação com seis dimensões, cada uma delas com 4 a 6 níveis, permitindo gerar um total de 18.000 estados de saúde diferentes. As dimensões do SF-6D incluem a função física, a limitação no desempenho, a função social, a dor física, a saúde mental e a vitalidade. Uma amostra representativa da população do Reino Unido atribuiu valores a 249 estados de saúde definidos pelo SF-6D utilizando o jogo padrão (*standard gamble*) como uma técnica de medição de utilidades.<sup>16</sup> Esses valores foram utilizados para estimar modelos econométricos que permitem atribuir pesos aos diferentes níveis das dimensões do SF-6D, gerando valores para todos os estados de saúde definidos pelo SF-6D. O índice SF-6D pode ser entendido como um valor contínuo numa escala de 0,30 a 1,00, na qual 1,00 significa «saúde plena».<sup>10</sup>

### AIMS2-SF

O *Arthritis Impact Measurement Scales* (AIMS) é um instrumento específico de medição da qualidade de vida em doentes com AR. Foi desenvolvido por Meenan *et al.* e tornou-se num instrumento largamente utilizado em todo o mundo.<sup>17</sup> Foi revisto, passando a designar-se *Arthritis Impact Measurement Scales 2* (AIMS2) e o seu novo formato revelou ser mais acessível e de mais fácil compreensão por parte dos doentes, sem implicar qualquer perda de validade ou fiabilidade.<sup>18</sup> A parte principal do AIMS2 é composta por 57 perguntas distribuídas por 12 escalas com o objectivo de medir cinco componentes de qualidade de vida: física, sintomas, afecto, interacção social e desempenho. É um questionário de autopreenchimento, que leva cerca de 20 minutos a ser respondido.<sup>18-19</sup>

Em virtude da sua complexidade (tamanho e tempo de preenchimento) foi, de novo, revisto e reduzido para 26 perguntas, permitindo a medição das mesmas cinco componentes de qualidade de vida e passando a denominar-se AIMS2-SF.<sup>19-20</sup> A análise do questionário implica uma normalização das respostas, sendo os valores de cada dimensão transformados numa escala de 0 (melhor estado de saúde) a 10 (pior estado de saúde).

### Análise de dados

Foi feita uma análise descritiva para caracterizar a amostra, tendo-se calculado frequências e medidas de estatística descritiva para as variáveis socio-demográficas. Foram aplicados os respectivos algoritmos para o cálculo dos índices EQ-5D e SF-6D, este último obtido a partir do estudo de valoração conduzido em Portugal para determinar os valores normativos do SF-6D para a população portuguesa e cujos resultados serão publicados brevemente. No que diz respeito ao AIMS2-SF foram calculadas as respectivas dimensões de qualidade de vida.<sup>20</sup> Foram também utilizados testes de hipóteses paramétricos (t e ANOVA) e não paramétricos (Kruskal Wallis) para investigar as diferenças estatisticamente significativas entre grupos socio-demográficos e de estágio da doença (nos quadros são apenas indicados os casos em que se utilizaram testes não paramétricos; em todas as situações não assinaladas foram utilizados testes paramétricos). A utilização destes testes não paramétricos foi ditada pela existência de heterocedasticidade nalguns casos e pela não normalidade observada em algumas dimensões. A comparação entre as medidas de utilidade foi feita através de medidas de estatística descritiva e do cálculo de coeficientes de correlação de Pearson. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para níveis de significância inferiores a 5%. A discrepância entre a amostra total e o número de respostas apresentado nalgumas análises deve-se ao facto de alguns indivíduos não terem respondido a todas as perguntas necessárias para gerar os respectivos índices. O programa estatístico utilizado em todas as análises foi o SPSS, versão 15.0.

### Resultados

O Quadro I apresenta a caracterização sumária da amostra. A partir desse quadro, é possível verificar que a esmagadora maioria dos indivíduos pertencentes à amostra eram mulheres (92,3%).

Relativamente à idade, a média etária dos indivíduos foi de 51,1 anos (desvio padrão=14,6 anos), sendo que o indivíduo mais novo tinha 30 anos e o mais velho 79. Distribuindo os indivíduos por classes etárias, 32,0% tinham até 41 anos, 40,0% dos indivíduos tinham entre 41 e 60 anos (classe modal) e 28,0% tinham mais de 60 anos. A maioria dos indivíduos era casada ou vivia em união de facto, sendo 15,4% solteiros e 11,5% divorciados ou separados. Relativamente às habilitações literárias, os indivíduos com ensino superior eram 42,3% e os indivíduos com ensino secundário ascendiam a 30,8%. Enquanto que metade dos inquiridos estava empregado, 42,3% eram aposentados ou reformados. Dos indivíduos empregados que indicaram a sua profissão, foi possível apurar que 33,3% eram quadros superiores ou dirigentes, 33,3% eram técnicos e profissionais de nível intermédio, 16,7% eram administrativos, pessoal dos serviços e vendedores e 16,7% eram trabalhadores da agricultura e pescas, operários e trabalhadores não qualificados. No que diz respeito ao local de residência, 84,0% dos indivíduos residiam em zonas urbanas. No que se refere ao rendimento médio mensal líquido, 19,2% dos indivíduos tinham um rendimento inferior a 500€ e o mesmo número auferia um rendimento entre 500€ e 999€. Na classe de rendimento médio mensal líquido mais elevada (2.000€ ou mais) encontrava-se a mesma percentagem de indivíduos e 23,1% dos inquiridos auferiam um rendimento médio mensal líquido entre 1.000€ e 1.499€.

Relativamente à gravidade da AR ( $EVA_{GRAV}$ ), os indivíduos classificaram-na, em média, em 49,2 (desvio padrão=22,4), embora 25% dos indivíduos tenham classificado a gravidade da sua AR com valores superiores a 64,0, sendo que 4,0% dos indivíduos lhe atribuíram o valor máximo de gravidade. Por outro lado, para 50% dos indivíduos, a sua dor ( $EVA_{DOR}$ ) era superior a 35,0. No que diz respeito à duração da AR, para 36,0% a doença foi diagnosticada depois do ano 2000, sendo que 61,5% dos indivíduos afirmou sofrer de, pelo menos, mais uma doença para além da AR.

### Qualidade de vida relacionada com a saúde

As respostas às dimensões do SF-6D e do EQ-5D estão registadas no Quadro II. No que respeita ao SF-6D, as respostas relativas à função física ilustram as principais limitações provocadas pela doença, uma vez que 38,5% dos indivíduos res-

**Quadro I. Caracterização da amostra**

| <b>Variável</b>                 | <b>Sociodemográfica</b>                                                                  | <b>n</b>        | <b>%</b> |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| Amostra total                   |                                                                                          | 104             | 100,0    |
| Género                          | Feminino                                                                                 | 96              | 92,3     |
|                                 | Masculino                                                                                | 8               | 7,7      |
| Idade                           | Média $\pm$ Desvio Padrão                                                                | 51,1 $\pm$ 14,6 | –        |
|                                 | Mediana                                                                                  | 49              | –        |
| Classes Etárias                 | Até 41 anos                                                                              | 32              | 32,0     |
|                                 | Entre 41 e 60 anos                                                                       | 40              | 40,0     |
|                                 | 61 ou mais anos                                                                          | 28              | 28,0     |
| Estado Civil                    | Solteiro                                                                                 | 16              | 15,4     |
|                                 | Casado ou em união de facto                                                              | 68              | 65,4     |
|                                 | Divorciado ou separado                                                                   | 12              | 11,5     |
|                                 | Viúvo                                                                                    | 8               | 7,7      |
| Habilitações Literárias         | Não sabe ler e escrever                                                                  | 0               | 0,0      |
|                                 | Ensino primário                                                                          | 28              | 26,9     |
|                                 | Ensino secundário                                                                        | 32              | 30,8     |
|                                 | Ensino superior                                                                          | 44              | 42,3     |
| Situação Profissional           | Aposentados ou Reformados                                                                | 44              | 42,3     |
|                                 | Empregados                                                                               | 52              | 50,0     |
|                                 | Domésticas                                                                               | 4               | 3,8      |
|                                 | Desempregados                                                                            | 4               | 3,8      |
|                                 | Estudantes                                                                               | 0               | 0,0      |
| Profissão                       | Quadros Superiores, Dirigentes e Especialistas das Profissões Intelectuais e Científicas | 8               | 33,3     |
|                                 | Técnicos e Profissionais de Nível Intermédio                                             | 8               | 33,3     |
|                                 | Administrativos e Pessoal dos Serviços e Vendedores                                      | 4               | 16,7     |
|                                 | Trabalhadores da Agricultura e Pescas, Operários e Trabalhadores Não Qualificados        | 4               | 16,7     |
| Região                          | Norte/Centro                                                                             | 28              | 33,3     |
|                                 | Lisboa e Vale do Tejo/Algarve                                                            | 59              | 66,7     |
| Local de Residência             | Urbano ou semiurbano                                                                     | 84              | 84,0     |
|                                 | Rural                                                                                    | 16              | 16,0     |
| Rendimento Médio Mensal Líquido | Até 500€                                                                                 | 20              | 19,2     |
|                                 | Entre 500€ e 999€                                                                        | 20              | 19,2     |
|                                 | Entre 1.000€ e 1.499€                                                                    | 24              | 23,1     |
|                                 | Entre 1.500€ e 1.999€                                                                    | 20              | 19,2     |
|                                 | 2.000€ ou mais                                                                           | 20              | 19,2     |

ponderam que a sua saúde os limita em actividades mais exigentes em termos físicos e 30,8% que a sua saúde os limita na subida de vários lanços de escada ou em andar mais de um quilómetro. É ainda de realçar que 15,4% dos indivíduos afirmaram que a sua saúde os limita em acções diárias como tomar banho ou vestirem-se sozinhos, as actividades mais básicas medidas. No que respeita à limitação do desempenho, 34,6% declararam sentir-se limitados no tipo de trabalho ou activida-

de como consequência do seu estado de saúde físico e 26,9% afirmaram terem-se sentido limitados no tipo de trabalho ou actividade, como consequência do seu estado de saúde mental, e terem feito menos do que queriam como consequência dos seus problemas emocionais. Relativamente à função social, é de referir a percentagem bastante elevada (38,5%) de indivíduos que indicaram que o seu estado de saúde físico ou problemas emocionais limitaram algumas vezes a sua actividade so-



Quadro II. Distribuição das dimensões do SF-6D e do EQ-5D (%)

| Dimensões do SF-6D |               |                         |                       |                |                      |             |
|--------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------|----------------------|-------------|
| Nível*             | Função Física | Limitação no Desempenho | Função Social         | Dor Física     | Saúde Mental         | Vitalidade  |
| 1                  | 3,8           | 19,2                    | 30,8                  | 3,8            | 24,0                 | 15,4        |
| 2                  | <b>38,5</b>   | <b>34,6</b>             | 15,4                  | 11,5           | <b>48,0</b>          | <b>34,6</b> |
| 3                  | 30,8          | 19,2                    | <b>38,5</b>           | 15,4           | 16,0                 | 30,8        |
| 4                  | 7,7           | 26,9                    | 15,4                  | 19,2           | 12,0                 | 19,2        |
| 5                  | 3,8           | —                       | 0,0                   | <b>30,8</b>    | 0,0                  | 0,0         |
| 6                  | 15,4          | —                       | —                     | 19,2           | —                    | —           |
| Dimensões do EQ-5D |               |                         |                       |                |                      |             |
| Nível*             | Mobilidade    | Cuidados Pessoais       | Actividades Habituais | Dor/ Mal-Estar | Ansiedade/ Depressão |             |
| 1                  | 46,2          | <b>65,4</b>             | 38,5                  | 15,4           | 23,1                 |             |
| 2                  | <b>53,8</b>   | 30,8                    | <b>61,5</b>           | <b>76,9</b>    | <b>73,1</b>          |             |
| 3                  | 0,0           | 3,8                     | 0,0                   | 7,7            | 3,8                  |             |

\*Nível modal marcado a negrito.

cial e que 15,4% dos indivíduos mencionaram que o seu estado de saúde físico ou problemas emocionais limitaram a maior parte do tempo a sua actividade social. No entanto, embora a moda da função social se tenha situado no nível 3, o número de indivíduos a referirem que o seu estado de saúde físico ou problemas emocionais não limitaram de todo a sua actividade social foi também elevado (30,8%).

No que respeita à dor, 30,8% responderam ter dores fortes e quase 20,0% terem dores muito fortes. 72,0% dos doentes nunca se sentiram tensos ou deprimidos, ou sentiram-se pouco ou algum tempo e 50,0% nunca se sentiram estafados ou cansados, ou sentiram-se pouco ou algum tempo, embora cerca de 70,0% tivessem sentido dores moderadas, fortes ou muito fortes.

No que concerne às respostas ao EQ-5D, todas as dimensões, excepto a dimensão referente aos cuidados pessoais, apresentam a moda no segundo nível, evidenciando a existência de alguns problemas ao nível da mobilidade, das actividades habituais, da dor e mal-estar e da ansiedade ou depressão. Contudo, é de referir que, apesar dos problemas provocados pela doença, 46,2% dos indivíduos dizem não ter problemas em andar, 38,5% não têm problemas em desempenhar as suas actividades habituais, 15,4% referem não ter dores ou mal-estar e 23,1% não estão ansiosos ou deprimidos.

No Quadro III são apresentadas medidas descri-

tivas dos doentes com AR aferidos pelo SF-6D. Estes valores pretendem constituir uma primeira aproximação aos valores normativos para doentes com AR utilizando o SF-6D. Com o objectivo de investigar o desempenho do SF-6D na medição da QVRS dos doentes com AR e a capacidade do SF-6D de identificar e diferenciar grupos de doentes de acordo com a gravidade da doença, foram efectuados testes de hipóteses cujos resultados são também apresentados neste quadro. Existem diferenças significativas entre homens e mulheres em termos de utilidade dos estados de saúde, com as mulheres a reportarem piores níveis de utilidade. É ainda de referir que existem diferenças significativas na utilidade dos estados de saúde entre indivíduos com habilitações literárias mais elevadas e indivíduos com habilitações literárias mais baixas, sendo que, em média, os indivíduos com o ensino secundário apresentam níveis de utilidade superiores aos dos indivíduos com ensino primário e/ou ensino superior. Os indivíduos que auferem rendimentos iguais ou superiores a 2.000€ indicaram níveis médios de utilidade superiores aos indivíduos com mais baixos rendimentos (com excepção dos indivíduos que auferem rendimentos entre 500€ e 999€), sendo que essas diferenças são estatisticamente significativas.

Verificaram-se também diferenças significativas ao nível da utilidade dos estados de saúde consoante a antiguidade do diagnóstico da AR, sendo que os indivíduos cuja doença foi diagnosticada há

**Quadro III. Medidas descritivas do índice SF-6D**

| Variável                        |                        | Média | Desvio padrão | P25  | P50  | P75  | Sig     |
|---------------------------------|------------------------|-------|---------------|------|------|------|---------|
| Amostra total                   |                        | 0,77  | 0,10          | 0,75 | 0,77 | 0,84 |         |
| Género                          | Feminino               | 0,77  | 0,10          | 0,75 | 0,77 | 0,84 | p<0,001 |
|                                 | Masculino              | 0,84  | 0,00          | 0,84 | 0,84 | 0,85 |         |
| Idade                           | Até 41 anos            | 0,78  | 0,06          | 0,74 | 0,78 | 0,84 | ns      |
|                                 | Entre 41 e 60 anos     | 0,73  | 0,12          | 0,73 | 0,77 | 0,85 |         |
|                                 | 61 ou mais anos        | 0,82  | 0,06          | 0,75 | 0,82 | 0,84 |         |
| Estado Civil                    | Solteiro               | 0,81  | 0,08          | 0,75 | 0,84 | 0,87 | ns      |
|                                 | Casado/União Facto     | 0,78  | 0,09          | 0,75 | 0,77 | 0,84 |         |
|                                 | Divorciado/Separado    | 0,70  | 0,15          | 0,51 | 0,75 | 0,85 |         |
|                                 | Viúvo                  | 0,78  | 0,06          | 0,73 | 0,78 | 0,84 |         |
| Habilitações Literárias         | Ensino Primário        | 0,75  | 0,12          | 0,73 | 0,75 | 0,83 | p<0,05  |
|                                 | Ensino Secundário      | 0,82  | 0,06          | 0,77 | 0,84 | 0,85 |         |
|                                 | Ensino Superior        | 0,76  | 0,10          | 0,75 | 0,77 | 0,82 |         |
| Situação Profissional           | Aposentados/Reformados | 0,75  | 0,13          | 0,69 | 0,82 | 0,84 | ns      |
|                                 | Empregados             | 0,79  | 0,05          | 0,75 | 0,77 | 0,85 |         |
|                                 | Desempregados          | 0,77  | 0,00          | 0,77 | 0,77 | 0,77 |         |
| Local de Residência             | Urbano/Semiurbano      | 0,78  | 0,10          | 0,75 | 0,80 | 0,84 | ns      |
|                                 | Rural                  | 0,79  | 0,06          | 0,75 | 0,77 | 0,83 |         |
| Rendimento Médio Mensal Líquido | Até 500€               | 0,71  | 0,11          | 0,69 | 0,73 | 0,77 | p<0,01  |
|                                 | Entre 500€ e 999€      | 0,83  | 0,07          | 0,75 | 0,85 | 0,88 |         |
|                                 | Entre 1.000€ e 1.499€  | 0,74  | 0,12          | 0,73 | 0,78 | 0,82 |         |
|                                 | Entre 1.500€ e 1.999€  | 0,80  | 0,04          | 0,77 | 0,77 | 0,83 |         |
|                                 | 2.000€ ou mais         | 0,81  | 0,04          | 0,77 | 0,81 | 0,84 |         |
| Duração da AR                   | Antes de 1990          | 0,78  | 0,14          | 0,84 | 0,77 | 0,85 | ns      |
|                                 | Entre 1990 e 1999      | 0,76  | 0,11          | 0,78 | 0,73 | 0,85 |         |
|                                 | Depois de 1999         | 0,77  | 0,04          | 0,75 | 0,75 | 0,77 |         |
| Terapêuticas Biológicas         | Sim                    | 0,81  | 0,04          | 0,81 | 0,77 | 0,86 | p<0,01  |
|                                 | Não                    | 0,76  | 0,11          | 0,77 | 0,73 | 0,84 |         |

ns – não significativo; P25 – Percentil 25; P50 – Percentil 50 (Mediana); P75 – Percentil 75; Sig – Significância.

mais tempo apresentam maiores níveis de utilidade. São ainda de referir as diferenças significativas registadas entre os indivíduos que tomam as novas terapêuticas biológicas e os que não as tomam, uma vez que os primeiros apresentam valores médios bastante superiores aos segundos, representando uma melhor qualidade de vida desses doentes ( $p<0,01$ ).

