



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

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

Vol 34 • Nº 3
Julho/Setembro 2009

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

EDITORES / EDITORS

Editor Chefe (Chief Editor)

Helena Canhão

Editores Associados (Associated Editors)

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

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

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

EDITOR TÉCNICO / TECHNICAL EDITOR

J. Cavaleiro

Administração, Direção Comercial e Serviços de Publicidade

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

Redação

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

Registo

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

Assinaturas Anuais (4 Números)

Yearly Subscriptions (4 Issues)

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

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

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

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

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

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

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

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

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



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

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

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

CONSELHO FISCAL

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

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

Immune-mediated inflammatory diseases: a new multidisciplinary concept 457
Dominique Baeten, Martin van Hagen, Fernando Magro, Paulo Filipe, Joao Eurico Fonseca

Os desafios da gravidez no lúpus 461
Challenges of pregnancy in Lupus patients
Maria José Santos

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

Doenças reumáticas e trabalho: a actividade do doente versus a actividade da doença 465
Rheumatic diseases and work: Patient activity versus disease activity
Luís Cunha-Miranda, Teresa Cristóvam

A epidemiologia e o impacto sócio-económico das fracturas da extremidade proximal do fémur. 475
Uma reflexão sobre o padrão actual de tratamento da osteoporose grave
Epidemiology of hip fractures and its social and economic impact.
A revision of severe osteoporosis current standard of care
Jaime C. Branco, Paulo Felicíssimo, Jacinto Monteiro

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Gravidez e anticorpos antifosfolípidos em doentes com lúpus eritematoso sistémico: uma avaliação do prognóstico 486
Pregnancy and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus patients: an outcome evaluation
Alexandra Cordeiro, Rita Lermann, Paula Ambrósio, Isabel Nogueira, Fátima Serrano

Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population 492
Fatima Serrano, Isabel Nogueira, Augusta Borges, Jorge Branco

Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients 498
Liz Wallin, Wagner Quintilio, Felipe Locatelli, Albino Cassel, Marília Barreto Silva, Thelma L Skare

Evaluation of bone mechanical strenght and fracture risk assessment (Frax®) in patients with hip joint replacement surgery 504
A. Rodrigues, J. Caetano-Lopes, A. Nery, E. Sousa, J. Polido-Pereira, M. Vale, P. Amaro, J.C. Romeu, M. Viana Queiroz, J. Monteiro, M.F. Vaz, J.E. Fonseca H. Canhão

SUMÁRIO / CONTENTS

Qualidade de vida e vivência da dor crónica nas doenças reumáticas <i>Health-related quality of life and chronic pain experience in rheumatic diseases</i> Paula Oliveira, Paulo Monteiro, Margarida Coutinho, Maria João Salvador, Maria Emilia Costa, Armando Malcata	511
--	------------

Surgery for acute abdomen and MEFV mutations in patients with FMF Hale Şamlı, Fadime Mutlu İçduygu, Asuman Özgöz, Gökhan Akbulut, Kuyuş Hekimler, Necat İmirzalioglu	520
--	------------

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Rash, fever and proteinuria after amoxicillin in a SLE patient M. Couto, C. Duarte, A. Geraldés, Colleen Medeiros, L. Inês, A. Malcata	526
--	------------

Síndrome febril indeterminado em doente com dermatomiosite <i>Fever of unknown origin in a patient with dermatomyositis</i> C Duarte, P Monteiro, S Serra, M João Salvador, A Malcata	531
--	------------

Dermatose neutrofilica aguda febril – síndrome de Sweet <i>Acute febrile neutrophilic dermatosis – Sweet's syndrome</i> Ana Ribeiro, José Costa, Mónica Bogas, Lúcia Costa, Domingos Araújo	536
--	------------

Artrite idiopática juvenil com sinovite seca: caso clínico e revisão da literatura <i>Juvenile Idiopathic Arthritis with dry synovitis: clinical case and review of literature</i> Bruno Leonardo Scofano Dias, Érica Ueno Imamura, Ana Paula Izumi, Lúcia Virginia de Melo Pinheiro, Eliana Valverde Magro Borigato	541
---	------------

Dermatomiosite juvenil e toxoplasmose: uma rara associação <i>Juvenile dermatomyositis and toxoplasmosis: a rare association</i> Bárbara Santos Pires da Silva, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Jozélio Freire de Carvalho	546
---	------------

Rasburicase no tratamento de gota tofácea <i>Rasburicase for tophaceous gout treatment</i> Ana Ribeiro, Mónica Bogas, José Costa, Lúcia Costa, Domingos Araújo	551
---	------------

SUMÁRIO / CONTENTS

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

- Spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon due to a small osteophyte** 555
Mustafa Kürklü, Serkan Bilgic, Yüksel Yurttas,, İsmail Safaz, Mahmut Komurcu

- Vasculite livedóide** 557
Livedoid vasculitis
Almeida LA, Mota LMH, Kirchenheim RAV, Carneiro JN, Sousa FR, Simann CK, Lima RAC, Lima FAC

- Pelvis without hip joints: fact or fiction?** 558
Emel Emlakçioğlu, Levent Özçakar

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

- Circulating cd4+ t cells levels in active and non active systemic lupus erythematosus patients** 559
Ernesto Cairoli, Alfonso Cayota, María José Iriarte, Sebastián Irureta, Alex Rocha

- Do MTHFR mutations kick in during familial mediterranean fever attacks?** 561
Gürhan Dönmez, Arzu Duygu Dönmez, Levent Özçakar

- AGENDA 563

- NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 564

IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES: A NEW MULTIDISCIPLINARY CONCEPT

Dominique Baeten,* Martin van Hagen,** Fernando Magro,** Paulo Filipe,*** Joao Eurico Fonseca****

Rheumatology has traditionally been one of the most clinically based disciplines within internal medicine. Careful history and physical examination are the cornerstones of diagnosis, choice of treatment, and follow-up. Not surprisingly, the classification criteria for most of the rheumatic diseases heavily relies on phenotypic features such as poly- versus oligo-articular disease, symmetric versus non-symmetric arthritis, photosensitivity, skin rash, subcutaneous nodules, and sicca symptoms between others. With the exception of specific autoantibodies, most laboratory findings have a poor specificity and can occur in a wide variety of disorders. Imaging abnormalities such as subchondral cysts, pencil-in-cup deformities, and sacroiliitis have a much higher specificity but often appear only in full-blown, established disease. Accordingly, the increasing focus on early diagnosis and treatment confronts rheumatologist with the limitations of the traditional phenotypic approach and raises the question whether alternative approaches can overcome these limitations and thereby create added clinical value.

The field of rheumatic disorders and, more in general, immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), has dramatically changed over the last decade due to rapid developments in cellular and molecular biology. As a prototypical example, the discovery of citrulline as a crucial constituent of the

epitopes recognized by rheumatoid arthritis (RA)-specific serum reactivity has led to major clinical innovations.¹ Not only did anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) turn out to be very useful as diagnostic tool in early arthritis but they also allowed for the first time to identify individuals at risk of developing RA and thereby to study the pre-clinical phase of the disease.² Moreover, there is increasing evidence that the presence or absence of ACPA defines two separate RA subgroups with a distinct pathophysiology and response to treatment.^{3,4} ACPA are certainly not the only example of the impact of molecular insights on the daily clinical practice. The identification of mutations in intracellular proteins involved in the inflammatory reactions led to a molecular rather than phenotypical classification of fever syndromes with direct consequences for treatment choice.^{5,6} At a different level, genome-wide association scans (GWAS) in common IMIDs have now identified a wide panel of risk-conferring SNPs. Interestingly these GWAS have taught us two paradoxical lessons. Firstly, the association of specific genes with a variety of IMIDs points toward common or 'public' pathways of inflammation shared between different phenotypic entities. Prototypical examples are SNPs in PTPN22 which are associated with multiple autoantibody-associated autoimmune diseases and SNPs in the IL-23 receptor which are associated with ankylosing spondylitis, Crohn's disease, and psoriasis.^{7,8} Secondly, however, it appears that the multiple genes are associated with a single phenotypic disease entity and that each of them confers only a very modest risk.⁹ This emphasizes the pathophysiologic heterogeneity within one single phenotypic disease entity and the presence of 'private' pathways of inflammation in subsets of patients. The challenge is now to translate these genetic and molecular patterns into clinical practice in order to rationally redefine disease entities according to pathophysiologic mechanisms rather than phenotype.

The importance of this challenge should be seen

*Clinical Immunology and Rheumatology, FOCIS Center of Excellence, Academic Medical Center/University of Amsterdam, The Netherlands

**Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

***Institut of Pharmacology and Therapeutics and Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Oporto, Portugal

****Clínica Universitária de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

*****Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, and Rheumatology Department, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal

in the context of a second major evolution in the field of IMIDs over the last decade: the successful introduction of targeted therapies with prototypical examples such as cytokine blockade, lymphocyte subset depletion, and costimulation blockade. The availability of these powerful treatments has 3 major implications. Firstly, the potential of targeted therapies to halt disease progression and eventually induce clinical remission has further emphasized the need for very early treatment. Ideally, one would like to treat before the transition from early to chronic disease or even before the transition of preclinical to early clinical disease. This approach implies a molecular rather than phenotypic definition of diagnosis, prognosis, and remission. Secondly, as the biologic treatments target very specific disease pathways, it becomes increasingly important to tailor the treatment to the individual disease process by assessing whether the targeted pathway is really driving the disease in an individual patient. Recent studies have indicated that clinical and phenotypic features fail to predict adequately who will respond well to a specific targeted treatment. In contrast, molecular biomarkers related to the pathogenic mechanisms may prove superior to address this challenge.¹⁰ Thirdly, the targeted therapies also allow for the first time to probe the pathogenesis of IMIDs in vivo and to assess experimentally in our patients whether a particular disease is TNF-, IL-6, IL-1, T cell-, or B cell-driven¹¹. As such, these 'human knock-down models' provided by the targeted interventions may contribute to redefine the traditional disease concepts based on clinical and phenotypic associations. A prototypical example here is the relationship between skin psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA). Although the phenotypic association between both manifestations did suggest that they are pathogenetically linked, the responsiveness of skin but not joint disease to T cell-directed therapies such as alefacept and efalizumab now indicates that there are clear mechanistic differences which have direct relevance for treatment.¹²⁻¹⁵