Foram utilizados os mesmos testes de hipóteses com o intuito de estudar as relações existentes entre o índice EQ-5D e a EVA<sub>EQ-5D</sub> e as características sociodemográficas dos indivíduos, de forma a verificar se os resultados se aproximam dos encontrados para o SF-6D. Analisaram-se também as relações existentes entre as dimensões do AIMS2-SF e as variáveis sociodemográficas, sendo os resultados apresentados no Quadro IV. As respostas dos

indivíduos ao AIMS2-SF foram alvo do algoritmo proposto pelos autores<sup>20</sup> para obtenção das cinco componentes ou dimensões de qualidade de vida e apresentados no mesmo quadro.

A análise destes valores apresentados deverá tomar em consideração que, após normalização, os valores obtidos para cada dimensão variam entre 0, correspondente ao melhor estado de saúde, e 10, correspondente ao pior estado de saúde. Os resultados mostram que as dimensões que apresentam mais problemas em termos de qualidade de vida são as dimensões física, interacção social e afecto.

Os resultados permitem confirmar as observações obtidas com o SF-6D: são as mulheres que têm valores de utilidade mais baixos e níveis de limitações mais elevados no que concerne às dimensões de qualidade de vida, sendo essas dife-

**Quadro IV. Diferenças no índice EQ-5D, na EVA<sub>EQ-5D</sub> e nas dimensões do AIMS2-SF relativamente às características sociodemográficas dos indivíduos**

| Variável                                     |                       | Utilidade média |                      | Dimensões AIMS2-SF |          |         |                   |            |
|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|--------------------|----------|---------|-------------------|------------|
|                                              |                       | EQ-5D           | EVA <sub>EQ-5D</sub> | Física             | Sintomas | Afecto  | Interacção social | Desempenho |
| Amostra total                                |                       | 0,61            | 0,58                 | 4,38               | 1,75     | 2,41    | 3,98              | 0,63       |
| Género <sup>a</sup>                          | Feminino              | 0,59            | 0,57                 | 4,38               | 1,85     | 2,65    | 3,94              | 0,63       |
|                                              | Masculino             | 0,79            | 0,63*                | —                  | 0,83*    | 0,00*** | 5,00***           | 0,63       |
| Classes Etárias <sup>b</sup>                 | Até 41 anos           | 0,68            | 0,64                 | 7,02               | 0,83     | 3,40    | 3,05              | 0,25       |
|                                              | Entre 41 e 60 anos    | 0,54            | 0,60                 | 1,99               | 1,83     | 1,50    | 4,06              | 0,00       |
|                                              | 61 ou mais anos       | 0,58            | 0,51**               | 4,65***            | 2,92**   | 2,00**  | 4,82**            | 3,75***    |
| Estado Civil <sup>b</sup>                    | Solteiro              | 0,69            | 0,65                 | 9,75               | 0,00     | 4,25    | 2,50              | 0,00       |
|                                              | Casado/União Facto    | 0,61            | 0,57                 | 3,05               | 1,31     | 2,00    | 4,08              | 0,36       |
|                                              | Divorciado/Separado   | 0,48            | 0,47                 | 1,46               | 4,17     | —       | 5,42              | —          |
|                                              | Viúvo                 | 0,62            | 0,68*                | 4,39*              | —*       | —*      | 4,06**            | 3,75***    |
| Habilitações Literárias <sup>b</sup>         | Ensino primário       | 0,51            | 0,51                 | 3,71               | 4,72     | 1,25    | 3,85              | —          |
|                                              | Ensino secundário     | 0,67            | 0,63                 | 8,67               | 0,28     | 2,83    | 3,13              | 1,25       |
|                                              | Ensino superior       | 0,62*           | 0,58*                | 2,30               | 0,62***  | 2,58    | 4,60              | 0,21       |
| Situação Profissional <sup>b</sup>           | Aposentados           | 0,54            | 0,52                 | 3,34               | 3,54     | 3,33    | 4,43              | 2,50       |
|                                              | Empregados            | 0,70            | 0,64                 | 4,78               | 0,56     | 2,29    | 3,52              | 0,16       |
|                                              | Desempregados         | 0,59            | 0,60                 | 2,51               | —        | 0,50    | 1,25              | —          |
|                                              | Domésticas            | 0,14**          | 0,30***              | 6,69*              | —**      | —**     | 6,88***           | —***       |
| Residência                                   | Urbano/Semiurbano     | 0,60            | 0,56                 | 2,79               | 1,94     | 1,71    | 4,34              | 0,63       |
|                                              | Rural                 | 0,67            | 0,64*                | 8,73*              | 0,00***  | 4,17*   | 2,66**            | 0,63       |
| Região <sup>b</sup>                          | Norte                 | 0,71            | 0,55                 | 1,88               | —        | 1,50    | 3,75              | 0,63       |
|                                              | Centro                | 0,66            | 0,63                 | 13,38              | 0,42     | 3,00    | 2,81              | 0,00       |
|                                              | Lisboa e Vale do Tejo | 0,45            | 0,50                 | 4,01               | 3,17     | 2,63    | 4,75              | 1,25       |
|                                              | Algarve               | 0,75*           | 0,65**               | 2,58*              | 0,00**   | 2,75    | 4,06**            | 0,63       |
| Rendimento Médio Mensal Líquido <sup>b</sup> | Até 500€              | 0,47            | 0,58                 | 3,45               | 8,33     | 1,25    | 3,38              | 3,75       |
|                                              | Entre 500€ e 999€     | 0,70            | 0,63                 | 9,61               | 0,83     | 6,50    | 3,75              | 0,00       |
|                                              | Entre 1.000€ e 1.499€ | 0,58            | 0,60                 | 1,95               | 0,83     | 2,50    | 4,69              | 0,00       |
|                                              | Entre 1.500€ e 1.999€ | 0,67            | 0,51                 | 3,08               | 2,08     | 1,75    | 3,00              | 0,00       |
|                                              | 2.000€ ou mais        | 0,63**          | 0,56                 | 3,90*              | 0,42**   | 2,17    | 5,16**            | 0,63       |

<sup>a</sup> não foi calculado o teste T em virtude do número de indivíduos do sexo masculino na dimensão F ser nulo;

<sup>b</sup> teste de Kruskal-Wallis;

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

renças estatisticamente significativas. São também os indivíduos mais idosos e com menos habilitações literárias os que reportam níveis de utilidade mais baixos e maiores limitações nas dimensões de qualidade de vida da AR, o que confirma os resultados alcançados anteriormente com o SF-6D. Os resultados atingidos no que diz respeito à região de residência confirmam igualmente os do SF-6D: os residentes no Norte e Algarve reportam níveis médios de utilidade superiores aos residentes no Centro e em Lisboa e Vale do Tejo, sendo também essas diferenças significativas. Resultados análogos

aos do SF-6D foram obtidos para os indivíduos que auferem rendimentos iguais ou superiores a 2.000€, que indicaram níveis médios de utilidade superiores aos indivíduos com mais baixos rendimentos e menores limitações nas dimensões de qualidade de vida da AR, sendo essas diferenças estatisticamente significativas.

No que diz respeito aos resultados do estudo das relações existentes entre o EQ-5D, a EVA<sub>EQ-5D</sub> e as características do estágio da doença, bem como entre as dimensões do AIMS2-SF e essas características, os resultados apresentados no Quadro V

**Quadro V. Diferenças nas medidas de utilidade e nas dimensões do AIMS2-SF relativamente às características do estágio da doença**

| Variável                                               |                   | Utilidade média |                      | Dimensões AIMS2-SF |          |         |                   |            |
|--------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------|--------------------|----------|---------|-------------------|------------|
|                                                        |                   | EQ-5D           | EVA <sub>EQ-5D</sub> | Física             | Sintomas | Afecto  | Interacção social | Desempenho |
| Gravidade da AR <sup>a</sup>                           | Pouco grave       | 0,64            | 0,51                 | 1,74               | 2,78     | 0,50    | 4,88              | 0,42       |
|                                                        | Grave             | 0,63            | 0,61                 | 5,75               | 1,17     | 2,00    | 3,22              | 0,63       |
|                                                        | Muito Grave       | 0,54            | 0,54*                | 3,61**             | 1,67     | 4,50*** | 4,90**            | 1,25*      |
| Gravidade da dor <sup>a</sup>                          | Pouca dor         | 0,64            | 0,56                 | 2,34               | 2,00     | 0,80    | 4,45              | 0,21       |
|                                                        | Alguma dor        | 0,58            | 0,62                 | 5,85               | 1,04     | 4,10    | 3,61              | 1,25       |
|                                                        | Muita dor         | 0,65            | 0,42**               | 3,55               | 3,33*    | 2,00*** | 4,38              | —*         |
| Duração da AR <sup>a</sup>                             | Antes de 1990     | 0,53            | 0,47                 | 3,68               | 1,94     | 4,00    | 4,29              | 1,25       |
|                                                        | Entre 1990 e 1999 | 0,64            | 0,68                 | 6,48               | 2,17     | 2,29    | 2,89              | 0,25       |
|                                                        | Depois de 1999    | 0,62            | 0,57***              | 2,72               | 0,42     | 1,25*   | 4,53*             | 0,94*      |
| Terapêuticas Biológicas                                | Sim               | 0,73            | 0,60                 | 1,80               | 0,00     | 0,75    | 2,81              | 0,25       |
|                                                        | Não               | 0,57**          | 0,57                 | 5,66**             | 2,19***  | 3,36*** | 4,38**            | 1,00*      |
| Ano de início das terapêuticas biológicas <sup>a</sup> | 1999              | 0,85            | 0,35                 | —                  | —        | —       | 5,00              | 1,25       |
|                                                        | 2001              | 0,59            | 0,60                 | 2,51               | —        | 0,50    | 1,25              | —          |
|                                                        | 2003              | 0,71            | 0,60                 | 1,15               | 0,00     | 1,00    | 3,44              | 0,00       |
|                                                        | 2004              | 0,78            | 0,72                 | 2,09               | 0,00     | 0,75    | 1,88              | 0,00       |
| Co-morbilidade                                         | Sim               | 0,54            | 0,56                 | 3,70               | 2,67     | 3,00    | 4,82              | 1,56       |
|                                                        | Não               | 0,72***         | 0,60                 | 4,96               | 0,83*    | 2,07    | 2,81***           | 0,00***    |

<sup>a</sup> não foi calculado o teste T em virtude do número de indivíduos do sexo masculino na dimensão F ser nulo;

<sup>b</sup> teste de Kruskal-Wallis;

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

demonstram que a utilidade dos estados de saúde diminui com o aumento da gravidade da AR.

Relativamente às limitações nas dimensões de qualidade de vida da AR, é possível afirmar que, em geral, os indivíduos que reportam maior gravidade de doença, apresentam também maiores limitações. O mesmo sucede relativamente à dor: aqueles que têm mais dores têm também maiores limitações nas dimensões de qualidade de vida da AR e, consequentemente, menores níveis de utilidade na EVA<sub>EQ-5D</sub>. À semelhança do que se verificara para o SF-6D, as novas terapêuticas biológicas estão associadas a maiores níveis de utilidade por parte dos indivíduos que as tomam e a menores limitações nas dimensões de qualidade de vida da AR. O facto dos indivíduos não sofrerem de mais nenhuma doença crónica, para além da AR, está associado a níveis de utilidade mais elevados e menos limitações nas dimensões de qualidade de vida.

Em termos gerais, pode-se afirmar que os resultados descritos para o EQ-5D e para o AIMS2-SF validam, de certa forma, os resultados alcan-

çados para o SF-6D.

### Comparação entre Medidas

Com o intuito de analisar a concordância entre as medidas de utilidade, foram calculados coeficientes de correlação de Pearson entre o EQ-5D, a EVA<sub>EQ-5D</sub> e o SF-6D (Quadro VI). Foram também calculados coeficientes de correlação entre aquelas medidas e a gravidade da dor e da doença e entre as medidas de utilidade, as de gravidade e as dimensões do AIMS2-SF. Como era expectável, as medidas de utilidade estão directa e fortemente correlacionadas entre si, o mesmo acontecendo entre a gravidade da dor e a gravidade da doença. É também demonstrada a existência de correlações fortes e inversas entre as medidas de utilidade e as dimensões relacionadas com os sintomas, o afecto e a interacção social do AIMS2-SF.

### Discussão

A amostra estudada foi baseada nos doentes com

Quadro VI. Correlação entre medidas de utilidade, o AIMS2-SF e de gravidade

|                         | SF-6D   | EQ-5D   | EVA <sub>EQ-5D</sub> | EVA <sub>Dor</sub> | EVA <sub>Grav</sub> |
|-------------------------|---------|---------|----------------------|--------------------|---------------------|
| EQ-5D                   | 0,88**  | —       | —                    | —                  | —                   |
| EVA <sub>EQ-5D</sub>    | 0,54**  | 0,59**  | —                    | —                  | —                   |
| EVA <sub>Dor</sub>      | -0,10   | -0,02   | -0,05                | —                  | —                   |
| EVA <sub>Grav</sub>     | -0,22*  | -0,31** | -0,06                | 0,63**             | —                   |
| AIMS – Física           | 0,27*   | -0,01   | 0,07                 | 0,18               | 0,02                |
| AIMS – Sintomas         | -0,76** | -0,93** | -0,76**              | -0,04              | -0,09               |
| AIMS – Afecto           | -0,34*  | -0,40** | -0,29                | 0,44**             | 0,56**              |
| AIMS – Interação Social | -0,37** | -0,41** | -0,59**              | -0,12              | 0,13                |
| AIMS – Desempenho       | 0,11    | -0,05   | 0,14                 | 0,54**             | 0,11                |

<sup>a</sup> teste de Kruskal-Wallis;

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

AR existentes na lista da LPCDR e em doentes referenciados por médicos reumatologistas e era essencialmente composta por mulheres jovens de zonas urbanas. O resultado da aplicação das medidas mostram que, muitas vezes, os indivíduos se «habitua» às limitações das doenças de que sofrem, aprendendo a lidar com elas e, como tal, ajustam as suas expectativas à luz das circunstâncias da doença.<sup>21-22</sup> As respostas dos indivíduos ao SF-6D evidenciam, mais uma vez, uma das críticas que lhe são atribuídas: o efeito chão (percentagem significativa de indivíduos situados nos níveis mais graves das dimensões). De facto, 15,4% dos indivíduos situam-se no último nível da dimensão função física e 26,9% no da dimensão limitação do desempenho, o que não é de estranhar, uma vez que estas dimensões são aquelas que apresentam, na literatura, mais problemas de efeito chão.<sup>23-26</sup> Do mesmo modo, na dimensão cuidados pessoais do EQ-5D, 68 dos 104 indivíduos escolheu a modalidade «Não tenho problemas em cuidar de mim», evidenciando a existência de um possível efeito tecto (uma característica também geralmente apontada ao EQ-5D), o que significa que as dimensões não têm provavelmente uma desagregação suficiente no topo da escala, levando a que os indivíduos respondam no nível mais elevado.<sup>23-26</sup>

Neste trabalho foi estudada a QVRS de doentes com AR. Tal como era esperado, verificou-se que a QVRS se encontra associada a diversos factores, tais como a função física, os sintomas, a dimensão afectiva, as actividades sociais, o apoio dos familiares e amigos e a capacidade para trabalhar. No entanto, as características demográficas e clínicas, como o género, a idade, o nível de habilitações, a situação

profissional, o local de residência, a gravidade da dor e a da doença também têm um peso grande na QVRS dos doentes com AR. De facto, resultados análogos podem ser encontrados, por exemplo, em West e Jonsson, Kosinski *et al.* ou Chorus *et al.*<sup>27-29</sup>

Verificaram-se ainda diferenças significativas ao nível da utilidade dos estados de saúde consoante o tempo de diagnóstico da AR, sendo que os indivíduos cuja doença foi diagnosticada há mais tempo apresentam maiores níveis de utilidade. Este facto pode ter a sua explicação, mais uma vez, numa clara habituação à situação de doença, uma vez que esses indivíduos provavelmente já terão aceitado a sua condição de doença e terão aprendido a viver com ela. Por outro lado, pode-se admitir a hipótese dos doentes com diagnóstico recente não terem ainda tempo suficiente de terapêutica para que esta se repercuta na actividade da doença e sobre as suas consequências.

Os resultados obtidos demonstram que as medidas de utilidade baseadas em preferências utilizadas neste estudo discriminam adequadamente grupos de doentes com AR de acordo com a gravidade da doença e grupos sociodemográficos. Na realidade, embora o SF-6D seja um instrumento relativamente recente é perfeitamente capaz de discriminar os grupos referidos. Estes resultados estão de acordo com a literatura, uma vez que os instrumentos de QVRS utilizados provaram ter um bom desempenho na medição da QVRS na AR.<sup>8,9,22,30</sup> Também a medida específica para AR foi capaz de discriminar os indivíduos de acordo com a sua gravidade e com características sociodemográficas, encontrando-se estes resultados também em concordância com outros estudos.<sup>31-35</sup>

## Conclusão

A importância e a originalidade deste estudo residem no facto de ter sido o primeiro em Portugal a utilizar o sistema português de valores do SF-6D na medição da QVRS em doentes com AR. Os resultados deste estudo permitiram conhecer os níveis de utilidade de indivíduos com AR. De facto, para muitos autores, na medição de valores dos estados de saúde, o ideal é medir as utilidades dos doentes que efectivamente se encontram nesses estados.<sup>36-39</sup> É, ainda, de realçar o facto da amostra utilizada, embora não probabilística, ter sido útil para elaborar as inferências apresentadas.

A comparação das medidas genéricas de medição da QVRS, EQ-5D e SF-6D, com a medida específica para AR permitiram verificar a existência de coerência em termos de resultados, à semelhança de outros estudos.<sup>6,8-9</sup> Por outro lado, permitiu concluir que as utilidades dos doentes estão forte e inversamente correlacionadas com os sintomas, o afecto e a interacção social, o que significa que uma melhoria em alguma destas dimensões está associada a um aumento da utilidade dos estados de saúde dos doentes e, portanto, a uma melhor da QVRS.

Inspirando-se no exemplo de diversos países da União Europeia,<sup>40</sup> onde se reconhece a importância de estudos desta natureza cujos resultados são incorporados em estudos de avaliação económica e contribuem para a definição de prioridades nas políticas nacionais de saúde, Portugal deverá estimular a realização de mais estudos de medição da QVRS. Na realidade, no nosso país existe uma evidente necessidade de comparar resultados de saúde de grupos específicos com a população em geral, pelo que, em investigação futura, se pretende alargar este estudo a mais doentes com AR, com o objectivo de determinar valores normativos para AR e, posteriormente, comparar com os valores normativos do SF-6D obtidos utilizando o sistema de valores português.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro de Estudos da ESGHT que financiou parte da recolha dos dados utilizados neste artigo e à LPCDR por ter fornecido uma parte da base de dados.

Lara N. Ferreira é beneficiária de uma Bolsa de Doutoramento da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (SFRH/BD/25697/2005).