As demonstrated by the latter example, the increasing insights in molecular and cellular processes as well as the use of targeted therapies also pulled down the frontiers between organ-specific disciplines and emphasized the added value of a multidisciplinary approach of IMIDs. Besides the previously discussed link with skin disease, it is striking that PsA displays large cellular and mole-

cular similarities with other peripheral spondyloarthritides (SpA) despite clear phenotypic differences.^{16,17} Interestingly, the same cellular and molecular pathways have been evidenced in the inflamed gut of patients with inflammatory bowel disease (IBD).^{18,19} Taken together with the overlap between gut and joint disease in the HLA-B27 transgenic rat model and the shared responsiveness to TNF blockade, these studies strongly plea for a multidisciplinary translational approach of SpA and IBD by rheumatologists and gastroenterologists.²⁰ Similar examples can be given for skin, eye, lung, kidney, and/or neurological involvement in systemic diseases such as systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Behçet's disease, or sarcoidosis. A multidisciplinary approach will not only contribute to decipher the pathogenetic mechanisms of disease but has direct clinical implications for the optimal treatment of single patients as well as for the rapid implementation of novel therapeutic options to many related IMIDs.

In conclusion, the rapid developments in cellular and molecular biology as well as the emerging therapeutic possibilities with targeted treatments plea for a redefinition of the rheumatic disorders in particular and the IMIDs in general based on their pathogenic mechanisms rather than their phenotype. This challenge requires intimate collaboration between basic scientists and clinicians in a translational perspective as well as a multidisciplinary interaction between different organ-specialists. Defragmentation of the knowledge and efforts in the field using this IMID concept will not only create added scientific and clinical value but will also allow to recruit broad public and political support for chronic inflammatory diseases as a whole at a similar level as for infectious diseases or oncology.

Correspondence to

Dominique Baeten, MD, PhD
Clinical Immunology and Rheumatology, F4-102,
Academic Medical Center/University of Amsterdam,
Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam,
The Netherlands.
E-mail: D.L.Baeten@amc.uva.nl

Acknowledgements

Dominique Baeten is supported by the Netherlands Scientific Organization and the Dutch Arthritis Foundation.

References

1. Peene I, De Rycke L, Baeten D, Hoffman I, Veys EM,

-
- De Keyser F History and diagnostic value of antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:107-116.
2. Rantapaa-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:272-278.
 3. Cantaert T, Brouard S, Thurlings RM, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1944-1956.
 4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
 5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, defines a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-144.
 6. Goldbach-Mansky R, Dailey MJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 beat inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-592.
 7. Vamg T, Miletic AV, Arimura Y, Tautz L, Rickert RC, Mustelin T. Protein tyrosine phosphatases in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:29-55.
 8. Brown MA. Genetics and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:318-323.
 9. Achkar JP, Duerr R. The expanding universe of inflammatory bowel disease genetics. Achkar JP, Duerr R. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:429-434.
 10. Hueber W, Tomooka BH, Batiwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R76.
 11. Baeten D, Kruithof E, Breban M, Tak PP. Spondyloarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2008;58:730-733.
 12. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-2013.
 13. Ellis CN, Krueger GG, Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248-255.
 14. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007;11:57-66.
 15. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC; Alefacept in Psoriatic Arthritis Study Group. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1638-1645.
 16. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:569-580.
 17. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:966-975.
 18. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol* 2002;196:343-350.
 19. Demetter P, De Vos M, Van Huysse JA, et al. Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163. *Ann Rheum Dis* 2005;64:321-324.
 20. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-471.

OS DESAFIOS DA GRAVIDEZ NO LÚPUS

Maria José Santos**

Sendo o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) uma doença que afecta predominantemente mulheres em idade fértil e sendo também conhecidas as interacções entre o lúpus e a gravidez, não é de estranhar que esta questão assuma grande relevância clínica.

Tempos houve em que uma gravidez tranquila e bem sucedida era um acontecimento pouco frequente na mulher com LES. Desde há décadas que estão relatados efeitos negativos da gravidez sobre a doença, nomeadamente as exacerbações do lúpus durante a gravidez¹ e no puerpério,² levantando desde logo a hipótese de mecanismos hormonais estarem subjacentes à etiopatogenia do LES. Em 1956 Friedman e Rutherford descreviam desta forma a relação entre o lúpus e a gravidez: *a fertilidade não parece estar comprometida, a taxa de abortos é cerca do dobro da média nacional e a prematuridade é de 15,8% comparada com uma média de 7,8%*.³ Apesar da gravidez ser então um evento temido e fortemente desaconselhado numa mulher com lúpus, estes mesmos autores notaram que a gravidez era relativamente segura no LES benigno e que poderia inclusive ter um efeito benéfico sobre a evolução da doença.³ Pelo contrário, a existência de nefrite lúpica foi precocemente identificada como um marcador de mau prognóstico materno e fetal, de tal forma que o agravamento da proteinúria no início da gravidez constituiu para alguns uma indicação para a sua interrupção electiva.