## Correspondência para

Lara N. Ferreira  
Escola Superior de Gestão, Hotelaria e Turismo  
Universidade do Algarve  
Campus da Penha  
8000 Faro – Portugal  
E-mail: Lnferrei@ualg.pt

## Referências

1. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. 2005 [Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+reumaticas/artriterreumatoide.htm>, acessado em 14/05/2007]
2. Matos AA, Branco JC, Canas Silva J, Viana Queiroz M, Pádua F. Inquérito epidemiológico de doenças reumáticas numa amostra da população portuguesa (resultados preliminares). Acta Reuma Port 1991;98
3. Observatório Nacional de Doenças Reumáticas (ONDOR). Relatório de Actividades 2003-2005. Porto: ONDOR; 2006
4. Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). CE-SAR - Custo Económico e Social da Artrite Reumatóide. Lisboa: SPR; 2006 (estudo não publicado).
5. Guillemin F. Functional disability and quality-of-life assessment in clinical practice. Rheumatol 2000;39: 17-23
6. Hurst N, Ruta D, Kind P. Comparison of the MOS short form-12 (SF-12) health status questionnaire with the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998;37:862-869
7. Marra C, Woolcott J, Kopec J et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and The HAQ) in rheumatoid arthritis. Soc Sci Med 2005;60:1571-1582
8. Marra C, Rashidi A, Guh D et al. Are indirect utility measures reliable and responsive in rheumatoid arthritis? Qual Life Res 2005;14:1333-1344
9. Whalley D, McKenna SP, Jong Z, van der Heijde D. Quality of life in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36:884-888
10. Ferreira PL, Ferreira LN. A medição de preferências em saúde na população portuguesa. Rev Port Saúde Púb 2006;24:5-14
11. Kopec J, Willison K. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. J Clin Epidemiol 2003;56:317-325
12. Dolan P. Modelling valuations for EuroQol health states. Med Care 1997;35:1095-1108
13. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. Discussion Paper 172. York: York University - Centre for Health Economics, 1999
14. Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy 1996;37:53-72
15. Szende A., Williams A. (eds.). Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. EuroQol Group; 2004
16. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a

- preference-based measure of health from the SF-36. *Health Econ* 2002;21:271-292
17. Meenan R, Gertman M, Mason J. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-152
  18. Meenan R, Mason J, Anderson J, Guccione A, Kazis L. AIMS2. The content and properties of a revised and expanded arthritis impact measurement scales health status questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35:1-10
  19. Taal E, Rasker J, Riemsma R. Psychometric properties of a Dutch short form of the arthritis impact measurement scales 2 (Dutch-AIMS2-SF). *Rheumatol* 2003;42:427-434
  20. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghezail M, Bregeon C, Sany J. The AIMS2-SF: a short form of the arthritis impact measurement scales 2. *Arthritis Rheum* 1997;40:1267-1274
  21. Brazier J, Green C, Kanis J. A systematic review of health state utility values osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int* 2002;13:768-776
  22. Rashidi A, Anis A, Marra C. Do visual analogue (VAS) derived standard gamble (SG) utilities agree with Health Utilities Index utilities? A comparison of patient and community preferences for health status in rheumatoid arthritis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:25
  23. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, Busschbach J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ* 2004;13:873-884
  24. Petrou S, Hockley C. An investigation into the empirical validity of the EQ-5D and SF-6D based on hypothetical preferences in a general population. *Health Econ* 2005;14:1169-1189
  25. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. How Consistent are Health Utility Values? *Qual Life Res* 2008;17:1031-1042.
  26. Szende A, Svensson K, Ståhl E, Mészáros A, Berta G. Psychometric and Utility-Based Measures of Health Status of Asthmatic Patients with Different Disease Control Level. *Pharmacoeconomics* 2004;22:537-547
  27. West E, Jonsson SW. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF-36. *Clin Rheumatol* 2005;24:117-122
  28. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002;8:231-240
  29. Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, van der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1178-1184
  30. Ruta D, Hurst N, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in british patients with rheumatoid arthritis: reliability, validity and responsiveness of the short form 36-item health survey (SF-36). *Br J Rheumatol* 1998;37:425-436
  31. Leigh JP, Fries JF. Predictors of disability in a longitudinal sample of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:581-587
  32. Şenerdem N, Güll A, Konıçe M et al. The use of two different health assessment questionnaires in Turkish rheumatoid arthritis population and assessment of the associations with disability. *Clin Rheumatol* 1999;18: 33-37
  33. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:494-500
  34. Thomson PW, Pegley FS. A comparison of disability measured by the Stanford Health Assessment Questionnaire disability scales (HAQ) in male and female rheumatoid outpatients. *Br J Rheumatol* 1991;30: 298-300
  35. Ward MM, Leigh JP. The relative importance of pain and functional disability to patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1494-1499
  36. Furlong W, Feeny D, Torrance G, Barr R, Horsman J. Guide to design and development health-state utility instrumentation. Working Paper Series. Centre for Health Economics and Policy Analysis. Ontario: McMaster University Press; 1990
  37. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986;5:1-30
  38. Dolan P. Outputs measures and valuation in health. In Drummond, M. and McGuire, A. (eds). *Economic Evaluation in Health Care - Merging Theory with Practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001: 46-67
  39. Dolan P. The Measurement of Health Related Quality of Life for use in Resource Allocation Decisions in Health Care. In Culyer, A. and Newhouse J. (eds). *Handbook of Health Economics*. Amesterdão: North Holland, 2000; Vol. 1B:1723-1760
  40. Hurst NP, McRorie ER. The short-term health outcome of out-patient rheumatology consultations in relation to rationing: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1998;37:509-513

# PAIN IN FIBROMYALGIA AND DISCRIMINATIVE POWER OF THE INSTRUMENTS: VISUAL ANALOG SCALE, DOLORIMETRY AND THE MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE

Amélia Pasqual Marques,<sup>\*</sup> Ana Assumpção,<sup>\*\*</sup> Luciana A Matsutani,<sup>\*\*\*</sup>  
Carlos A Bragança Pereira,<sup>\*\*\*\*</sup> Lais Lage<sup>\*\*\*\*\*</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Verificar o poder de discriminação dos instrumentos mais usados para avaliar a dor. **Material e Métodos:** A amostra consistiu em 279 sujeitos divididos em dois grupos: Grupo Fibromialgia (FM - 205 indivíduos) e Grupo Controle (GC - 74 indivíduos). Somente nove sujeitos eram do gênero masculino: seis no FM e três no GC, média de idade  $49,29 \pm 10,76$  anos. Os pacientes do grupo FM foram recrutados na Clínica de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e o GC composto por indivíduos acompanhantes dos pacientes e indivíduos que trabalham no Hospital, com características sócio-demográficas semelhantes ao FM. Para avaliar a dor foram utilizados três instrumentos: Questionário McGill de dor (MPQ), Escala visual analógica (EVA) e Dolorimetria. Foi realizada a análise descritiva e inferencial através da curva ROC - calculando-se a sensibilidade (S), especificidade (S1) e área sob a curva (AUC) - e das tabelas de contingência - com cálculos de odds ratio e teste  $\chi^2$ .

**Resultados:** Maior sensibilidade, especificidade e área sob a curva foi dada pela VAS (80%, 80% e 0.864, respectivamente), seguida pela Dolorimetria (77% S, 77% S1 e 0.851 AUC), McGill Sensorial (72% S, 67% S1 e 0.765 AUC) e McGill Afetiva (69% S, 67% S1 e 0.753 AUC).

**Conclusão:** A VAS apresentou mais alta sensibilidade, especificidade e área sob a curva mostrando ter

maior poder discriminativo entre os instrumentos avaliados. No entanto, estes valores são bastante semelhantes aos da Dolorimetria.

**Palavras-chave:** Fibromialgia; Questionário McGill de Dor; Limiar de Dor; Escala Visual Analógica; Avaliação.

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to verify the discriminative power of the most widely used pain assessment instruments.

**Methods:** The sample consisted of 279 subjects divided into Fibromyalgia Group (FM- 205 patients with fibromyalgia) and Control Group (CG-74 healthy subjects), mean age  $49.29 \pm 10.76$  years. Only 9 subjects were male, 6 in FM and 3 in CG. FM were outpatients from the Rheumatology Clinic of the University of São Paulo - Hospital das Clínicas (HCFMUSP); the CG included people accompanying patients and hospital staff with similar socio-demographic characteristics. Three instruments were used to assess pain: the McGill Pain Questionnaire (MPQ), the Visual Analog Scale (VAS), and the Dolorimetry, to measure pain threshold on tender points (generating the TP index). In order to assess the discriminative power of the instruments, the measurements obtained were submitted to descriptive analysis and inferential analysis using ROC Curve - sensibility (S), specificity (S1) and area under the curve (AUC) - and Contingence tables with Chi-square Test and odds ratio. Significance level was 0.05.

**Results:** Higher sensibility, specificity and area under the curve was obtained by VAS (80%, 80% and 0.864, respectively), followed by Dolorimetry (S 77%, S1 77% and AUC 0.851), McGill Sensory

<sup>\*</sup>Department of Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy, Medical School of the University of São Paulo (FMUSP), Brazil

<sup>\*\*</sup>Medical School of the University of São Paulo (FMUSP), Brazil

<sup>\*\*\*</sup>Physical Therapy Department, FIEO University, SP Brazil

<sup>\*\*\*\*</sup>Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, Brazil

<sup>\*\*\*\*\*</sup>Rheumatology Clinic, Department of Clinical Medicine, FMUSP, Brazil



(S 72%, S167% and AUC 0.765) and McGill Affective (S 69%, S1 67% and AUC 0.753).

**Conclusions:** VAS presented the higher sensibility, specificity and AUC, showing the greatest discriminative power among the instruments. However, these values are considerably similar to those of Dolorimetry.

**Keywords:** Fibromyalgia; McGill Pain Questionnaire; Pain Threshold; Visual Analog Scale; Assessment.

## Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is defined as widespread musculoskeletal pain and tenderness of at least 11 of the 18 defined tender points (TP). According to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, this diagnosis is based on the existence of pain by applying digital pressure of 4 kg/cm<sup>2</sup> to the specific areas.<sup>1</sup> No specific laboratory or radiological diagnostic tools have yet been identified for FMS diagnosis.<sup>2</sup>

Patients often experience depression, anxiety, sleep disturbances, decreased pain threshold, fatigue and suffering. Likewise, they often report high disability levels and poor quality of life, along with extensive use of medical care.<sup>3</sup>

The subjective experience and the multidimensional nature of pain contribute to the complexity of FMS severity assessment. Accurate pain measurement is therefore critical to both the clinical assessment and the evaluation of treatment outcome. The use of standardized instruments would reduce eventual mistakes that can compromise the diagnosis, treatment efficacy and research results. Consequently, it is important that assessment instruments have a reliable discriminative power.<sup>4,5</sup>

The aim of this study was to ascertain the discriminative power of the most widely used pain assessment instruments, comparing healthy individuals and fibromyalgia patients.

## Materials and methods

This study involved 279 subjects. The fibromyalgia group (FM) consisted of 205 patients, 199 females and six males, aged  $49.29 \pm 10.76$  years, consecutively observed in the outpatient clinic of the university hospital. All FM patients were assessed by a se-

nior rheumatologist and classified for this condition according to the American College of Rheumatology criteria.<sup>1</sup> Seventy-four healthy subjects (without chronic pain), 71 females and 3 males, aged  $49.87 \pm 10.49$  years, matched by age, gender and education level, were recruited among the hospital staff and people accompanying patients in order to comprise the control group (CG). The presence of spinal deformities and/or other diseases that might account for chronic pain were exclusion criteria; furthermore, all CG subjects were screened for the presence of FM symptoms.

The study was approved by the Ethics Committee of the HC-FMUSP. All participants gave written informed consent (146/97).

Subjects were submitted to a single evaluation. Three distinct instruments were used to assess pain: the Visual Analog Scale (VAS), the Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire.

The Visual Analog Scale (VAS)<sup>6</sup> is a widely used pain evaluation instrument based on a straight line (10 cm long), scaled from 0 to 10, on which the patient marks the intensity of his or her pain.

Pressure pain threshold is defined as the minimum force applied which induces pain. Mechanical pressure, determined as kilogram (kg) per 1 cm<sup>2</sup> of skin on the sensitive areas, was applied by a Fisher's hand dolorimeter.<sup>7</sup> The examiner placed the rubber tip on the examination site and gradually increased the pressure at a rate of approximately 1 kg/cm<sup>2</sup> per second. Subjects were instructed to say "yes" when the sensation of pressure changed to one of pain and the pain pressure threshold was recorded.<sup>8</sup> Pain threshold was measured in the 18 points specified by the ACR<sup>1</sup>, according to Okifuji instructions.<sup>9</sup> In this study, the tested points were considered as tender when a painful or unpleasant sensation was triggered with a pressure below 2.6 kg/cm<sup>2</sup>. This value is equivalent to 4.0 kg/cm<sup>2</sup> described by Wolfe et al.<sup>1</sup> for the Fischer dolorimeter, as showed previously.<sup>10</sup>

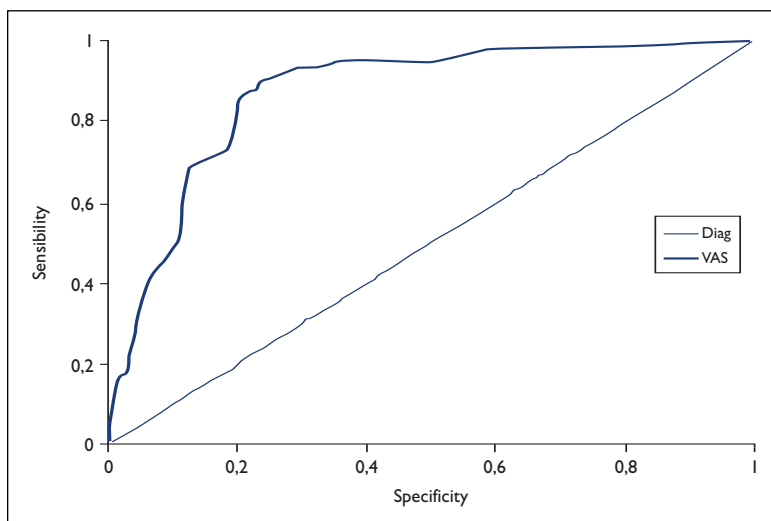
The McGill Pain Questionnaire<sup>11</sup> adapted to the Portuguese language<sup>12</sup> was used. The questionnaire consists of a list of 78 pain descriptors organized into 4 major categories (sensory, affective, evaluative, and miscellaneous) and 20 subcategories, each made up of at least 2 up to 6 words, to which intensity values are assigned. In this study, only the sensory and affective categories were used. As the score rises, the pain intensity increases. The highest score for the sensory category is 42 and for the affective category is 14.

### Statistical analysis

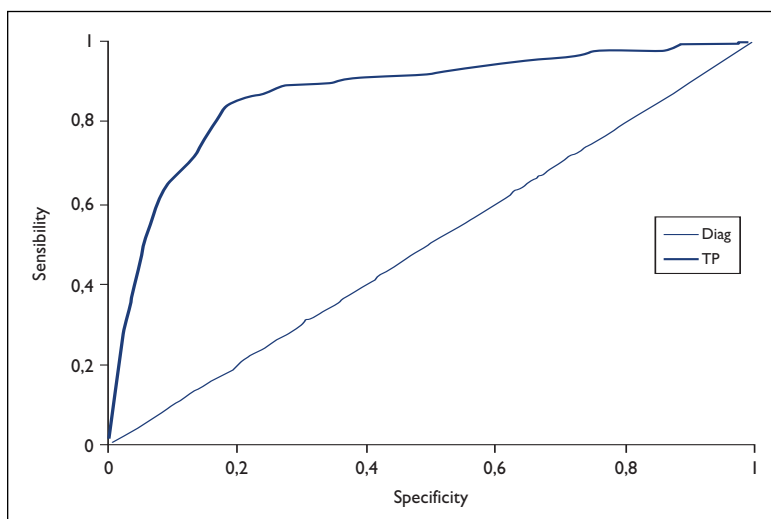
Data were analyzed by descriptive (mean, median and standard error) and inferential statistics. The statistical techniques used were the ROC curve – Receiver Operating Characteristics – with its sensitivity, specificity and area under the curve. Contingency tables with the computation of the odds ratio and the chi-square test were also done. To build the 2x2 contingency table we considered all possible cuts in the main variable and took the value that makes sensitivity and specificity equal or as closed as possible. The tender point index was defined as the mean of 18 TP.

### Results

VAS was applied to 187 FM patients and 74 CG subjects. In ROC analysis the area under the curve (AUC) was 0.864 and the 95% confidence interval (CI) 0.809-0.919. A cut-off score for VAS of 4.85 cm gave a sensitivity of 80% and a specificity of 80% (Figure 1). Dolorimetry was applied to 207 FM and 74 CG. In ROC analysis the AUC was 0.851 and its corresponding 95% CI was 0.805-0.896. A cut-off score for dolorimetry of 2.519 kg/cm<sup>2</sup> gave a sensitivity of 77% and a specificity of 77% (Figure 2).



**Figure 1.** ROC curve for the Visual Analogue Scale (VAS). The area under curve (AUC) is 0.864.



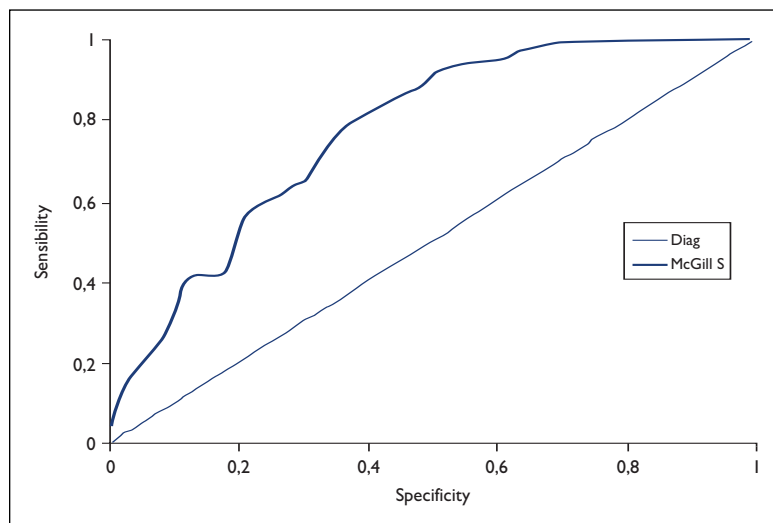
**Figure 2.** ROC curve for the Tender Points (TP). The area under curve (AUC) is 0.851.

McGill Pain Questionnaire was applied to 94 FM and 33 CG. In ROC analysis the AUC was 0.765 for Sensory Category (95% CI 0.662-0.868). A cut-off score for McGill – sensory of 14.5 gave a sensitivity of 72% and specificity of 67%. In Affective category the AUC was 0.753, 95% CI of 0.643- 0.862. A cut-off score for affective category of 5.5 gave a sensitivity of 69% and specificity of 67% (Figures 3A and 3B).

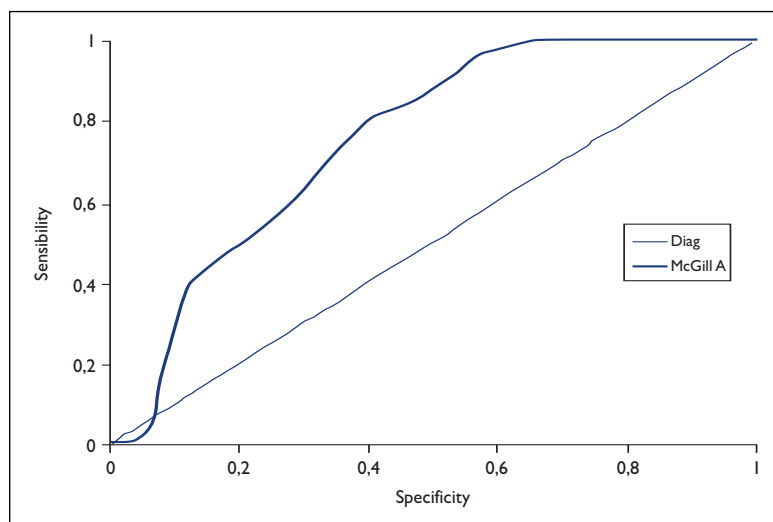
Table I presents frequencies of positive tender points in both FM and CG; odds ratio are shown in the right column. The *greater trochanter, supraspinatus, gluteal and knee* tender points displayed the greatest discriminative power between fibromyalgia patients and healthy controls. On the other hand, *occipital and low cervical points* had the least discriminative power.

### Comparing discriminative power of the instruments

Table II shows ROC curve parameters and contingency table parameters. Although it seems that the two main instruments, VAS and TP, do not differ significantly, considering the sample results we would establish a discriminative power of instruments or preference order as follows: VAS, TP, McGills, and McGillA.



**Figure 3A.** ROC curve for the McGill Pain Questionnaire, Sensory Category (McGill S). The area under curve (AUC) is 0.765



**Figure 3B.** ROC curve for the McGill Pain Questionnaire, Affective Category (McGill A). The area under curve (AUC) is 0.753

## Discussion

The main finding in this study is that VAS, Dolorimetry and McGill Pain Questionnaire are efficient instruments for pain measurement and discrimination between patients with fibromyalgia and healthy subjects. Tastekin stated the importance of using more than one instrument, since applying only one of them might be insufficient in pain assessment.<sup>15</sup> The idea behind comparing different instruments in pain evaluation results from the fact that pain is the main symptom of fibromyal-

gia. In fact, fibromyalgia represents a complex hyperalgesic pain syndrome, in which abnormalities of central sensory processing interact with peripheral pain generators and psychoneuroendocrine dysfunction producing a wide spectrum of symptoms. Central sensitization includes a reduction in pain threshold (allodynia), an increased response to painful stimuli and increased pain duration even after the cessation of the stimulation. Pain measurement may well provide helpful clues in the differential diagnosis of the underlying causes of pain.<sup>16</sup>

The subjective experience and the multidimensional nature of pain function, which illustrates the severity of the syndrome, may be challenging in the assessment of FM patients. Moreover, the subjective characteristics of the physical findings and the concomitant symptoms may difficult the evaluation process.<sup>17,18</sup> Consequently, health professionals must use different instruments for grading pain severity in FMS.<sup>19</sup>

Moreover, being the main complaint of FM, pain assessment may be an important tool, not only for designing a suitable treatment that brings relief but also for research purposes. Pain measurement helps to determine the most effective treat-

ment, such as the type of analgesic drugs or other therapies necessary for pain control, and is essential in evaluating the relative effectiveness of different interventions. The initial measurement of pain experience also gives baseline information on which future therapeutic interventions can be based. Using more than one method of pain measurement may be useful for healthcare providers in order to understand the real scope of the patient's symptoms in different aspects.

In our study, VAS was shown to be an important instrument in pain evaluation, being the most sen-

**Table I. Percentage and number of positive and negative tender points (values below 2.6 kg/cm<sup>2</sup> were considered positive)**

| Tender Point     | Fibromyalgia Group |                      |      | Control Group |                      |      | Odd Ratio |
|------------------|--------------------|----------------------|------|---------------|----------------------|------|-----------|
|                  | Positive           | Negative + Radio (%) |      | Positive      | Negative + Radio (%) |      |           |
| R Occiput        | 162                | 43                   | 79,0 | 39            | 35                   | 52,7 | 3,38      |
| L Occiput        | 162                | 43                   | 79,0 | 36            | 38                   | 48,6 | 3,98      |
| R Low Cervical   | 185                | 20                   | 90,2 | 51            | 23                   | 68,9 | 4,17      |
| L Low Cervical   | 183                | 22                   | 89,3 | 48            | 26                   | 64,9 | 4,51      |
| R Trapezius      | 161                | 44                   | 78,5 | 19            | 55                   | 25,7 | 10,59     |
| L Trapezius      | 150                | 55                   | 73,2 | 12            | 62                   | 16,2 | 14,09     |
| R Supraspinatus  | 153                | 52                   | 74,6 | 12            | 62                   | 16,2 | 15,20     |
| L Supraspinatus  | 150                | 55                   | 73,2 | 12            | 62                   | 16,2 | 14,09     |
| R Second Rib     | 184                | 21                   | 9,8  | 45            | 29                   | 60,8 | 5,65      |
| L Second Rib     | 184                | 21                   | 89,8 | 51            | 23                   | 68,9 | 3,95      |
| R Lat Epicondyle | 163                | 42                   | 79,5 | 32            | 42                   | 43,2 | 5,09      |
| L Lat Epicondyle | 168                | 37                   | 82,0 | 27            | 47                   | 36,5 | 7,90      |
| R Gluteal        | 136                | 69                   | 66,3 | 9             | 65                   | 12,2 | 14,24     |
| L Gluteal        | 129                | 76                   | 62,9 | 6             | 68                   | 8,1  | 19,24     |
| R GTrochanter    | 133                | 72                   | 64,9 | 12            | 62                   | 16,2 | 9,54      |
| L GTrochanter    | 124                | 81                   | 60,5 | 12            | 62                   | 16,2 | 7,91      |
| R Knee           | 156                | 49                   | 76,1 | 17            | 57                   | 23,0 | 10,67     |
| L Knee           | 152                | 53                   | 74,1 | 20            | 54                   | 27,0 | 7,74      |

Legend: R - right; L - left; Lat - lateral

sitive and specific in the assessment of pain. Besides, VAS has the advantage of being quick and concise, easy to administer and score<sup>17</sup> and can be easily used in the clinical setting. Pöyhiä et al<sup>22</sup> used VAS to measure FM pain and have noticed it to be a consistent measure. Bigatti and Cronan evaluated several instruments and concluded that the McGill Pain Questionnaire, the Manual Tender Point Exam, the VAS and the Arthritis Self-Efficacy Scale were the most useful in patients with FM.<sup>4</sup> VAS showed the highest correlation with other measures of pain, physical function, fatigue and stiffness.<sup>4</sup>

Comparing the three instruments, dolorimetry has the advantage of providing objective and direct measures of pain threshold, as well as good discriminating power. Although the group of healthy individuals also presented high scores of pain, these were significantly more intense in the FM group. High values in both groups can be attributed to the instrument. The pressure made by a rubber tip with only 1cm in diameter, especially in some tender points where the bone surface has little muscle protection (which happens to be the case of the tender points mentioned) and a rough surface may

cause discomfort. On the other hand, pain in specific points is not an exclusive characteristic of fibromyalgia individuals. In fact, in the present study some of the obtained TP indexes were very high for both groups, such as the right low cervical, where 90.2% of the FM and 68.9% of the CG reported pain or discomfort when pressures below 2.6kg/cm<sup>2</sup> were applied. It should be kept in mind that pain may also be due to other pathologies, for example, neck pain is frequent in the population, can be produced by neck movements and, if localized, will usually be on the back side of the neck, between the inferior occipital region and the first thoracic vertebra,<sup>21</sup> not to mention that fibromyalgia individuals complain of pain especially in the cervical, trapezium and shoulder regions. Similarly to our findings, others concluded that the occurrence of tender points and pain is common in the general population, where 19% of the control individuals had positive tender points.<sup>20,10</sup> These authors also reported that the majority of the painful points, detected in healthy individuals, were mainly located on the upper half of the body, a result similar to ours. Different results were observed to Bigatti<sup>4</sup> with the tender point exam having the lo-

Table II. Statistical data of pain instruments, ROC curves parameters and Contingence Table Parameters.

|                                     | Parameter      | VAS      | TP       | McGills | McGillA |
|-------------------------------------|----------------|----------|----------|---------|---------|
| <b>ROC Curve parameters</b>         | AUC            | 0.864    | 0.851    | 0.765   | 0.753   |
|                                     | Standard Error | 0.028    | 0.023    | 0.053   | 0.056   |
|                                     | Area Lim Inf   | 0.809    | 0.805    | 0.662   | 0.643   |
|                                     | Area Lim Sup   | 0.919    | 0.896    | 0.868   | 0.862   |
| <b>Contingency Table Parameters</b> | Cut value      | 4.85     | 2.52     | 14.5    | 5.5     |
|                                     | Sensitivity    | 80%      | 77%      | 72%     | 69%     |
|                                     | Specificity    | 80%      | 77%      | 67%     | 67%     |
|                                     | Odds Ratio     | 15.95    | 11.11    | 5.23    | 4.48    |
|                                     | Odds Lim Inf   | 8.15     | 5.91     | 2.23    | 1.92    |
|                                     | Odds Lim Sup   | 31.20    | 20.87    | 12.28   | 10.44   |
|                                     | $\chi^2$       | 82       | 68       | 16      | 13      |
|                                     | p-value        | < 0.0001 | < 0.0001 | .007    | .031    |

McGills - McGill Sensoryity

McGillA - McGill Affective

west correlation with other measures of pain.

In the present study, the McGill Pain Questionnaire (MPQ) had the least discriminative power but proved to be a useful instrument for assessing patients' pain intensity. The MPQ, which has been translated into all major languages, attempts to pool the report of two dimensions of pain experience: sensory and affective.<sup>11</sup> It has been used in different clinical situations and has proved to be reliable and effective in assessing pain.<sup>23,4</sup> Marques et al. used the MPQ to compare the levels of pain in patients with FM, low back pain and osteoarthritis and concluded that FM patients had more intense pain and used more often words from the affective category to qualify their pain.<sup>24</sup> In the present study FM patients present high MPQ scores, both in the sensorial and affective categories, thus indicating that, besides the physical ailment, their pathology also includes a psychoemotional component. The participants in our study had difficulties to understand the meaning of several words in each subcategory. As a consequence, administration was long when compared to the VAS and dolorimetry. Despite its widespread application, the MPQ is time-consuming and requires that the patient possesses a fairly sophisticated vocabulary. If the patient does not understand the words used, the value of this test is diminished.

In this sense, it is mandatory to evaluate pain by using efficient instruments. Assuming that the quality of life is directly associated with pain intensity, a better pain assessment could promote bet-

ter intervention planning, aiming to stop or at least alleviate this symptom, and stimulate the individuals to return to their jobs, perform daily tasks and enhance their quality of life.<sup>25</sup>

The reduced number of subjects in CG when compared with FM group is a limitation of the present study. In fact, the exclusion criteria adopted, especially the difficulty to find people without pain, determined the size of the control sample.

## Conclusion

Our findings suggest that the three instruments used to assess pain in fibromyalgia patients have good sensitivity and specificity. All the instruments may be very useful in the evaluation of FM patients, although VAS shows better discriminating properties than dolorimetry of the tender points or the McGill pain questionnaire. The high number of positive tender points in the CG suggests that painful points may be a characteristic of the Brazilian population.

### Correspondence to:

Amélia Pasqual Marques  
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia  
e Terapia Ocupacional  
Faculdade de Medicina USP  
Rua Cipotânea 51 – Cidade Universitária,  
05360-160 São Paulo SP  
Brasil  
E-mail: pasqual@usp.br

**References:**

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus M B et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-212
2. Fitzcharles MA. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The approving rheumatologist's evidence. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:437-443
3. Henriksson C, Burckhardt C. Impact of fibromyalgia on everyday life: A study of women in the USA and Sweden. *Disability and Rehabilitation* 1996;18:241-248
4. Bigatti SM, Cronan TA. A comparison of pain measures used with patients with fibromyalgia. *J Nurs Meas* 2002;10:5-14
5. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia Diagnosis: A Comparison of Clinical, Survey, and American College of Rheumatology Criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54: 169-176
6. Melzack R, Katz J. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1996;79: 231-252
7. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscle. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 1987;30:115-126
8. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 1997;56:268-271
9. Okifuji A, Turk JD, Sinclair D, Starz TW, Marcus DA. A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for identification of positive tender points in Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:377-383
10. Marques AP, Ferreira EAG, Matsutani LA, Pereira CAB, Assumpção A. Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2005;24: 266-271
11. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire. *Anesthesiology* 2005;103:199-202
12. Pimenta CAM, Teixeira MJ. Proposta de adaptação do questionário de dor McGill para a língua portuguesa. *Rev Esc Enf USP* 1996;70:473-483
13. Noether GE. *Introduction to Statistics: A Nonparametric Approach*, Houghton Mifflin Company, New York; 1976.
14. Goodman LA, Kruskal WH. *Measures of association for cross classification*. Springer series in Statistics, New York: Springer Verlag;1979.
15. Tastekin N, Birtane M, Uzunca K. Which of the three different tender points assessment methods is more useful for predicting the severity of fibromyalgia syndrome? *Rheumatol Int* 2007;27:447-451
16. Grossman SA. Assessment of cancer pain: a continuous challenge, support. *Care Cancer* 1994;2:105-110
17. Gracely HG. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:593-603
18. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Marques AP, Pereira CAB. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004;122:252-258
19. Russell JI. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The clinical investigator's evidence. *Baillière's Clin Rheumatol* 1999;13:445-454
20. Croft P, Burt J, Schollum J, Thimas E, Macfarlane G, Silman. More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? *Ann Rheum Dis* 1996; 55:482-485
21. Barnsley L. Neck pain. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby-Year Book; 1998. p.41-42.
22. Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Rheum* 2001;45:355- 361
23. Harris RE, Gracely RH, McLean SA et al. Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia. *J Pain* 2006;7:521-527
24. Marques AP, Rhoden L, Oliveira J, Siqueira J, João SMA. Pain evaluation of patients with fibromyalgia, osteoarthritis and low back pain. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2001;56:5-10
25. Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EAG, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, Pereira CAB. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:67-72

CONDROCALCINOSE FAMILIAR:  
UMA HISTÓRIA PARA DOIS IRMÃOS

C Ambrósio,\* J Garcia,\* MJ Salvador,\* A Malcata\*

**Resumo**

A doença por depósitos de cristais de pirofosfato de cálcio (CPPD) é uma artropatia cuja forma de apresentação pode ser muito variada sendo a mais frequente a assintomática, seguida da monoartrite.

Os autores relatam dois casos clínicos de condrocalcinose relativos a dois irmãos, com forma de apresentação pouco usual, mimetizando uma artrite reumatóide. Salientam-se algumas particularidades das formas familiares, quando comparadas com as formas esporádicas.

**Palavras-chave:** Condrocalcinose; Familiar; Poli-artrite; Pseudo-reumatóide; Pirofosfato de Cálcio.

**Abstract**

Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition is frequently an asymptomatic disease. However, it may cause severe acute attacks of inflammatory arthritis, as well as chronic arthropathies.

The authors present two case reports of two brothers with chondrocalcinosis and an unusual presentation that mimics rheumatoid arthritis. Special considerations are made about the differences between the familiar and idiopathic forms.

**Keywords:** Chondrocalcinosis; Familiar; Polyarthritis; Pseudo-rheumatoid; Calcium Pyrophosphate.

**Introdução**

A doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio (CPPD) é uma artropatia que se pode apresentar sob as formas esporádica, familiar ou relacionada com outras patologias e/ou condições. A forma esporádica, sendo mais frequente, é geral-

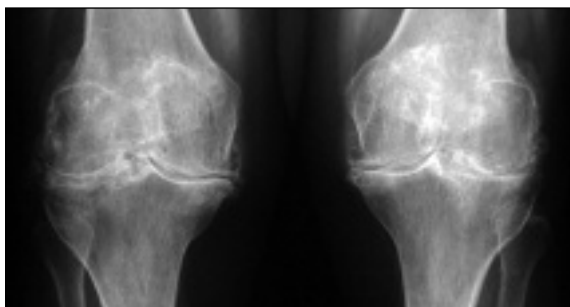
mente encontrada em indivíduos com mais de 65 anos de idade, pelo que a sua presença em indivíduos jovens, torna necessário o despiste de doença metabólica associada ou possível condição heredo-familiar.<sup>1</sup> Clinicamente, as suas formas de apresentação são variadas. Nos casos familiares encontramos, com maior frequência, quadros de poliartrite mimetizando a artrite reumatóide, enquanto as formas esporádicas, se sintomáticas, assumem geralmente, características de mono/oligoartrites recorrentes.<sup>2</sup>

Os autores apresentam dois casos clínicos de poliartrite simétrica de pequenas, médias e grandes articulações, com início antes dos 40 anos de idade, em irmãos, cujo estudo complementar permitiu o diagnóstico provável de artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio. Faz-se uma revisão do tema focando especialmente as particularidades das formas familiares desta patologia.

**Caso clínico 1**

Mulher, 72 anos, caucasiana. Aos 37 anos inicia artalgias de ritmo inflamatório envolvendo cotovelos, punhos, articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas proximais (IFP), coxo-femorais e joelhos, de forma insidiosa e progressiva, acompanhadas de tumefacção articular e rigidez matinal com duração superior a 1 hora. As dores e tumefacção cediam com a toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINE), com períodos assintomáticos durando semanas/meses e duração das crises de 2-3 semanas. Ao longo dos anos o quadro foi sofrendo agravamento clínico caracterizado por aumento da intensidade das queixas dolorosas, com componente mecânico mais evidente nos períodos inter-críticos e instalação ulterior de deformidade das pequenas articulações das mãos, limitação da mobilidade dos ombros e da capacidade de marcha, condicionando a necessidade de colocação de prótese total da anca (PTA) à esquerda aos 55 anos e à direita aos 65 anos. Negava despertares

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



**Figura 1.** Caso clínico 1 – radiografia em carga dos joelhos revelou diminuição acentuada da entrelinha articular, osteofitose exuberante, quistos ósseos e calcificação meniscal bilateralmente.

nocturnos ou sintomas constitucionais associados. Dos antecedentes familiares salientavam-se duas filhas com artralrias de ritmo mecânico, envolvendo ombros e articulações coxo-femorais, bilateralmente e um irmão, de 59 anos, com artralrias de ritmo inflamatório envolvendo pequenas, médias e grandes articulações (ver caso clínico 2).