No entanto, nos últimos 20-30 anos o panorama mudou drasticamente. Foram pilares fundamentais dessa mudança a conjugação de um melhor entendimento da doença, do acesso a marcadores laboratoriais relevantes, um diagnóstico e intervenção precoces e a melhoria substancial dos cuidados obstétricos. Presentemente, o prognóstico da gravidez nas mulheres com LES aproxima-se da generalidade das gestações, com taxas de sucesso

frequentemente superiores a 75%, sendo as interrupções por razões médicas excepcionais.⁴ Contudo, alguma controvérsia persiste quanto ao efeito da gravidez sobre a actividade lúpica. Enquanto que nalgumas séries se detectou um aumento da frequência de exacerbações do lúpus, outras não evidenciaram maior número de *flares* comparativamente com as doentes não grávidas.⁵

Uma gravidez bem sucedida e sem aumento excessivo do risco materno é actualmente possível para a generalidade das mulheres com LES, mas a avaliação e aconselhamento pré-concepcional devem constituir a regra. Ao planear uma gravidez deverá ser avaliado o nível de actividade da doença, o dano acumulado, os antecedentes obstétricos, a presença de anticorpos anti-SSA, anti-SSB, anticardiolipina, anti-beta2 glicoproteína I e do anticoagulante lúpico, assim como a terapêutica em curso. Estão identificados vários factores associados a um menor sucesso da gravidez (Quadro I), entre os quais se destaca o lúpus activo no período pré-concepcional e que se associa predominantemente a perdas embrionárias, isto é, até à 10ª semana de gestação. Entre os marcadores laboratoriais de prognóstico salienta-se a presença de anticorpos anti-fosfolípidos que constitui um factor de risco *major* para perdas fetais. A sua identificação é mandatória não só em todos os doentes com diagnóstico de LES, mas também em todas as mulheres com antecedentes de abortos de repetição no primeiro trimestre da gravidez, uma ou mais mortes fetais, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. A instituição atempada de terapêutica com aspirina em associação com heparina aumenta substancialmente a probabilidade de sucesso da gravidez. Todavia, alguma controvérsia persiste quanto à necessidade de tratamento específico no caso dos anticorpos antifosfolípidos serem positivos em primigestas sem antecedentes trombóticos.⁵

Os anticorpos maternos podem passar a placenta e ser responsáveis por manifestações de lúpus neonatal. O bloqueio aurículo-ventricular relacionado com os anticorpos anti-SSA/anti-SSB é a manifestação mais severa, mas que pode ser detecta-

*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

**Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa

da precocemente com uma monitorização adequada. O LES *per se* não aumenta a taxa de malformações, sendo que a prematuridade constitui actualmente o principal risco para o recém-nascido.

Assim, passámos de uma época em que a gravidez era desaconselhada para uma outra em que a gravidez deve ser cuidadosamente planeada de modo a ocorrer preferencialmente num período em que o LES esteja bem controlado e a mulher não necessite de fármacos potencialmente teratogénicos.

O seguimento regular destas grávidas em consulta especializada, a partilha de cuidados por profissionais experientes e com protocolos de actuação definidos é a outra vertente que se mostrou fulcral na redução da morbilidade obstétrica.⁶ Com esta vigilância é possível prevenir, detectar e actuar atempadamente nas exacerbações do LES e num eventual sofrimento fetal. As excelentes taxas de sucesso da gravidez nas mulheres com LES⁷ e nas mulheres com síndrome antifosfolípídica primária⁸ publicadas neste número da Acta Reumatológica Portuguesa são disso exemplos. O seguimento do ponto de vista clínico, ecográfico e laboratorial de forma regular e protocolada numa instituição de referência demonstrou uma vez mais ser indispensável ao bom prognóstico materno e fetal.

Apesar dos progressos, a gravidez numa mulher com LES não está isenta de riscos e ainda constitui um desafio. As complicações maternas (trombóticas, hemorrágicas, infecciosas, exacerbação do LES, pré-eclâmpsia, parto distócico) e fetais (aborto, morte fetal, atraso do crescimento intrauterino, prematuridade e lúpus neonatal) continuam a ser mais frequentes nestas doentes do que na população em geral. Como tal, há que planear cada gravidez, avaliar caso a caso o risco materno/fetal, fazer o aconselhamento da mulher e adoptar as medidas adequadas antes da concepção e durante a gravidez e puerpério. O seguimento regular da grávida por equipas multidisciplinares, em centros com experiência e acesso a cuidados obstétricos e neo-natais diferenciados é fundamental para um bom prognóstico.