Ao exame físico apresentava limitação da abdução e elevação dos membros superiores, com dor à mobilidade activa e passiva dos ombros e manobras de exploração da coifa dos rotadores negativas. Punhos indolores e não tumefactos, com limitação da extensão. Tumefacção elástica e dor à exploração das 1ª e 2ª MCF direitas e 2ª MCF esquerda. Sem atrofia musculares ou deformidades nas mãos. Limitação da rotação interna e externa das coxo-femorais, indolor, sem limitação à extensão ou flexão da coxa. Joelhos com crepitações grosseiras à mobilização, indolores e sem choque de rótula. Discreta atrofia quadricipital à direita. Tibio-társicas dolorosas à extensão e flexão, não tumefactas. Sub-astragalina indolor à exploração e com mobilidade conservada. Marcha sem alterações. Sem assimetrias ou alterações da estática. Ausência de nódulos ou calcificações sub-cutâneas.

O estudo radiológico revelou, nos joelhos, diminuição acentuada da entrelinha articular bilateralmente, assimétrica à direita, com osteofitose exuberante, quistos ósseos e calcificação meniscal bilateralmente (Figura 1). Apresentava ainda calcificação dos ligamentos triangulares dos carpos bem como de algumas cartilagens hialinas nomeadamente a nível das MCF e carpos, caracterizada por uma banda linear, radiopaca e paralela aos rebordos ósseos. Quistos ósseos nalgumas MCF e IFP e diminuição das entrelinhas articulares rádio-



**Figura 2.** Caso clínico 1 – radiografia das mãos onde se identifica calcificação dos ligamentos triangulares dos carpos e de algumas cartilagens hialinas nomeadamente a nível das MCF e carpos.

cárpicas, articulações do carpo e algumas MCF e IFP (Figura 2). Calcificação da sínfise púbica. Analiticamente apresentava hemograma, leucograma e plaquetas normais, velocidade de sedimentação (VS) de 10 mm à 1ªh, proteína C reactiva (PCR) 0,7 mg/dL. Os valores séricos do magnésio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, ferritina, saturação transferrina e paratormona (PTH) eram normais, bem como o estudo da função tiroideia. Foi medicada com AINE, com melhoria das queixas álgicas.

## Caso clínico 2

Homem, 59 anos, caucasiano, irmão da doente anterior. Aos 18 anos inicia artralrias de ritmo inflamatório envolvendo pequenas articulações das mãos, cotovelos, ombros, joelhos e coxo-femorais, de forma simétrica, sem tumefacção articular, com rigidez matinal de 20 minutos e vários despertares nocturnos. Duração das crises  $\pm$  48-72 h, alternando com períodos assintomáticos de 1 semana, com atingimento de várias articulações (>4) em cada crise. Melhoria das queixas álgicas com a toma de AINE. Sem manifestações sistémicas. O quadro foi sofrendo agravamento com aumento da intensidade das queixas dolorosas e diminuição dos períodos assintomáticos, condicionando actualmente limitação funcional especialmente dos ombros e joelhos, com necessidade de AINE diários para alívio e resolução das queixas álgicas.

Ao exame reumatológico apresentava marcha



sem alterações, mobilidade da coluna cervico-dorso-lombar conservada e indolor, sem assimetrias ou anomalias da curvatura. Dor e limitação à mobilização activa e passiva dos ombros, especialmente à direita, com manobras de exploração de patologia da coifa dos rotadores negativas. A exploração dos cotovelos era indolor, revelando crepitações grosseiras bilateralmente, com flexo de 10° à direita e 15° à esquerda, sem tumefacção articular. Punhos com limitação da mobilidade em todas as manobras, especialmente à extensão, não tumefactos. Atrofia discreta dos músculos interósseos dorsais. Sem tumefacção ou dor nas pequenas articulações das mãos. Hiperextensão de algumas IFP com hiperflexão das IPD («dedos em colo de cisne»). Contractura de Dupuytren à direita. Desvio cubital dos dedos da mão esquerda em «rajada de vento». Limitação da rotação interna das coxo-femorais, indolor, bilateralmente, com restantes manobras normais. Crepitações grosseiras à mobilização dos joelhos e ausência de choque de rótula. Limitação da flexão e extensão da tibiotársica direita, indolor e sem tumefacção.

O estudo analítico, incluindo hemograma, leucograma, plaquetas, VS, PCR, magnésio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, ferritina, saturação transferrina, hormonas tiroideias e PTH, não revelava alterações. Radiologicamente apresentava calcificação linear paralela ao rebordo ósseo da cartilagem hialina dos ombros, ossos do carpo, MCF e coxo-femorais, bilateralmente, bem como calcificação dos meniscos, sínfise púbica e ligamento triangular do carpo. Diminuição da entrelinha coxo-femural, assimétrica, com proliferação osteofitária. Volumoso quisto ósseo na porção distal do rádio direito (Figuras 3, 4, 5).

## Discussão

A artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio foi pela primeira vez reconhecida como entidade nosológica independente em 1960.<sup>3</sup> Na maioria dos casos é idiopática ou esporádica podendo, contudo, serem encontradas algumas formas familiares e outras relacionadas com a presença de alterações metabólicas como a hemocromatose, hiperparatiroidismo, hipofosfatase e hipomagnesémia.<sup>4,5</sup>

Os casos esporádicos podem apresentar-se sob uma das seguintes formas: assintomática, monoartrite recorrente («pseudo-gota»), artrite crónica



**Figura 3.** Caso clínico 2 – radiografia do ombro mostrando calcificação linear da cartilagem hialina.



**Figura 4.** Caso clínico 2 – radiografia das mãos onde é possível observar, para além das alterações degenerativas, calcificação do ligamento triangular do carpo e volumoso quisto ósseo na porção distal do rádio direito.



**Figura 5.** Caso clínico 2 – a radiografia da bacia revela calcificação da cartilagem hialina das coxo-femorais e da sínfise púbica.

degenerativa («pseudo-osteoartrose» por vezes em localizações atípicas), poliartrite crónica simétrica

(«artrite pseudo-reumatóide»), hemartrose aguda recorrente, doença sistémica («pseudo-polimialgia reumática» ou febre de origem desconhecida), artrite erosiva de insuficiência renal crónica em diálise, síndrome do túnel cárpico, pseudo-gota tofácea ou envolvimento axial.<sup>1</sup> Pelo contrário, as formas familiares apresentam-se geralmente sob duas formas: poliarticular, habitualmente em idades mais jovens, com crises de artrite recorrente e início súbito, evoluindo frequentemente para artropatia crónica e deformante e a forma oligoarticular, de início mais tardio e insidioso, com uma evolução e prognóstico mais benignos.<sup>2,6</sup>

O mecanismo subjacente às formas familiares está, na maioria dos casos, dependente duma mutação genética da síntese da proteína transmembranar ANKH (de transmissão autossómica dominante, com penetrância incompleta), responsável pela regulação da concentração de pirofosfato inorgânico.<sup>7,8</sup> Estudos moleculares permitiram identificar duas formas de CPPD familiar. A primeira, ligada ao braço longo do cromossoma 8 e uma segunda, no braço curto do cromossoma 5 no entanto, casos houve em que nenhuma mutação foi identificada, nomeadamente em famílias na Tunísia.<sup>9</sup> Por outro lado, estudos mais recentes revelam a presença de mutação no gene codificador da ANKH em formas esporádicas de CPPD parecendo, no entanto, tratar-se de polimorfismos diferentes dos das formas familiares, condicionando o aparecimento de diferentes fenótipos e graus de gravidade da doença.<sup>10</sup>

O diagnóstico, que implica a demonstração de cristais de CPPD no líquido ou tecido sinovial por método definitivo (difracção de raio X ou análise química) ou a identificação de cristais compatíveis com CPPD na microscopia com luz polarizada associada a alterações radiológicas características (calcificações ponteadas e lineares das fibrocartilagens e das cartilagens hialinas articulares), pode ser considerado como provável na presença de alterações radiológicas características de condrocalcinose sem identificação de cristais compatíveis com CPPD, como nos casos apresentados.<sup>11</sup> A avaliação diagnóstica deve incluir também a pesquisa de possíveis distúrbios metabólicos associados.<sup>12</sup>

O tratamento assenta em medidas gerais como o uso de ortóteses e reabilitação funcional, e terapêutica medicamentosa (analgésicos, AINE, colchicina e corticóides intra articulares e sistémicos). Nalguns casos pode ser necessário o recurso

a cirurgia (artroscopia, condroplastia e colocação de próteses articulares). Mais recentemente é já possível encontrar alguns registos de novas abordagens terapêuticas, nomeadamente com probenidol,<sup>13</sup> hidroxicloroquina,<sup>14</sup> metotrexato<sup>15</sup> e anakinra,<sup>16</sup> que parecem apresentar resultados promissores.

Os autores descreveram dois casos clínicos de condrocalcinose, em irmãos, com forma de apresentação pouco usual, com manifestações clínicas mimetizando uma artrite reumatóide. O diagnóstico de CPPD e a pesquisa de cristais de pirofosfato de cálcio no líquido sinovial não deve pois ser esquecido no diagnóstico diferencial de uma poliartrite não esclarecida. Por outro lado, a sua confirmação em doentes jovens deve levar a considerar a hipótese de se tratar de uma forma familiar.

#### Correspondência para

Ana Catarina de Almeida Ambrósio Duarte Coelho  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da  
Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, 3000 Coimbra  
E-mail:catambrosio1@netcabo.pt

#### Referências

1. Terkeltaub R. Diseases associated with articular deposition of calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate crystals. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1430-1445
2. Balsa A, Martin-Mola E, Gonzalez T, Cruz A, Ojeda S, Gijon-Banos J. Familial articular chondrocalcinosis in Spain. *Ann Rheum Dis* 1990;49:531-535
3. Kohn N, Hughes RE, McCarty DJ, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystal in synovial fluid of arthritic patients: the «pseudogout syndrome» II. *Ann Intern Med* 1962;56:738-745
4. Fam AG. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:364-368
5. Timms AE, Sathananthan R, Bradbury L, Athanasou NA, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:745-747
6. Doherty M, Dieppe PA, Watt I. Pyrophosphate arthropathy: a prospective study. *Br J Rheumatol* 1993;32:189-196
7. Williams CJ, Zhang Y, Timms A et al. Autosomal dominant familial calcium disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. *Am J Hum Genet* 2002; 71:985-991
8. Beja I, Rtibi I, Touzi M, Zrouf S, Younes M, Naceur B. Familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. ATunisian kindred. *Joint Bone Spine* 2004; 71:401-408

9. Netter P, Bardin T, Bianchi A, Richette P, Loeuille D. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease. *Joint Bone Spine* 2004;71:365-368
10. Zhang Y, Johnson K, Russel G et al. Association of sporadic chondrocalcinosis with a 4-basepair G-to-A transition in the 5'-untranslated region of ANKH that promotes enhanced expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate. *Arthritis Rheum* 2005;52:1110-1117
11. Resnick D, Nywayama G, Goergen TG et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Diagn Radiol* 1977;122:1-15
12. Hammoudeh M, Siam AR. Pseudogout in a young patient. *Clin Rheumatol* 1998; 17:242-245
13. Rosenthal AK, Ryan LM. Probenecid inhibits transforming growth factor-beta 1 induced pyrophosphate elaboration by chondrocytes. *J Rheumatol* 1994;21:896-900
14. Rothschild BM, Yakubov LE. Prospective six month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of calcium pyrophosphate deposition disease. *Contemp Ther* 1997;23:327-331
15. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:688-692
16. McGongle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum* 2008;58:631-633

---

## ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

EUA, San Francisco  
24-29 de Outubro de 2008

---

## IOF World Congress on Osteoporosis

Tailândia, Banguécoque  
3-7 de Dezembro de 2008

ACROMEGALIC ARTHROPATHY  
OF THE HIP: A CASE REPORT

Meltem Alkan Melikoglu,\* İlhan Sezer,\* Hilal Kocabas,\* Ali Akdag,\* Nilufer Balci\*

**Abstract**

Acromegaly is a chronic and slowly developing endocrinopathy caused by hypersecretion of growth hormone and consequently of insulin like growth factor-1. The arthropathy in acromegaly can affect both axial and peripheral joints and it may present as the earliest clinical symptom of the disease. Patients with acromegaly may have high prevalence of joint related comorbidity and a reduced self perceived quality of life. An early diagnosis is crucial to obtaining the optimal treatment due to the potential reversibility of the lesions in an early stage. The aim of this case report is to draw attention to the possible articular involvement of acromegaly.

**Keywords:** Acromegaly; Arthropathy; Hip

**Resumo**

A acromegalia é uma endocrinopatia crônica de evolução lenta causada pela hipersecreção de hormona de crescimento e consequente aumento de *insulin like growth factor-1*. A artropatia da acromegalia pode afectar quer o esqueleto axial, quer as articulações periféricas e pode ser a primeira manifestação clínica desta doença. Os doentes com acromegalia apresentam uma elevada prevalência de morbilidade articular e uma redução na qualidade de vida. O diagnóstico precoce é crucial para um tratamento atempado de lesões potencialmente reversíveis. Com o relato deste caso clínico pretendemos chamar a atenção para o envolvimento articular da acromegalia.

**Palavras-chave:** Acromegalia; Artropatia; Anca.

**Introduction**

Acromegaly is a chronic endocrinopathy characterized by hypersecretion of growth hormone (GH) and consequently of insulin like growth factor-1 (IGF-1).<sup>1</sup> The disease usually develops in the second and third decades of life and it seems to affect females more frequently than males.<sup>2</sup> Active acromegaly is associated with complaints such as fatigue, headaches, paresthesias, excessive perspiration and joint pain.<sup>3</sup> Osteoarticular involvement is a featuring sign of acromegaly and the articular complaints can be due to both spinal and peripheral joint involvement. The most commonly involved peripheral joints are the hips, shoulders, knees, hands and elbows.<sup>4</sup> Arthropathy may present as the earliest clinical symptom of acromegaly and its progression usually becomes clinically evident, resembling active osteoarthritis in later phases.<sup>5</sup> The aim of this case report is to draw attention to the possible early articular involvement of this disease.

**Case Report**

A 46-year-old female patient was referred to our department with the complaints of difficulty in walking and pain and limitation in hip movements. She had a 17-year history of hip pain worsening with physical activity, accompanied by limited hip motion in the last 3 years. Sixteen years ago she had presented to another medical centre with fatigue, headache, long lasting joint pain in her shoulders, knees and especially in hips, and enlargement of hands and feet. She had been diagnosed with acromegaly depending on the clinical, laboratory and radiological findings. After surgery of pituitary adenoma, she was treated with somatostatin for one year and with hormone replacement therapy (Levo-thyroxine and prednisolone).

On physical examination she had prominence of orbital, mandibular and acral parts of the limbs and difficulty in walking. Systemic evaluation was un-

\*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey



**Figure 1.** Pelvic X-ray in late stage acromegalic hip arthropathy demonstrates marked narrowing of joint space, subchondral sclerosis, osteophytosis and subluxation of the prominent femoral head.

remarkable. Hip movements were reduced, with the abduction of 30°, adduction of 15°, internal rotation of 40°, and external rotation of 45° bilaterally and with flexion of 110° on the right side. There was narrowing of joint spaces, cyst formation, sclerosis and osteophytosis resembling primary degenerative disease and subluxation of the prominent femoral head on the right side in radiological evaluation (Figure 1). An appropriate physiotherapy and rehabilitation program was started in order to improve her daily activities. Hip replacement surgery was planned for residual morbidity.

## Discussion

Many metabolic and endocrine disorders affect the musculoskeletal system, either due to primary changes in bone and collagen or resulting in secondary arthropathic changes.<sup>6</sup> The clinical syndrome of acromegaly results from increased circulating GH classically caused by a pituitary adenoma. The pathogenesis of arthropathy in acromegaly comprises two mechanisms: initial endocrine changes and subsequent mechanical changes.<sup>7</sup> In the early course of the disease, elevated GH and IGF-1 levels promote growth of the articular cartilage and periarticular ligaments. As a result, the cartilage lining thickens, leading to limitation in the range of movements. Overgrown ligaments cause laxity of the joint. This stage occurs very early in the course of the disease and seems to be fully reversible.<sup>7</sup> If allowed

to persist, cartilage hypertrophy and hyperplasia lead to the disruption of joint geometry, altered chondrocyte metabolism and degenerative changes, which are probably irreversible.<sup>4</sup> Arthropathy may present as the earliest clinical sign of acromegaly in a significant proportion of patients<sup>5</sup> and its prevalence and severity worsen with the duration of uncontrolled disease.<sup>8</sup> It has also been reported that acromegalic patients have high prevalence comorbidity and joint complaints, contributing to a reduced self perceived quality of life.<sup>3</sup> The acromegalic arthropathy that can affect both axial and peripheral sites is generally non-inflammatory.<sup>9</sup> Spinal involvement can lead to backache that can be accompanied with local tenderness in half the patients.<sup>2</sup> Besides the most commonly involved peripheral joints such as hips, shoulders, knees and elbows, the first carpometacarpal joints can be involved and enlargement of the distal interphalangeal joints with a wide range of pain free movement can be observed.<sup>2</sup> The coarse crepitus with little or no pain and full range of motion in joints can be seen in the early stages of the disease. However, secondary degenerative changes, particularly in large joints, and limitation of joint motion may produce arthralgia which is the leading symptom affecting the majority of the patients in later stages.<sup>2</sup> Radiological signs of joint space widening occur early in the acromegalic arthropathy, whereas long-standing disease is characterized by the narrowing of joint spaces, osteophytosis, and other features of osteoarthritis.<sup>10</sup> However, unlike osteoarthritis, the non weight bearing joints such as shoulders and elbows can be also involved.<sup>2</sup> To design appropriate therapeutic strategies it is necessary to understand the bi-phasic nature of arthropathy, because of the potential reversibility in early stages. Treatment of acromegaly often requires multiple therapeutic modalities including surgery, pharmacotherapy and, in some cases, pituitary irradiation. The current effective GH and IGF-1 lowering treatments are able to reduce subjective joint-related complaints, and also objective parameters such as cartilage thickness measured by ultrasonography.<sup>11</sup> Any residual morbidity has to be dealt with using traditional methods: physical therapy, NSAIDs, local steroid injections or, in advanced cases, surgical interventions, including joint replacement.<sup>7</sup>

## Conclusion

Arthropathy may present as the earliest clinical symptom of acromegaly and its severity worsens

with the duration of uncontrolled disease, resulting in reduced quality of life. To obtain the optimal reduction of complaints and disability, the disease should be diagnosed as early as possible. In patients with joint complaints, an increased awareness of acromegaly as a diagnostic possibility may contribute to an early intervention.