Correspondência para

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof Torrado da Silva
2800 Almada
E-mail: mjps@netvisao.pt

Tabela I. Factores associados a maior risco de complicações na gravidez

Lúpus activo
Nefrite lúpica
Insuficiência renal
Insuficiência cardíaca
Hipertensão arterial pulmonar
Doença pulmonar intersticial
Antecedentes de aborto ou morte fetal
Elevado dano irreversível
Dose elevada de corticóides
Síndrome antifosfolípídica ou anticorpos anti-fosfolípidos positivos
Anticorpos anti-SSA ou anti-SSB positivos
Gravidez múltipla
Idade superior a 40 anos

Adaptado de Ruiz-Irastorza G et al⁹

Referências

1. Ellis FA, Bereston ES. Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952;65:170-176.
2. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)* 1954;33:291-437.
3. Friedman EA, Rutherford JW. Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol.* 1956;8:601-610.
4. Yuen SY, Krizova A, Ouimet JM et al. Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving: Results from a Case Control Study and Literature Review. *Open Rheumatol J.* 2008;2:89-98.
5. Tincani A, Branch W, Levy RA et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12:524-529
6. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA et al. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25:184-192.
7. Cordeiro A, Lermann R, Ambrósio P et al. Gravidez e anticorpos antifosfolípidos em doentes com lúpus eritematoso sistémico: uma avaliação do prognóstico. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 486-491.
8. Serrano F, Nogueira I, Borges A et al. Primary Antiphospholipid Syndrome: Pregnancy Outcome in a Portuguese Population. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 492-497.
9. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:575-582.

DOENÇAS REUMÁTICAS E TRABALHO: A ACTIVIDADE DO DOENTE VERSUS A ACTIVIDADE DA DOENÇA

Luís Cunha-Miranda,* Teresa Cristóvam**

Resumo

As doenças reumáticas apresentam um tremendo impacto não só em termos pessoais mas igualmente em termos laborais e sócio-económicos. Na Europa 25% dos custos com doenças são relacionados com as doenças reumáticas.

Cada vez mais encaramos a actividade da doença como um desafio clínico a vencer, contudo a actividade laboral deve ser encarada como um objectivo estratégico na gestão global do doente. A mais valia técnica do reumatologista tem igualmente que ser demonstrada na melhoria do impacto sócio-económico destas doenças. A procura de soluções práticas para dotar o doente com uma melhor capacidade de trabalho assentam não só no seguimento e terapêuticas adaptadas mas igualmente em facilitar a adaptação do posto de trabalho às condições e características do doente.

Palavras-chave: Empregabilidade; Trabalho; Ocupacional; Incapacidade.

Abstract

Rheumatic diseases have a substantial impact on the patient but also on the work status and on a social-economical context. In Europe 25% of the cost of disease is related with rheumatic diseases. We are focusing more on disease activity as a clinical challenge but we have to consider that patient occupational activity is a main issue as a strategic goal for patient management. Rheumatologists have to prove on a daily basis their positive impact on the socio-economical impact of these diseases. The search for practical solutions to empower patients in their work status must be based not only on disea-

se activity management but also in facilitating the work station adaptation to the unique characteristics and ability of each patient.

Keywords: Employability; Work; Occupational; Disability.

Impacto socio-económico das doenças reumáticas

A actividade profissional representa um papel principal na vida de um indivíduo. É essencial para a independência e auto-suficiência e contribui para a sensação de produtividade e de valia para a sociedade.¹

Os custos de uma doença em termos sociais são divididos em directos, indirectos e intangíveis. Os custos directos têm em conta a medicação, a monitorização, as consultas médicas e as admissões hospitalares. Os custos indirectos podem ser descritos como perdas de produtividade e tempo perdido em tarefas laborais, domésticas ou familiares associadas à doença. Os Custos intangíveis têm um grande impacto no indivíduo e incluem a dor crónica a incapacidade e o impacto psicológico da doença. Tais custos, apesar de muito relevantes são poucas vezes considerados pela sua difícil objectivação.²

As doenças reumáticas apresentam um grande impacto na população, sabe-se que na Europa 20% a 30% dos adultos são afectados ao longo da sua vida por dor músculo-esquelética e estas doenças estão no top 10 de causas de incapacidade. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que a osteoartrose é a quinta causa de anos com incapacidade passando a décima causa de incapacidade/anos de vida ajustados, por esta mediada incluir a mortalidade associada.³

Sabemos que 80% da população, ao longo da vida, irá sofrer duma lombalgia, 40% das pessoas com mais de 70 anos terão osteoartrose do joelho e 25% destes não conseguirão realizar as suas acti-

*Reumatologista, Médico do Trabalho - Instituto Português de Reumatologia

**Médico do Trabalho, Especialista em Saúde Pública – Centro de Saúde de Nisa

vidades de vida diária sem auxílio. Cerca de 0,3% a 1,1% da população terá uma artrite reumatóide (AR) e 2 milhões de pessoas no mundo sofrerão cada ano uma fractura osteoporótica da anca.⁴

Um em cada cinco europeus recebe tratamento por uma doença reumática (DR) e estas representam 25% dos custos totais em doenças nos países europeus, com clara tendência a aumentar pelo envelhecimento populacional.³

Os custos das DR para a sociedade são muito importantes. Em 1992, as condições músculo-esqueléticas custaram na globalidade nos EUA, 149,4 biliões de dólares. Na Holanda os custos ascendem a 0,7% do produto interno bruto, no Canadá a 1% e nos EUA a 1,2%. Os custos indirectos correspondem a 2,4% no Canadá e 1,3% nos EUA.^{5,6} Em 1998 as pessoas com baixa por incapacidade na Suécia eram 470.000 com um custo de 7,1 biliões de euros e em 2002 eram quase o dobro. Esta incapacidade associava-se positivamente ao sexo feminino, desemprego de longa duração e trabalho manual. Igualmente relacionava-se com maior intensidade da dor e menor qualidade de vida.⁷