#### References

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;5:966-977
2. Forgacs SS. Acromegaly. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. *Rheumatology* 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003:1967-1972
3. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2731- 2739
4. Johanson NA, Vigorita VJ, Goldman AB, Salvati EA. Acromegalic arthropathy of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1983;130- 139
5. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1988;28:515-524
6. Matteucci BM. Metabolic and endocrine disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:356-358
7. Barkan A. Acromegalic arthropathy. *Pituitary* 2001;4:263-264
8. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. *Arthritis Rheum* 1988;31:1022-1027
9. Colao A, Marzullo P, Vallone G et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2121-2125
10. Barkan A. Acromegalic arthropathy and sleep apnea. *J Endocrinol* 1997;155: 41- 44
11. Colao A, Cannavo S, Marzullo P et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003;148:31-38

#### Correspondence to:

Meltem Alkan Melikoglu  
Department of Physical Medicine and Rehabilitation  
School of Medicine  
Akdeniz University  
Antalya, Turkey  
E-mail: mamelikoglu@gmail.com

## XVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Centro de Congressos de Lisboa  
11-12 de Dezembro de 2008

# HISTOPLASMA CAPSULATUM SIMULANDO ESPONDILODISCITE TUBERCULOSE EM DOENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

Simora Souza de Morais,\* Mayara de Oliveira Mafra,\* Elisângela Manara Canterle,\*\*  
Lívia Lima de Lima,\*\* Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro\*\*\*

## Resumo

A infecção osteoarticular causada por *Histoplasma capsulatum* é rara na Artrite Reumatóide (AR), dificultando o seu diagnóstico. Em indivíduos imunocompetentes a infecção é autolimitada ou localizada, enquanto que em pacientes imunossuprimidos pode ser disseminada, representando reativação de focos latentes ou aquisição exógena. A fungemia ocorre em 20% destes casos, onde 15% compromete o osso ou a articulação, sendo as vértebras os locais mais comuns. Descreve-se o caso clínico de uma mulher com AR e espondilodiscite por *Histoplasma capsulatum*, com diagnóstico inicial de tuberculose vertebral. As complicações pelo tratamento com anfotericina B, tais como vômitos incoercíveis e hipocalcemia grave, levaram a várias interrupções da medicação, com isso ocorrendo a disseminação do patógeno para fígado e pulmões.

**Palavras-Chave:** Artrite Reumatóide; Histoplasmose; Tuberculose; Espondilodiscite.

## Abstract

Osteoarticular infection caused by *Histoplasma capsulatum* is rare in Rheumatoid Arthritis (RA) making its diagnosis difficult. In the immunocompetent individuals this infection is autolimited or localized, while in immunodepressed patients the infection may be disseminated, and represents the reactivation of latent focuses or exogenous acquisition. Fungemia occurs in 20% of the cases; bones and joints are involved in 15%, being the spine the most common site of infection. We describe a cli-

nical case of a woman with RA and spondylodiscitis caused by *Histoplasma capsulatum* with an initial diagnosis of vertebral tuberculosis. The complications of the treatment with amphotericin B, such as, vomiting and severe hypokalemia, led to several interruptions in the medication causing the spread of the pathogen into the liver and lungs.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Histoplasmosis; Tuberculosis; Spondylodiscitis.

## Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de etiologia não esclarecida, caracterizada por inflamação sinovial e erosão óssea e, em alguns casos, manifestações extra-articulares. Sabe-se que o tratamento da AR, com drogas modificadoras do curso da doença como metotrexato, ciclosporina, leflunomide, corticosteróide, e mais recentemente, os agentes modificadores da resposta biológica, em especial os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) tem sido implicado no desenvolvimento de infecções oportunistas.<sup>1,2</sup>

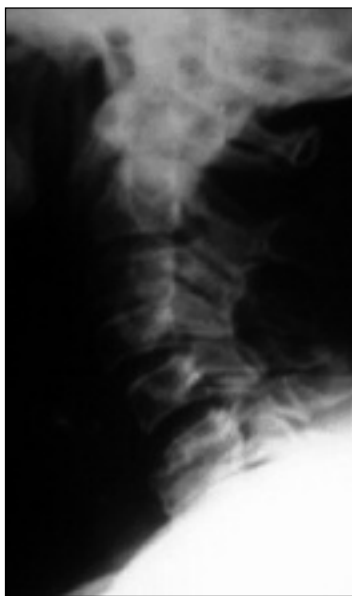
A histoplasmose é uma micose sistêmica cujo agente etiológico é o fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Em indivíduos imunocompetentes, este fungo, usualmente causa infecção autolimitada ou localizada, porém, nas últimas décadas o *H. capsulatum* tem surgido como um patógeno oportunista em pacientes com distúrbio da imunidade celular (transplantados, corticoterapia prolongada e síndrome da imunodeficiência adquirida-SIDA).<sup>3,4</sup> Nesses pacientes que desenvolvem a fungemia (20%), em 15% o órgão alvo da infecção é o osso ou a articulação. Nos adultos com osteomielite por disseminação hematogênica, seja por bactéria ou fungo, os corpos e os espaços vertebrais são as focalizações mais comuns.<sup>5</sup>

No Brasil, a infecção é descrita em casos espo-

\*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

\*\*Serviço de Clínica Médica do HUGV-UFAM.

\*\*\*Departamento de Clínica Médica II, Reumatologia da UFAM-HUGV



**Figura 1.** Rx de coluna cervical com destruição e desabamento anterior do corpo vertebral de C5 e C6



**Figura 2.** Rx de coluna lombar: desabamento anterior de L2-L3

rádicos, com relatos de surtos em alguns estados do Sul e Sudeste. Em outros países da América do Sul como Argentina, Venezuela, Colômbia e Peru há regiões endêmicas. No mundo, a histoplasmose tem sido descrita em mais de 50 países, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas.<sup>6</sup>

O objetivo deste relato é destacar um caso raro de espondilodiscite por *Histoplasma* em paciente com AR, com alterações radiológicas da coluna vertebral similares ao acometimento por *Mycobacterium tuberculosis*.

### Relato do Caso

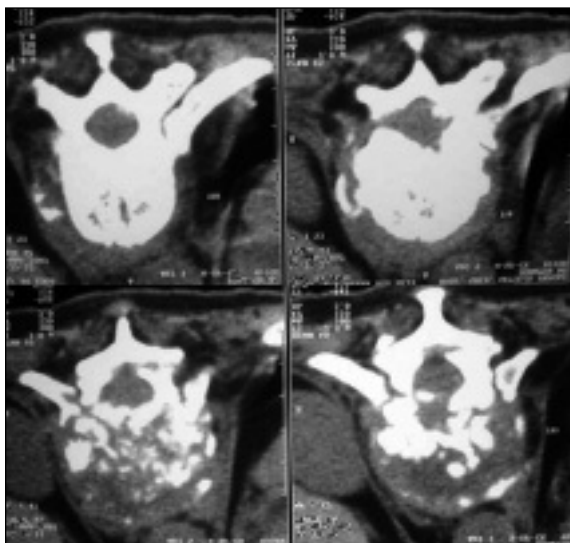
V.PR., 60 anos, sexo feminino, portadora de AR há 10 anos pelos critérios da *American College of Rheumatology*, sem acompanhamento regular em virtude de falta de adesão, em uso crônico de corticóide em altas doses (Prednisona 60 mg/dia), com prótese em joelho esquerdo desde Fevereiro de 2006.

Em Fevereiro 2007 foi internada apresentando dor súbita de forte intensidade em região cervical, parestesia de membros superiores e tetraparesia, seguida de dor em coluna torácica, que exacerbava ao movimento e melhorava com uso de opióides. Ao exame físico apresentava artrite em punhos, joelhos e tornozelos, sem deformidades; tetraparesia flácida, arreflexia e força muscular grau II em

membros superiores e inferiores (MMSS e MMII); sensibilidade superficial e profunda preservadas.

Os exames laboratoriais demonstraram anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 10,2 g/dL; hematócrito 33,8%; VCM 91), leucocitose (13.220 leucócitos/mm<sup>3</sup>, 880 linfócitos/mm<sup>3</sup>, 11.600 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), velocidade de hemossedimentação (VHS) 86mm/h, Fator Reumatóide 1:64; fator antinúcleo (FAN) negativo; anti-CCP 888 U/mL, desidrogenase láctica 568, aspartato aminotransferase (AST) 11,1 U/L, alanina transaminase (ALT) 14U/L, gama-glutamino transferase (GGT) 62,8, fosfatase alcalina (FA) 821; hemoculturas e sorologias (hepatite B, C, HIV, toxoplasmose, rubéola, herpes simples, citomegalovírus, VDRL) negativas. PPD não reactiv. Líquido cefalorraquidiano (LCR): 3 células, predomínio de linfócitos, glicose 45,5 mg/dL, proteína total 138 mg/dL e baciloscopia negativa. Rx de tórax normal; coluna cervical (Figura 1): destruição e desabamento anterior de corpo vertebral de C5 e C6; coluna lombar (Figura 2): desabamento anterior de L2-L3. Ultra-sonografia (USG) de abdômen total normal. Tomografia computadorizada (TC) de crânio normal. Após exclusão de infecção em sistema nervoso central, com hipótese de mielite transversa por trauma, orientado pela neurologia, realizou pulsoterapia com metilprednisolona 1g/3 dias, com melhora da força muscular (grau IV em MMSS e MMII). Man-



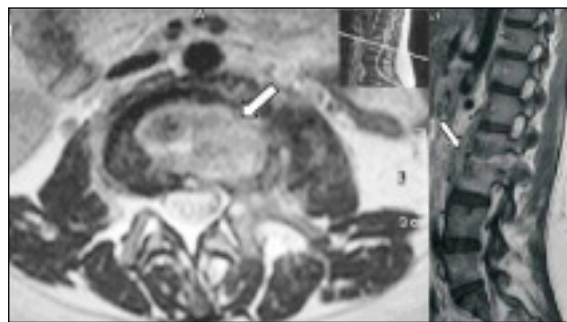


**Figura 3.** Tomografia de coluna lombar: destruição do corpo e pedículo vertebral com massa paravertebral invadindo canal medular

tido prednisona/60mg/dia e metotrexato/10mg/ /semana (1 mês) persistindo poliartrite principalmente em joelho esquerdo; punção e cultura do líquido sinovial (PMN e *Staphylococcus aureus*), iniciado oxacilina 8g/dia/21 dias, sem melhora. Realizada revisão da prótese com biópsia sinovial (sinovite crônica).

Em Março de 2007, diagnóstico inicial foi Tuberculose (Tb) de coluna vertebral baseado nos exames de imagem (TC de coluna cervical, torácica e lombar com destruição dos corpos vertebrais de C5, C6, T11 e L4, redução dos espaços discais e massa paravertebral em coluna lombar) (Figura 3); Ressonância Magnética (RM) de coluna lombar (Figura 4): destruição dos platôs e do disco com redução da altura dos corpos vertebrais e massa paravertebral sem captação de contraste em coluna lombar invadindo canal medular com compressão L2/L3. Iniciado Esquema I (rifampicina + isoniazida + pirazinamida). Após 6 dias evoluiu com vômitos incoercíveis, dor em hipocôndrio direito, icterícia e colúria; sendo suspenso tuberculostático devido a hipótese de hepatite medicamentosa (AST 136, ALT 182, bilirrubina direta (BD) 4,8 e bilirrubina indireta (BI) 1,2, GGT 104 e FA 1429). Realizado USG e TC de abdômen: hepatomegalia homogênea discreta.

Em Abril de 2007, com a normalização das enzimas hepáticas, foi reintroduzido o esquema I, fármaco a fármaco; porém a paciente manteve intole-



**Figura 4.** Ressonância Magnética: destruição do corpo vertebral com massa paravertebral invadindo canal medular sem captação de contraste e destruição do disco intervertebral L2-L3

rância medicamentosa, sem melhora clínica. Realizado biópsia óssea em coluna lombar, cujo exame histopatológico identificou *H. capsulatum*, e em seguida, a terapia foi substituída por anfotericina B na dose de 0,7mg/Kg/dia. Devido a intolerância, foi suspensa por 2 vezes e reduzida a dose da medicação. Paciente permaneceu internada por 4 meses não conseguindo alcançar dose terapêutica (2g) evoluindo com piora do estado geral (febre, dispnéia intensa, icterícia), hemograma com pancitopenia (HCT-16,2% Hb-5,2g/dL leucócitos 500, plaquetas 23.000), elevação das enzimas hepáticas (AST- 382 ALT- 296, FA-639, GGT-987) foi realizado TC de abdômen que mostrou hepatomegalia homogênea volumosa e TC de tórax que revelou infiltrado em vidro despolido e derrame pleural bilateral. A paciente evoluiu para septicemia por provável disseminação da infecção fungica, levando ao óbito.

## Discussão

O aumento no risco de infecções oportunistas nos pacientes com doença reumatológicas, principalmente na AR, pode estar relacionado com a deficiência da resposta imune pela própria doença e/ou tratamento.<sup>3,4</sup> Nós descrevemos uma paciente de AR de longa data em tratamento apenas com corticóide, que nunca fez uso de drogas modificadoras do curso da doença.

O *H. capsulatum* tem sido encontrado em dejetos de aves e morcegos, cavernas, árvores ocas, construções antigas e sótãos, sendo estes fontes importantes de infecção e, além disso, a própria movimentação do solo proporciona o transporte de esporos pelo ar. O contágio ocorre por inalação de

esporos, desenvolvendo como formas clínicas mais usuais uma primo infecção assintomática ou uma infecção pulmonar aguda. A infecção pulmonar não confere imunidade protetora, estando o paciente susceptível a nova infecção.<sup>3,7,8</sup>

A histoplasmose disseminada comumente ocorre de forma hematogênica a partir de um foco pulmonar primário, principalmente em extremos de idades e imunodeprimidos, com mortalidade de 95%.<sup>2,5</sup> A capacidade dos fungos causar doenças invasivas é muito bem documentado. Os pacientes com doença do tecido conjuntivo e histoplasmose apresentam achados clínicos mais graves, com febre, fadiga, dor, derrame pleural e pericárdico, epistaxis, artrite, artralgia, eritema nodoso, hepatoesplenomegalia, adenopatias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas.<sup>9</sup> Muitos autores acreditam que lesão extra pulmonar primária é incomum.<sup>3,4</sup>

O envolvimento articular da histoplasmose pode contribuir para dificultar o diagnóstico diferencial na AR. Nos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda, a artrite ou artralgia é poliarticular e simétrica, podendo ocorrer em 5 a 10% como manifestação predominante, com boa resposta à terapia antiinflamatória. Entretanto, não se sabe se as manifestações reumatológicas são reação à distância ou uma infecção localizada na articulação.<sup>10,11</sup>

Segundo revisão sistemática por Figueiredo *et al.* na osteomielite vertebral por fungos, os agentes etiológicos mais frequentes na América do Norte são *Candida spp* (41,2%) e *Aspergillus spp* (32,1%), sendo o *H. capsulatum* encontrado em apenas 1,6% dos casos.<sup>5</sup> A Espondilodiscite Infeciosa (EI) representa 2 a 4% das osteomielites, cursa com clínica inespecífica (dor muitas vezes de características mecânicas, frequentemente sem febre associada), evoluindo de forma insidiosa ao longo de semanas ou meses, podendo demorar do início dos sintomas até o diagnóstico.<sup>12-14</sup>

A histoplasmose simula a tuberculose nos aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos, sendo necessária realização de exames específicos, como cultura para diagnóstico do agente etiológico. A TC e RM revelam lesões líticas em região anterior de duas ou mais vértebras contíguas, em coluna torácica e lombar em ambos os casos. Na espondilodiscite tuberculosa a imagem radiológica sugestiva é o abscesso paravertebral. Pela semelhança da imagem o diagnóstico torna-se difícil, retardando o tratamento e propiciando a disseminação do fungo, aumentando a morbimortalidade.<sup>5,14,15</sup>

Devido à baixa incidência de infecção por *H. capsulatum*, no caso presente, ocorreu dificuldade de diagnóstico, sendo necessária a realização de biópsia óssea.

Este relato é importante para alertar os especialistas quando a necessidade de pensar em infecção fúngica que é rara principalmente por *H. capsulatum*.

#### Correspondência para

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro  
Avenida Apurimã, 04 Bairro Praça 14  
Manaus-AM, 69020-170 – Brasil  
E-mail: sandraeuzebio@vivax.com.br

#### Referências

1. Doran M, Crowson CS, Pond G et al. Frequency of infection in patients with Rheumatoid Arthritis compared with control. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-2293
2. Hamilton C. Infection complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 395-398
3. Wheat JL, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19
4. Wheat JL. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 2006;49:274-282
5. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Neto JT. Aspectos clínicos e terapêuticos da osteomielite vertebral por fungos – Análise secundária de dados. *Rev Bras de Reum* 2007;47:34-41
6. Rossini TF, Goulart LS. Histoplasmose clássica: revisão. *Rev Bras Anal Clin* 2006;38:275-279
7. Bradsher RW. Histoplasmosis and Blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:102-111
8. Bouree P, Lançon A. Histoplasmose: le champignon de l'homme des cavernes. *Ver Prat* 2000;14:1455-145
9. Ceccato F, Gongora V, Zunino A, Roverano S, Paira S. Unusual manifestation of histoplasmosis in connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:1717-1719
10. Filali SM, Faik A, Allali F et al. Histoplasma Capsulatum tenosinovitis in a patient with rheumatoid arthritis-scleroderma overlap syndrome. *Joint Bone Spine* 2006; 73:479-481
11. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat J et al. Rheumatologic manifestation of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;26:1065-1070
12. Jiménez-Mejías ME, Colmenero ID, Sánchez-Lora FJ et al. Postoperative Spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:339-345
13. Wirtz DC, Genius I, Wildberger JE, Adam G, Zilkens KW, Niethard FU. Diagnostic and therapeutic management of lumbar and thoracic spondylodiskitis - an evaluation of 59 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:245-251
14. Chen YC, Hsu SW. Tuberculous arthritis mimics arthritis of the Sjogren's syndrome: findings from sonography, computed tomography and magnetic resonance images. *Eur J Radiol* 2001;40:232-235
15. Moore SL, Raffi M. Imaging of musculoskeletal and spinal tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 2001;39: 329-342

VITILIGO EM PACIENTE COM PAQUIDERMOPERIOSTOSE:  
UMA ASSOCIAÇÃO FORTUITA?

Danilo da Fonseca Reis Silva,\* Fernando Antonio Costa Anunciação,\*\* Luciano Lima Carvalho,\*\*  
José Salomão Budaruiche\*\*\*

**Resumo**

A paquidermoperiostose é uma desordem hereditária rara caracterizada por paquidermia, hipocratismo digital, artrite e hipertrofia periosteal. Relatamos o caso de um paciente com PDP que desenvolveu vitiligo. Apesar de já terem sido publicados casos de associação entre PDP e doenças autoimunes, como também com várias doenças dermatológicas, este é o primeiro caso relacionando vitiligo com PDP. Os principais achados clínicos da PDP são revisados e os diagnósticos diferenciais são discutidos.