A osteoartrose sintomática atinge no mundo 9,6% dos homens e 18% das mulheres com mais de 60 anos sendo a prevalência da OA do joelho após os 45 anos de 14,1% para os homens e 22,8% para as mulheres. Nos EUA, os custos de saúde com DME afectam 40 milhões de pessoas com mais de 45 anos e em 2030 prevê-se que afectarão mais de 60 milhões. Com o envelhecimento progressivo da população o impacto destas doenças não terá paralelo.^{8,9}

A incapacidade laboral associada às DME é uma causa *major* de ausência ao trabalho apenas suplantado pelas infecções do tracto respiratório superior nas ausências inferiores a 15 dias. Na Noruega, 33% das baixas por DME foram por lombalgia, 20% por cervicalgias e omalgias e 3% por AR. Na Suécia 60% das pessoas com reforma antecipada ou com dias de incapacidade laboral prolongados são por DME.

A dor crónica músculo-esquelética com mais de 3 meses de evolução é reportada por 30% a 50% dos adultos, sendo a lombalgia a localização mais frequente atingindo 20% a 25% da população. A dor crónica difusa atinge 11% da população adulta.¹⁰

As patologias músculo-esqueléticas implicam cerca de 10% a 20% de todas as consultas de cuidados primários, a utilização de recursos de saúde de 20% a 22,6% e incapacitam as pessoas de forma similar às doenças cardíacas, neurológicas e pulmo-

nares.^{5,11,12}

Os custos directos das DME estão a aumentar muito pela existência de novos fármacos, mais eficazes, mas com custos bastante mais elevados, aos quais se associam necessidade de um maior número de visitas ao médico e de exames complementares para monitorização da toxicidade associada à utilização destes medicamentos.

A artrite reumatóide tem custos de cerca de 1 a 2 biliões de dólares por ano, o que corresponde a duas a três vezes mais por doente que o custo na população geral com as mesmas características sem a doença.

Para a OA, os custos para doentes com mais de 65 anos são igualmente duas vezes mais que para a população geral semelhante. A OA é responsável por cerca de 85% das próteses da anca com um custo anual de 300 milhões de dólares. O custo total da doença nos EUA é de 3,4 a 13,2 biliões de dólares/ano com metade de custos directos. Os custos indirectos associam-se à perda de trabalho que é responsável por 52% dos custos totais das DME e no caso da artrite estudos apontam para cerca de 64%.⁸

Contudo, algumas doenças por ocorrerem já num período de vida não produtiva, terão custos directos superiores. Estão neste caso as fracturas osteoporóticas.⁸ Para além disso a AR e outras doenças reumáticas inflamatórias consomem tempo ao doente: as actividades de vida diária demoram mais tempo a serem desempenhadas em resultado da dor, da rigidez matinal e da incapacidade funcional. As consultas frequentes, o exercício físico regular e a realização de exames também são limitantes duma capacidade produtiva normal. Em termos de tempo, por exemplo, o doente com AR leva mais 1,15 horas por dia a realizar as suas actividades, a maior parte gasta na necessidade de maior repouso. O tempo dispendido em idas ao hospital combinado com consumo de tempo relacionado com a doença em si sobe para 1,9 horas com uma redução de tempo efectivo de trabalho de 11,6%. As comorbilidades são responsáveis igualmente por um aumento do tempo extra gasto. Este relaciona-se com a actividade da doença, pior índice funcional, dano radiológico, dano cumulativo da doença e velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) elevadas.²

Para além de afectar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias, a incapacidade laboral tem um impacto financeiro *major* com consequências directas para o indivíduo e para a sociedade quer

por falta de rendimento quer por anos de trabalho perdidos.

Mulheres com artrite ou doenças músculo-esqueléticas (excluindo a lombalgia) perdem em média 3 a 4 anos de esperança de vida laboral, a que se associa a diminuição de rendimento daquelas que ainda trabalham. Os rendimentos de mulheres e homens com poliartrite inflamatória são apenas 27% e 48% respectivamente dos obtidos pela população não doente.¹³

Formas de avaliação da incapacidade

A OMS classifica as consequências de uma patologia em três níveis: limitação, incapacidade e deficiência. A definição de limitação é a perda ou anormalidade de uma função ou estrutura anatómica, fisiológica, cognitiva ou emocional. Limitação pode incluir mobilidade articular diminuída, dor com o movimento, depressão e baixa eficácia para a função.

Incapacidade segundo a OMS está relacionada com os desempenhos dum indivíduo que são necessários para as actividades e tarefas da vida diária. Como exemplos existem dificuldades em situações de vida diária como comer, vestir tomar banho e ir às compras. Estas, em conjunto, definem a base dos papéis sociais. Se a incapacidade em desempenhar tarefas for severa, a capacidade de realizar um papel social pode tornar-se disfuncional e a pessoa poderá não conseguir ter um papel satisfatório.