**Palavras-Chave:** Paquidermoperiostose; osteoartrópia hipertrófica; vitiligo.

**Abstract**

Pachydermoperiostosis (PDP) is a rare hereditary disorder characterized by pachydermia, digital clubbing, arthritis and periosteal hypertrophy. We report the case of a patient with PDP who developed vitiligo. While the association of autoimmune diseases and some dermatological disorders with PDP has been reported before, this appears to be the first described case of vitiligo in association with PDP. The main clinical features of PDP are reviewed and the differential diagnosis is discussed.

**Keywords:** Pachydermoperiostosis; hypertrophic osteoarthropathy; vitiligo.

**Introdução**

A paquidermoperiostose (PDP), ou osteoartrópia hipertrófica (OAH) primária, é uma condição rara, de caráter familiar ou não, de acometimento emi-

nentemente cutâneo e ósseo.<sup>1</sup> Essa entidade tem etiopatogenia ainda não esclarecida, porém já foram aventadas diversas causas, como distúrbio primário dos fibroblastos com proliferação anormal e disfunção de citocinas.<sup>2</sup>

O vitiligo, por sua vez, é uma desordem dermatológica relativamente comum caracterizada por máculas cutâneas despigmentadas, resultante da destruição dos melanócitos da pele. Sua exata etiologia permanece obscura, mas diversos estudos já evidenciaram um papel tanto da imunidade humoral como celular na sua patogênese, incluindo a participação de citocinas.<sup>3,4</sup>

Casos de PDP associada a doença inflamatória intestinal, particularmente a doença de Crohn, já foram descritos na literatura.<sup>5-7</sup> Além disso, nos últimos meses, foram relatados 2 casos de OAH primária em pacientes com outras doenças autoimunes – artrite reumatóide e espondilite anquilosante, o que desperta para uma possível associação imunopatogênica.<sup>8,9</sup>

Em face das considerações, pensamos ser relevante relatar um caso de coexistência entre PDP e vitiligo, sendo este o primeiro descrito na literatura. Discutimos as alterações clínicas e a conduta diagnóstica e apontamos as atuais modalidades terapêuticas.

**Relato de caso**

Paciente do sexo masculino, 30 anos de idade, mestiço, empregado de limpeza pública, internado na enfermaria de clínica médica do Hospital Getúlio Vargas em Teresina-Piauí com queixas de aumento do volume das mãos, pés e diversas articulações do corpo de início há cerca de 15 anos e de evolução insidiosa. Referia ainda que, juntamente com o quadro, passou a manifestar mialgia generalizada e poliartalgia discreta das mãos, pés e tornozelos que aliviava com o uso de anti-inflamatórios não-hormonais. Negava queixas gastrointestinais, ge-

\*Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Piauí – UFPI

\*\*Serviço de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas

\*\*\*Disciplina de Reumatologia da UFPI



**Figura 1.** Face de paciente com paquidermoperiostose apresentando edema palpebral bilateral, ptose, pele oleosa, espessada e enrugada (paquidermia).

nitourinárias, perda de peso ou febre. Não havia história familiar semelhante e o paciente negava etilismo ou tabagismo.

Ao exame físico, apresentava características faciais grosseiras com edema palpebral bilateral, ptose, pele oleosa, espessada e enrugada (Figura 1). Chamava atenção a presença de baqueteamento digital de mãos e pés, bem como as unhas «em vidro de relógio» (Figura 2). Além disso, notavam-se edema de membros superiores e inferiores, sem sinais flogísticos e extremidades inferiores com aspecto de «pés de elefante» (Figura 3). Evidenciaram-se ainda lesões cutâneas acrômicas em cotovelo esquerdo de início há 5 anos, de evolução progressiva e lesão semelhante em membro inferior direito (Figura 4).

Foi aventada a hipótese de acromegalia. A avaliação laboratorial do paciente revelou hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, perfil lipídico, sumário de urina e função renal, eletrólitos, enzimas hepáticas de fluxo e função hepática normais. Hormônios como TSH, T4 livre, GH, GH basal, IGF-1, prolactina, FSH, LH e



**Figura 2.** Hipocratismo digital em mãos de paciente com paquidermoperiostose.



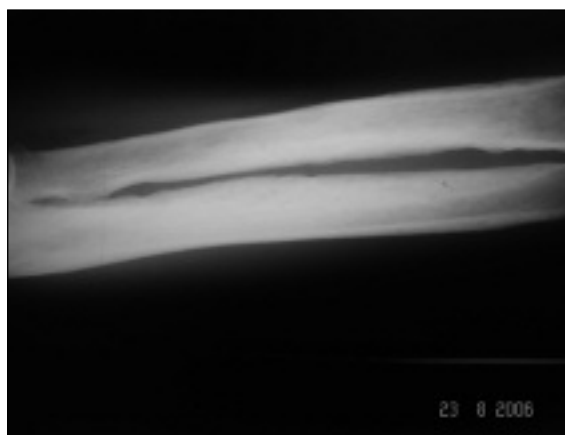
**Figura 3.** Edema e espessamento de partes moles em membro inferior direito de paciente com paquidermoperiostose («pés de elefante»).

testosterona não evidenciaram valores fora dos parâmetros de normalidade.

A investigação diagnóstica prosseguiu com exames de imagem. A radiografia de ossos longos foi esclarecedora, evidenciando espessamento das camadas corticais, com reação periosteal contínua, levando ao alargamento das diáfases (periostose) (Figura 5). A tomografia computadorizada de crânio e tórax, bem como o exame contrastado do intestino e colonoscopia estavam dentro dos padrões de normalidade. A ressonância nuclear magnética de crânio mostrou aumento difuso da gordura celular subcutânea e do couro cabeludo em todo o crânio. O desfecho diagnóstico foi, então, de paquidermoperiostose, associada a vitiligo.



**Figura 4.** Lesões acromicas de vitiligo em membro superior direito de paciente com paquidermoperiostose.



**Figura 5.** Neosteogênese periosteal lamelada com espessamento da cortical do rádio e ulna em paciente com paquidermoperiostose.

## Discussão

A OAH é uma síndrome caracterizada por hipocratismo digital, periostose e artrite. A PDP representa a forma primária ou idiopática da OAH, sendo o comprometimento cutâneo a sua principal característica. A PDP foi descrita inicialmente em 1868 por Friedreich, e em 1935, três dermatologistas, Touraine, Solente e Gole (Síndrome de Touraine-Solente-Golé) reconheceram esta condição como uma desordem familiar que pode se apresentar sob três formas clínicas: completa (paquidermia e periostose), incompleta (sem paquidermia) e forma fruste (paquidermia com alterações esqueléticas mínimas).<sup>1,2,10</sup>

A paquidermia é um espessamento cutâneo causado por hiperplasia endotelial da derme, infiltrado de linfócitos e histiócitos, além de depósitos de fibras colágenas e constitui-se como uma das principais características da PDP. Estas alterações conferem feições grosseiras ao paciente por afetar a face, incluindo as pálpebras como se pode observar no nosso paciente. Na pele, além da paquidermia, verificam-se alterações glandulares, como hiperidrose, hipertrofia sebácea, acne e foliculites.<sup>11</sup>

A forma secundária da OAH é associada a diversas doenças, especialmente pulmonares, cardíacas e hepáticas, intestinais, doença de Graves e, algumas vezes, ocorre como uma síndrome paraneoplásica.<sup>1,12</sup> Dessa forma, para o diagnóstico de OAH primária, causas secundárias devem necessariamente ser excluídas. No presente caso, a extensa investigação de causas secundárias – dosagens hormonais, exames bioquímicos, tomografia de crânio e tórax, estudo intestinal e outros – não evidenciou qualquer alteração. Além disso, acromegalia e hanseníase são diagnósticos diferenciais prioritários já que existe semelhança clínica entre estas entidades e a PDP, o que pode gerar diagnósticos errôneos.<sup>13,14</sup> As dosagens hormonais em nosso paciente, particularmente GH, GH basal e IGF-1, foram normais.

A PDP manifesta-se geralmente na puberdade e progride lentamente com espessamento e formação de sulcos cutâneos na face e couro cabeludo, alargamento das unhas (hipocratismo digital), edema de tecidos periarticulares e formação óssea periosteal irregular e mal definida em ossos longos (periostose). A sua transmissão parece ser autossômica dominante com penetrância variável, acometendo principalmente homens, os quais também padecem de maior severidade.<sup>1,12,15</sup> Transmissão por padrão autossômico recessivo também foi descrita.<sup>1,16</sup> Nosso paciente não tinha antecedentes familiares desta condição e teve o início dos sintomas no fim da puberdade.

A OAH primária tem etiopatogenia ainda desconhecida, no entanto várias causas, não mutuamente excludentes, já foram apontadas como um distúrbio primário dos fibroblastos, envolvendo proliferação anormal, síntese aumentada de glicosaminoglicanos, anormalidades plaquetárias, distúrbios hormonais e disfunção de citocinas.<sup>2</sup>

Não existem relatos na literatura da associação de PDP e vitiligo. PDP pode estar associada a psoríase, úlceras duodenais, gastrite hipertrófica, gine-



comastia, leucoma corneano, neuropatia compressiva, anemia, mielofibrose, pólipos juvenis, câncer gástrico, carcinoma epidermóide da pele, doença de Crohn, doença de Ménétrier e, mais recentemente, doença reumatóide e espondilite anquilosante.<sup>1,5-9,12,17</sup> Em todos esses casos, bem como no nosso, o diagnóstico associado foi realizado após a manifestação de PDP, não estando, portanto, no grupo das OAH secundárias a outras doenças. Apesar da possibilidade de coexistência ocasional, a base imunológica do vitiligo pode estar associada à imunopatogênese na PDP.

Em virtude das deformidades funcionais e cosméticas inerentes à forma completa de OAH primária, caso do paciente em questão, têm sido descritos procedimentos cirúrgicos simples para o tratamento de algumas das manifestações cutâneas presentes como a excisão de dobras cutâneas com fechamento primário e diminuição vertical das pálpebras superiores e inferiores por excisão em elipse.<sup>12,15</sup> Os resultados são satisfatórios. A terapêutica dos sintomas sistêmicos pode ser realizada com anti-inflamatórios não-hormonais, que foi a escolha do nosso paciente. Tem sido empregado com sucesso o uso de bifosfonados e colchicina em casos refratários.<sup>18,19</sup> Em última análise, casos de paciente com PDP que desenvolvem alguma desordem autoimune têm aumentado na literatura, permanecendo, entretanto, a dúvida sobre a associação entre ambas.

#### Correspondência para

Daniilo da Fonseca Reis Silva  
Rua Professor Joça Vieira, 1854, Bairro de Fátima  
Terisina – Piauí, Brasil  
CEP: 64048-300  
Telef: +558 632 321 258  
E-mail: daniilo2002\_02@yahoo.com.br

#### Referências

1. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet* 2005;68:477-486
2. Karkucak M, Erturk E, Capkin E, Akyazi H, Ozden G, Tosun M. Primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis): a case report. *Rheumatol Int* 2007;27:403-405
3. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:865-876
4. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med* 2001;3:1-22
5. Compton RE, Sandborn WJ, Yang H et al. A new syndrome of Crohn's disease and pachydermoperiostosis in a family. *Gastroenterology* 1997;112:241-249
6. Bertoni F, Ruggieri P. Hypertrophic osteoperiostitis in Crohn's disease. *Ital J Orthop Traumatol* 1984;10:377-383
7. Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by Crohn's disease: a case report. *Yonsei Med J* 1997;38:319-322
8. Diamond S, Momeni M. Primary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:242-243
9. Shinjo SK, Borba EF, Gonçalves CR, Levy-Neto M. Ankylosing spondylitis in a patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *J Clin Rheumatol* 2007;13:175
10. Santos-Durán JC, Yuste-Chaves M, Martínez-González O, Alonso-San Pablo MT, Sánchez-Estella J. Pachydermoperiostosis (Touraine-Solente-Golé syndrome). Case report. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:116-120
11. Matucci-Cerinic M, Lotti T, Calvieri S et al. The spectrum of dermatological symptoms of pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy): a genetic, cytogenetic and ultrastructural study. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:45-48
12. Alves AP, Holanda Filha JG, Jerônimo FT. Eyelid ptosis associated with pachydermoperiostosis: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68:401-404
13. Vogl A, Goldfischer S. Pachydermoperiostosis. Primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Med* 1962;33:166-187
14. Tolat SN, Gharapuray MB, Dhobale SM. Pachydermoperiostosis: the disease and its disfigurement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1994;60:369-371
15. Seyhan T, Ozerdem OR, Aliagaoglu C. Severe complete pachydermoperiostosis (Touraine-Solente-Golé syndrome). *Dermatol Surg* 2005;31:1465-1467
16. Thappa DM, Sethuraman G, Kumar GR, Elangovan S. Primary pachydermoperiostosis: a case report. *J Dermatol* 2000;27:106-109
17. Fietta P, Manganelli P. Pachydermoperiostosis and psoriatic onychopathy: an unusual association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:73-76
18. Guyot-Drouot MH, Solau-Gervais E, Cortet B et al. Rheumatologic manifestations of pachydermoperiostosis and preliminary experience with bisphosphonates. *J Rheumatol* 2000;27:2418-2423
19. Matucci-Cerinic M, Ceruso M, Lotti T, Pignone A, Jajic I. The medical and surgical treatment of finger clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. A blind study with colchicine and a surgical approach to finger clubbing reduction. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:67-70

## OSTEOMIELTE DA TÍBIA

Ana Dantas,\* Pedro Santos-Sousa,\* Fernanda Rêgo,\* Schaller Dias,\*\* José Ducla-Soares\*

Mulher de 20 anos, raça negra, com drepanocitose (Hb SS, haplotipo Benim/Benim), internada por dor ao nível da face anterior do terço proximal da perna direita (PD), tipo facada, de intensidade 8 em 10, agravada pela mobilização, com 2 dias de evolução, sem febre ou outras queixas. Apresentava mucosas descoradas e desidratadas, escleróticas subictéricas, sopro sistólico grau II/VI audível em todo o précordeio e dor à palpação da face anterior do terço proximal da PD; sem outras alterações. Analiticamente destacava-se anemia normocrômica e normocítica (Hb=10,3g/dL), leucocitose (20.300/ $\mu$ L) sem neutrofilia, PCR negativa e padrão de hemólise (bilirrubina total=2,2mg/dL e LDH=868U/L). A radiografia (Rd) torácica e o ECG estavam dentro da normalidade. A Rd da PD revelou aumento da espessura da cortical óssea (Figura 1). A ecografia da PD, realizada no 6º dia de internamento, evidenciou aspectos sugestivos de *peri-osteíte da TD* (Figura 2). A ressonância magnética nuclear (RMN) da PD, realizada no 15º dia de internamento, revelou aspectos sugestivos de *osteíte/osteomielite (OM) da TD* (Figura 3).

Após colheita de duas hemoculturas e uma urocultura, que se revelariam negativas, iniciou ceftriaxone (1g 12/12h ev) pela suspeita diagnóstica de OM da TD, hidratação ev, oxigenioterapia e analgesia. No 4º dia de antibioterapia, ocorreu agravamento clínico (febre de 38°C e acentuação dos sinais inflamatórios) e analítico (leucócitos=24.700/ $\mu$ L, PCR=6mg/dL, Hb=8,7g/dL, bilirrubina total=3mg/dL e LDH=704U/L), pelo que o ceftriaxone foi substituído por flucloxacilina (2g 4/4h ev). Por reacção medicamentosa adversa, no 16º dia de flucloxacilina, esta foi substituída por ciprofloxacina (400mg 12/12h ev). Dois dias depois, houve novo agravamento clínico e analítico. Repetiram-se hemoculturas e urocultura (novamente negativas), e substituiu-se a ciprofloxacina por vancomicina (1g 8/8h ev). No 11º dia de vancomicina, após um mês de internamento, apresentava-se apirética, sem si-

nais inflamatórios na PD, e com retorno dos parâmetros analíticos aos valores basais da doente.

No 24º dia de vancomicina (44º dia de internamento), a RMN de controlo mostrou melhoria importante das lesões, mantendo ainda alterações inflamatórias sugestivas de lesão residual intra-medular com 2x1x1cm, mas sem anomalias das partes



**Figura 1.** Radiografia da PD: aumento da espessura da cortical óssea do terço proximal da tíbia direita, sem evidência de fratura ou necrose.

\*Serviço de Medicina I – Sector D, Hospital de Santa Maria, Lisboa

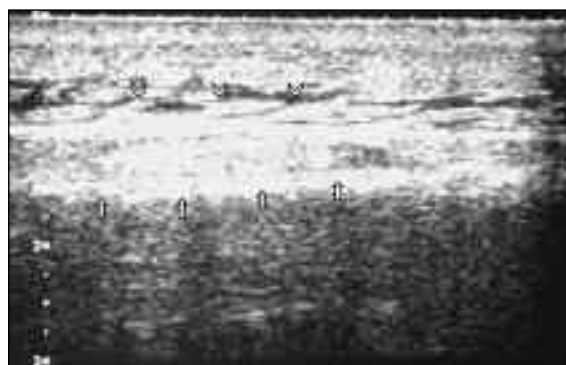
\*\*Serviço de Imagiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa



**Figura 3.** RMN da PD: aumento do sinal na ponderação T1 com gadolínio ao nível da diáfise tibial, sugestivo de osteíte/OM (seta); sem colecções das partes moles adjacentes.

moles. A doente completou 4 semanas de antibioterapia ev com vancomicina e teve alta medicada com linezolid (600mg 12/12h po) por mais 15 dias.

Dezoito por cento dos internamentos dos doentes drepanocíticos deve-se a OM. Os sinais inflamatórios locais, a febre, a elevação dos parâmetros analíticos inflamatórios e algumas das alterações imagiológicas são comuns à OM e à crise álgica vaso-oclusiva, tornando extremamente difícil o diagnóstico diferencial entre as duas. No entanto, todas estas alterações são mais acentuadas na OM, sendo exclusivamente nesta que se pode isolar algum agente na biopsia óssea. As anomalias imagiológicas descritas nesta doente são muito características: o espessamento da cortical óssea na Rd; a colecção adjacente à cortical óssea, as adenomegalias e o linfedema das partes moles na ecografia; o aumento do sinal na ponderação T1 com gadolínio da diáfise



**Figura 2.** Ecografia da PD: colecção fusiforme na face antero-interna da tíbia direita (TD), adjacente à cortical óssea, com 0.6x0.4x1.7cm (setas); e discreto linfedema do tecido adiposo subjacente (cabeças de setas); aspectos sugestivos de peri-osteíte da TD.

se tibial e as alterações residuais intra-medulares na RMN. A cintigrafia óssea também pode auxiliar na confirmação do diagnóstico de OM. As hemoculturas são negativas em 50% dos casos, sendo apenas isolado o agente em cultura de material colhido por biopsia óssea dirigida. O agente mais frequentemente isolado na população em geral é o *Staphylococcus aureus*, enquanto que nos doentes com drepanocitose é a *Salmonella spp*. Neste caso as hemoculturas foram persistentemente negativas e não foi realizada biopsia óssea, mas o padrão de resposta aos antibióticos coloca o *S. aureus* como agente etiológico mais provável. A terapêutica prolongada é essencial, pois é muito frequente a evolução para OM crónica, por vezes com fistulização cutânea, situação que requer tratamento cirúrgico com remoção dos tecidos necrosados e infectados, podendo complicar-se de degenerescência sarcomatosa dos trajectos fistulosos e eventual necessidade de amputação.

#### Correspondência para

Ana Dantas  
Serviço de Medicina 1, Sector D  
Hospital de Santa Maria  
Av. Professor Egas Moniz,  
1600-190 Lisboa  
E-mail: dantas80@gmail.com



## SACROILEÍTE E ACNE CONGLOBATA: UMA FORMA DE SAPHO

M. Bogas,\* M. C. Afonso,\*\* D. Araújo\*\*

Doente do sexo masculino, 15 anos, referenciado à consulta externa de reumatologia a partir do serviço de urgência, onde recorreu várias vezes por dor intensa e incapacitante referida à região glútea e face antero-lateral das coxas, com cerca de duas semanas de evolução. Necessitava de auxiliares para a marcha e a observação sugeria marcha «miopática». Estava apirético e apresentava bom estado geral. Cumpria terapêutica com antibiótico para acne exuberante, tipo conglobata, da face e tronco de início dois meses antes (Figura 1).

Do estudo analítico destacava-se anemia e leucocitose ligeiras, elevação da VS e PCR e HLAB27 negativo. Os exames culturais para identificação de eventual agente infeccioso responsável foram negativos. No estudo radiográfico simples não apresentava alterações a nível das articulações coxo-femorais, mas existiam algumas dúvidas sobre a pre-

sença de sacroileíte bilateral (Figura 2). A hiperfixação do radiofármaco a nível das articulações sacro-ilíacas observada na cintigrafia óssea e o edema do osso subcondral, de expressão simétrica na RMN das sacro-ilíacas, apoiaram a presença de sacro-ileíte bilateral (Figura 3). A cintigrafia não mostrou, no entanto, qualquer outro tipo de alteração, nomeadamente hiperfixação da região anterior do tórax. Iniciou tratamento regular com AINEs melhorando muito, clínica e analiticamente. Foi estabelecido o diagnóstico de síndrome de SAPHO.

A síndrome de SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte) é uma doença inflamatória crónica, recidivante, rara, que surge geralmente em doentes jovens, caracterizada por lesões cutâneas e manifestações osteo-articulares. No entanto, são inúmeras as doenças que associam estes dois tipos de manifestações e, por isso, o diagnóstico pode depender da identificação da lesão cutânea no mesmo contexto clínico das queixas reumáticas. Como a acne, na sua forma habitual, é frequente em adolescentes, pode não ser valorizada no contexto do quadro clínico referido.

As manifestações cutâneas descritas na síndrome de SAPHO incluem a pustulose palmo-plantar,



**Figura 1.** Acne conglobata na face e tronco

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



**Figura 2.** Radiografia mostra duvidosa sacroileíte bilateral



**Figura 3.** Ressonância magnética revela edema bilateral compatível com sacroileíte em fase inicial

a acne conglobata ou fulminans, a psoríase pustular e a hidradenite supurativa. A parede anterior do tórax e o ráquis são as estruturas osteo-articulares mais frequentemente envolvidas. A associação de sacroileíte e acne conglobata constituem critérios suficientes para o diagnóstico. A sacroileíte, apesar de frequente nas formas espondilíticas, é uma forma pouco comum de apresentação desta doença, sendo ainda menos frequente o seu compromisso bilateral.

Atendendo a que existem múltiplas formas de apresentação e várias entidades nosológicas pertencentes à mesma doença, é muitas vezes difícil estabelecer um diagnóstico definitivo. Os autores pretendem, desta forma, relembrar uma forma clínica de apresentação desta síndrome.

#### Endereço para correspondência

Mónica Bogas  
Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar  
do Alto Minho  
Ponte de Lima  
E-mail: monica.bogas@sapo.pt

## O MÉTODO MÉZIÈRES OU A REVOLUÇÃO NA GINÁSTICA ORTOPÉDICA

Luís Coelho\*

«A saúde é o resultado da forma perfeita»

Françoise Mézières

Exmo Senhor

Venho, por este meio, tentar resumir em poucas palavras um método/conceito tão completo e com tantas vicissitudes como o método fisioterapêutico desse ícone da «ginástica médica», esquecido no tempo e abandonado algures nos enredos do passado, Françoise Mézières (1909-1991). Tentarei ser tão breve quanto é necessário a este tipo de trabalho.

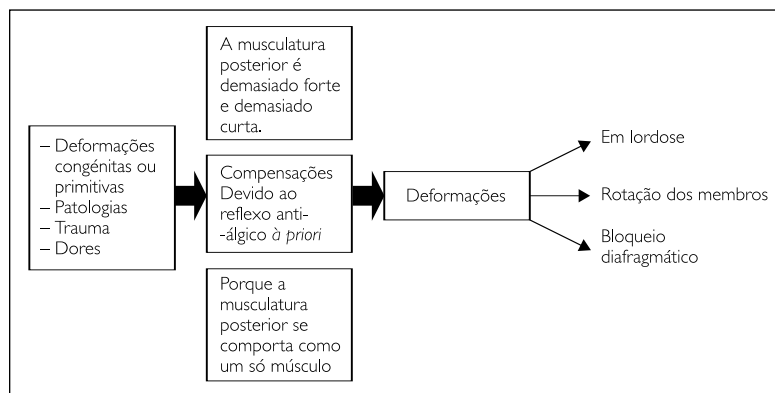
A compreensão do método Mézières na sua verdadeira amplitude teórica e metodológica implica a compreensão de certas patologias reumatológicas num sentido não tão dado a um «curto prazo nosológico», mas mais como consequências de um dado formato estrutural ou, melhor dizendo, *postural*, mais apartado do «normal». Em especial, as patologias reumáticas degenerativas, apesar de claramente associadas a factores como o peso ou a idade, relacionam-se intimamente com o dado determinante da estrutura corpórea ou *postura*.

Esta mesma «postura» foi compulsivamente «trabalhada» por métodos ginásticos obsoletos, com base em metodologias centradas na força muscular, principalmente dos extensores do tronco, sempre tendo em atenção uma perspetivação particularmente pobre do conceito «postural». Aliás, Françoise Mézières resume no seu «La gymnastique statique»<sup>1</sup> o conjunto avultado, algo comercializado, das ginásticas de teor postural, candidamente redutoras na sua metodologia e matriz teórica. No mesmo ano de 1947 em que a dita obra foi escrita, Mézières realizou a «observação» que viria a revolucionar todo um campo de tratamento de patologias orto-reumatológicas, nomeadamente, que o corpo humano, num sentido mais ou menos estrito das estruturas miofasciais, possui um comportamento global, interdependente nas

suas peças ósteo-musculares – um comportamento dito de «compensações musculares» – mediado pela existência de agrupamentos musculares de natureza tónica, definidores da estrutura postural, as cadeias musculares. Estas cadeias, mais tardiamente «reinventadas» por tantos autores «neo-méziéristas» (como Godelieve Denys-Struyf,<sup>2</sup> Leopold Busquet<sup>3</sup> ou o – para muitos – plagiador, mas inovador, Ph-E Souchard da Reeducação Postural Global<sup>4</sup>), viriam a explicar o *design* corpóreo, numa concepção dita da «estática postural»<sup>5</sup>, com base na necessária divisão conceptual da musculatura humana em fásica ou dinâmica e tónica ou estática (esta, sim, postural), assim como viriam lançar a rede a um método de tratamento «morfoanalítico» – o método Mézières, centrado no trabalho de «posturas de alongamento global das cadeias musculares particularmente retraídas», baseado no «tripé de tratamento» da deslordose, desrotação e desbloqueio diafragmático (ver Figura 1, explicativa das bases conducentes às deformidades e a este «tripé»).

Portanto, Mézières define as deformidades posturais como «excessos musculares» da musculatura tónica – principalmente a musculatura posterior (a já clássica «cadeia muscular posterior») – descrevendo as «lordoses» como causas primárias de toda a deformidade e as cifoses e escolioses (para além de outras deformações) como eventos secundários às lordoses.<sup>6</sup> Para além disso define um conjunto de seis leis de «funcionamento postural», no seu «Originalité de la méthode Mézières»<sup>7</sup> (1ª: «Les nombreux muscles postérieurs se comportent comme un seul et même muscle»; 2ª: «Les muscles des chaînes sont trop toniques et trop courts»; 3ª: «Toute action localisée, aussi bien élongation que raccourcissement, provoque instantanément le raccourcissement de l'ensemble du système»; 4ª: «Toute opposition à ce raccourcissement provoque instantanément des latérofléxions et des rotations du rachis et des membres»; 5ª: «La rotation des membres due à l'hypertonie des chaînes s'effectue toujours en dedans»; 6ª: «Toute élon-

\*Fisioterapeuta



**Figura 1.** Anel Mézières

gation, détorsion, douleur, tout effort implique instantanément le blocage respiratoire en inspiration») que viriam a dar luz a um conjunto de metodologias, claramente revolucionárias no seu âmago, criando, inclusive, uma série de implicações determinantes para todo o mundo fisioterapêutico e do desporto, as quais, inteligentemente entendidas por Bertherat<sup>8</sup> e relembradas pelo Nisand<sup>9</sup> da «Reconstrução Postural», têm sido tão injustamente esquecidas e – ainda – negligenciadas.

Num mundo fisioterapêutico e desportivo ainda tão obstinadamente agarrado a metodologias de tratamento das patologias do foro reumatológico baseadas no «fortalecimento» de grupos musculares supostamente fracos e deformações com «pouco reforço muscular», o aparecimento – e necessário renascimento – do método Mézières e outros (nele baseados, que o chegam a suplantar<sup>5,9</sup>), implica uma alteração radical nas metodologias de terapia, as quais deverão passar a valorizar o papel do relaxamento muscular, da inibição tónica e do trabalho de alongamento global e progressivo, essencialmente de conjuntos musculares que estão, sabidamente, em tensão permanente<sup>5</sup>. Para mais, as implicações metodológicas obrigam a uma série de implicações relativas ao Sistema, nomeadamente, uma mudança no paradigma de «trabalho» do *fitness*, e, mais relevante para nós, uma mudança na forma como se faz «fisioterapia» nos doentes reumatológicos.

#### Correspondência para:

Luís Coelho  
Av. Coronel Eduardo Galhardo 28, 5º dto  
1170-105 Lisboa  
Email: coelholewis@hotmail.com

#### Referências:

1. Mézières F. La gymnastique statique. Paris: Vuibert, 1947.
2. Denys-Struyf G. Les chaînes musculaires et articulaires. SBO & RTM, 1978.
3. Busquet L. Les chaînes musculaires. Kine Plus 1996; 57:19-25.
4. Souchart Ph-E. Le champs clos. Paris: Maloine, 1981.
5. Bienfait M. Os desequilíbrios estáticos: fisiologia, patologia e tratamento fisioterápico. São Paulo: Summus editora, 1995.
6. Mézières F. La révolution en gymnastique orthopédique. Paris: Vuibert, 1949.
7. Mézières F. Originalité de la méthode Mézières. Paris: Maloine, 1984.
8. Bertherat T. Le corps a ses raisons. Paris: Éditions du Seuil, 1976.
9. Nisand M. La méthode Mézières: un concept révolutionnaire. Paris: Éditions Josette Lyon, 2006.

## INFLIXIMAB USE DURING PREGNANCY REVISITED

Ayşen Akıncı\*, Levent Özçakar\*

To the editor,

A 39-year-old lady was seen for her complaints of low back pain, swelling in her right shoulder and right knee joints. She also described morning stiffness of two hours. She had been followed with the diagnosis of seronegative spondyloarthropathy for the last 16 years with concomitant four episodes of uveitis in the last 10 years. Her previous medications comprised different combinations of several non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), sulphasalazine, colchicine, methotrexate, prednisolone and chloroquine. She declared that she could have not benefitted completely from any of these regimens. Her medical history was otherwise noncontributory.

The physical examination revealed limited motions in the cervical and low back regions; arthritic findings in the right shoulder and knee joints. Lumbar Schober was 3 cm. Chest expansion was 4 cm. Fabere test was positive bilaterally. Laboratory results were as follows: hemoglobin 10.7 g/dL, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 50 mm/h, C-reactive protein (CRP) 3+, rheumatoid factor negative. Radiological evaluations showed bilateral grade 2 sacroiliitis. She was accordingly diagnosed to have ankylosing spondylitis. Keeping in mind the ineffectiveness of the aforementioned treatment alternatives, she was started on 3 mg/kg infliximab every eight weeks after the initial loading protocol (in accordance with the anti-TNF treatment guideline) along with daily indomethacin.

On the control visit after one month of infliximab therapy, 80% reduction was achieved both with regard to joint pain and limitations. Morning stiffness decreased to 15 minutes. ESR was 32 mm/h and CRP was negative. Thereafter, she continued the protocol every eight weeks with similar clinical outcome.

On the 18th month of treatment, she decided to plan for pregnancy. The patient was informed about the possible adverse effects of infliximab on

pregnancy and she was strictly instructed to stop the ongoing treatment protocol. The expected high risk of disease relapse on drug discontinuation was also explained to her. Accordingly, she has stopped the treatment and became pregnant three months after the last infusion. After an uneventful 10 weeks of gestation, she suffered from uveitis, generalized arthritis with stiffness lasting the whole day. Her daily activities were significantly impaired. After consulting the obstetrician, she was followed with paracetamol and NSAIDs for three weeks. As these drugs failed to improve her increasing complaints, she was commenced on a 3 mg/kg infliximab infusion after consulting once again the obstetrician and after getting a written informed consent from the patient. Three more infusions had to be administered till the end of pregnancy due to her relapsing clinical findings. She gave birth to a healthy baby (APGAR score: 9/10/10, weight 2.900 gr) after 39 weeks of pregnancy. Currently, the child is healthy without any untoward consequences and the patient is on remission with infliximab treatment.

Anti-TNF- $\alpha$  agents are classified as category B (animal reproduction studies did not demonstrate a risk but no controlled studies have been done on pregnant women) by Food and Drug Administration. The molecular structures of adalimumab and infliximab (chimeric IgG1 anti-TNF antibodies) and etanercept (a soluble receptor fusion protein composed of dimers with a ligand binding portion of the p75 receptor linked to the Fc portion of human IgG1), permit little placental transfer during the first trimester, but placental transfer cannot be excluded during the second and third trimesters.<sup>1</sup>

Although prematurity, tetralogy of Fallot, intestinal malrotation, hypothyroidism and complicated neo-natal course have been observed in infliximab treated patients with Crohn's disease; the overall rate of major fetal complications whether with Crohn's disease or RA, is similar to that expected in untreated populations.<sup>2</sup> On the other hand, a recent report of an incomplete VATER (vertebral anomalies, anal atresia, tracheoesophageal fistu-

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

la, radial and renal anomalies) association in a child born to a woman with psoriatic arthritis treated with etanercept throughout her pregnancy is also noteworthy.<sup>3</sup>

In closing, as biological agents are increasingly being used for maintenance therapy in rheumatic diseases, there is no doubt that more women will either be healthy enough to consider conception or be inadvertently exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy. Before firm evidence of safety is attained from large registries, the decision to use these agents during pregnancy would better be made on case-by-case basis. Last but not least, reminding of the possible beneficial effect of TNF- $\alpha$  lowering also in infertility, it seems likely that the mounting discussion will go beyond pregnancy.

**Correspondence to:**

Levent Özçakar  
Yeni Ankara sokak 27/1  
Cebeçi, Ankara, Turkey  
E-mail: lozcakar@yahoo.com

**References:**

1. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology* 2007;46:695-698
2. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2385-2392
3. Carter JD, Valeriano J, Vasey B. Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006;33:1014-1017

## 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis

França, Lyon  
3-5 de Fevereiro de 2009

## EULAR 2009

Dinamarca, Copenhagen  
10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos:**  
**31 de Janeiro de 2009**

■ **2008 World Congress on Osteoarthritis**

**Local e Data:** Itália, Roma, 18-21 de Setembro de 2008

■ **10º Curso EULAR Pós-graduado**

**Local e Data:** Krefeld, Alemanha, 29 de Setembro a 3 de Outubro de 2008

■ **XI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica**

**Local e Data:** Hotel Tivoli Tejo, Lisboa, 2-3 de Outubro de 2008

■ **Jornadas de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia 2008**

**Local e Data:** Hotel Serra da Estrela, Covilhã, 3-5 de Outubro de 2008

**Data limite para envio de resumos: 18 de Setembro de 2008**

■ **2nd European Rheumatology Conference for General Practitioners**

**Local e Data:** Corinthia Hotel, Lisboa, 3-5 de Outubro de 2008

■ **2nd Mediterranean Clinical Immunology Meeting**

**Local e Data:** Turquia, Antalya, 4-7 de Outubro de 2008

■ **ACR/ARHP Annual Scientific Meeting**

**Local e Data:** EUA, San Francisco, 24-29 de Outubro de 2008

■ **IOF World Congress on Osteoporosis**

**Local e Data:** Tailândia, Bangucoque, 3-7 de Dezembro de 2008

■ **XVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia**

**Local e Data:** Centro de Congressos de Lisboa, 11-12 de Dezembro de 2008

■ **18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis**

**Local e Data:** França, Lyon, 3-5 de Fevereiro de 2009

■ **EULAR 2009**

**Local e Data:** Dinamarca, Copenhaga 10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos: 31 de Janeiro 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, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões de sociedades científicas, por ex.).

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Fevereiro de 2006 e disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

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

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

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores;
- c) recusados.

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

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

#### Instruções aos Autores

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

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

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(para o biénio 2007-2008):**

**para a morada permanente:**

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

**ou para:**

Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta  
Av. Prof. Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt)

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

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

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

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

#### Página 1

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

#### Página 2

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo

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

- c) Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente após o resumo.

#### Página 3 e seguintes

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

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

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

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

**Referências:** As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviatu-



ras usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

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

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

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

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

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

**Modificações e revisões:** No caso da aceitação do ar-

tigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

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

**Editoriais:** A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

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

#### Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

#### Todos os autores devem assinar

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

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

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

The articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

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

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

#### Instructions to authors

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

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

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(for 2007-2008):**

**to the permanent address:**

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

**or to:**

Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta  
Av. Prof. Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt)

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

#### Page 1

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

#### Page 2

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

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

- c) Keywords

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

#### Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

#### Examples:

– *Journal article*

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

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Letter draft:**

Send with manuscript to The Editor:

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

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for it's 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: \_\_\_\_\_