Deficiência envolve uma desvantagem social de tal forma que um indivíduo está limitado ou impedido de realizar um papel social considerado apropriado em relação à sua idade, sexo e às normas sociais e culturais.¹⁴

A avaliação da capacidade laboral é fundamental mas deveremos ter em atenção que tal deverá ser individualizada e ter em conta não só a tarefa laboral desempenhada mas igualmente a capacidade física e mental no enquadramento da situação social. Só entendendo o contexto laboral e a relação deste com a doença poderemos ter uma visão global se esta irá ou não causar incapacidade.

A avaliação do local de trabalho é algo que pela sua complexidade necessita de apoio especializado de ergonomistas, médicos do trabalho, técnicos de higiene e segurança entre outros. A avaliação do posto de trabalho individual poderá implicar o recurso à avaliação dos efeitos do trabalho no orga-

nismo através de medidas fisiológicas, biomecânicas, psicológicas, ambientais e da percepção do trabalhador. Muitas vezes teremos de dividir a actividade em tarefas e determinar nestas as dimensões que envolvem esforço muscular e físico, posturas, duração de tempo de trabalho e de pausa. Com isso poderemos eliminar ou alterar algumas tarefas que poderão ser difíceis para determinado doente. As modificações no local de trabalho podem efectuar-se através de ajudas mecânicas, centrando estas alterações no indivíduo e não na tarefa ou na profissão. A intervenção, para ser completa, deverá ser efectuada *in loco* com o médico, após visita do posto de trabalho e do seu estudo.

O trabalho, para além do papel monetário, tem um papel social e de integração. Sabe-se que na AR tem um papel terapêutico benéfico. Ao manter o trabalho teremos menos dor e menos depressão. O trabalho com a sua actividade física apresenta benefícios económicos e psicológicos e tem um impacto positivo na saúde.¹⁵

A perda de produtividade pode ser definida de diversas formas: incapacidade laboral, dias de incapacidade laboral, perda de trabalho, limitação laboral e instabilidade laboral.

A incapacidade laboral foi definida como «se teve que deixar o emprego ou foi obrigado a abdicar do trabalho ou se foi forçado a reduzir o horário de trabalho».¹⁶

A instabilidade laboral é um estado anterior à incapacidade laboral onde a intervenção tem maior possibilidade de resultar. É «um estado em que as consequências do emparelhamento entre as capacidades funcionais individuais e as exigências do posto de trabalho podem ameaçar, se não resolvidas, esse mesmo posto de trabalho».

A instabilidade laboral é um estado reversível e transitório podendo ser avaliado entre outras por uma escala a *Work Instability Scale* que nos poderá definir, através dos seus 23 itens, o risco de instabilidade laboral em baixo, médio ou alto, podendo servir quer de rastreio quer de avaliação de intervenções ao longo do tempo.⁶

A maior perda de produtividade resulta de trabalhadores que embora empregados não conseguem, pela sua doença, manter a mesma capacidade laboral.

Um dos instrumentos mais utilizados é o *Work Limitations Questionnaire*. É um dos poucos que se foca na presença efectiva e não no absentismo perguntando pela proporção de tempo de trabalho com limitações, tendo diversas dimensões que

incluem capacidade física, exigências cognitivas, gestão do tempo e níveis globais de produtividade.^{17,18}

A utilização de escalas para identificar os indivíduos em risco vem limitar a menor percepção que os reumatologistas têm sobre as dificuldades laborais complementando as baixas por doença como indicador de incapacidade.

Factores de risco de incapacidade laboral nas DR

Factores relacionados com o trabalho como a carga física, a autonomia no trabalho e o controlo sobre o ritmo e as actividades laborais são encontrados na literatura como predisponentes de incapacidade laboral. Outros factores como a gravidade da doença, a idade mais avançada e o nível educacional são igualmente preditores dessa mesma incapacidade.¹⁹

Sabemos que as doenças reumáticas inflamatórias afectam muitas vezes as pequenas articulações das mãos afectando a sua função. Assim, é fácil de entender que o impacto laboral pode ser muito profundo, não de forma limitada no tempo mas por vezes durando muitos anos.

Pequenas situações como o acesso ao local de trabalho, os transportes, estacionamento e uma maior flexibilidade do tempo podem influenciar de forma importante a integração de um trabalhador com uma doença reumática.

Existem diversos factores associados à incapacidade laboral: idade, pior valor do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), baixo nível educacional. Outros factores com menor relação são as características do trabalho, quer específicas quer ambientais, e a especialização pessoal.

Os custos associados à incapacidade laboral nas DR são evidentes com menor rendimento em todas as formas de artrite.⁶

Com a presença de DR os trabalhadores podem experimentar dificuldades em cumprir as exigências físicas do trabalho (32,5%), as exigências psicológicas do trabalho (31%), ou as exigências ambientais do trabalho (17%).

Os doentes com DR sentem como barreiras para o trabalho a actividade física, as condições do trabalho e algum tipo de tarefas, 38% dos doentes precisa de pelo menos uma alteração no posto de trabalho. As dificuldades de um doente reumático não se ficam pelas barreiras laborais. A fadiga, a

utilização do teclado, a escrita, a exigência física, ter de estar com boa disposição, horas extraordinárias, viagens de negócios, a necessidade de pontualidade, não poder escolher as pausas e aspectos do ambiente do trabalho foram razões apontadas como limitativas de um bom desempenho laboral.

Entre doentes e os médicos que os seguem nem sempre há concordância de pontos de vista. Para ambos, num estudo, o doente, o ambiente e a tarefa são importantes mas para o doente o mais importante é o empenho do empregador para o apoio de pessoas com doenças crónicas. Em contraste, para os médicos a formação dos profissionais de saúde que seguem estes doentes é o mais relevante, o que reflecte o enfoque na própria actividade profissional e naquilo que se tem de oferecer ao doente. Os profissionais de saúde tendem a subestimar o impacto de factores psicológicos e da organização do trabalho, mas apresentam soluções mais amplas e em colaborações com outros profissionais de saúde.²⁰

Um dos pontos mais importantes quando se fala em doenças reumáticas é a acessibilidade e os recursos económicos dos doentes. Os indivíduos com menos recursos e nível educacional mais baixo têm maior restrição da sua actividade, maior mudança de estatuto laboral e maior taxa de incapacidade em comparação com aqueles que têm um maior rendimento. Para além disso, os mais pobres e menos educados, têm mais frequentemente artropatias quando comparados a outros com maiores recursos. As doenças reumáticas são mais frequentes na população com menos recursos e estes doentes sentem as doenças com um maior impacto que os doentes que têm maiores recursos económicos e educacionais. Tal associação pode basear-se no tipo de trabalho que esses doentes com menos recursos desenvolvem. Num doente com uma poliartrite, a profissão pode desempenhar uma influência muito mais abrangente que o simples papel de providenciar um meio de subsistência ou permitir um acesso a serviços de saúde.

Um trabalho com poucas regalias (económicas e sociais), com maior solicitação das articulações, com maior carga física, é um trabalho de alto risco para o aparecimento e agravamento das DR. Um trabalho repetitivo, com cargas extremas, por vezes em condições de risco, mas igualmente a posição sentada prolongada, o andar grandes distâncias, o mover ou levantar objectos pesados são factores de risco de patologia da coluna mas igual-

mente de osteoartrose da anca e joelhos.

Contudo os trabalhadores com menor rendimento e formação académica têm menos capacidade para recorrer a consultas de especialidade e a cirurgias mas igualmente em entender a globalidade do impacto da doença a curto e longo prazo.

Para além disso a restrição do acesso generalizado a consultas de especialidade de reumatologia, substituídas muitas vezes por outras com muito menor grau de diferenciação e igualmente a dificuldade de acesso a novas terapêuticas mais caras mas com muito boa resposta em termos de progressão da doença fazem dos doentes reumáticos em geral, e nos Portugueses em especial, doentes excluídos em termos médicos. O desenvolvimento técnico e científico existente só se encontra disponível para alguns com claras assimetrias de acesso aos cuidados médicos exigíveis. Essa assimetria ilegal e anticonstitucional vai penalizar aqueles que por falta de recursos não conseguem por si só receber o tratamento necessário. O aumento do número de especialistas e uma boa referenciação entre os cuidados primários e a reumatologia poderá limitar essas desigualdades.

Uma sociedade justa deve mobilizar-se para dar a mesma oportunidade aos seus cidadãos, e existe uma obrigatoriedade moral na prevenção de doenças, no seu tratamento e na limitação das incapacidades daí decorrentes, pois é através da preservação da normal função do indivíduo que poderemos conceder a mesma oportunidade para todos.

As pessoas que são privadas de cuidados de saúde adequados são privadas da sua cidadania plena. Só um serviço de saúde funcionante a todos os níveis poderá permitir às pessoas atingir as suas oportunidades de vida, quaisquer que estas possam ser. O atraso do diagnóstico duma doença reumática, a não utilização de todas as terapêuticas disponíveis e o não seguimento por um reumatologista pode ter um efeito nefasto a curto e médio prazo quer no potencial laboral quer na capacidade de integração social.^{8,9}

Programas e estratégias para redução da incapacidade laboral

Existem diversas estratégias empregues na redução da incapacidade laboral associada às DR. Todas elas defendem que a intervenção deve ser ajustada ao trabalhador em questão e deve ser o mais

precoce possível por forma a poder aumentar a taxa de recuperação de trabalhadores para o mercado de trabalho.

Uma das novas estratégias mais utilizadas e com melhores resultados é a reabilitação vocacional. Esta representa um conjunto de actividades que tentam proporcionar aos doentes melhores recursos para lidar com um ambiente laboral hostil.

A existência de consultas de reabilitação vocacional funciona noutros países em estreita ligação com o médico do trabalho. O médico do trabalho referencia para essas consultas o trabalhador que ele determina estar em risco.²⁰

Alguns destes programas, desenhados para limitar a incapacidade laboral nas doenças reumáticas, permitiram taxas de sucesso de reingresso no posto de trabalho que variaram entre 52% e 69%.

Estes programas são na sua maioria multidisciplinares e têm como objectivo tentar prolongar a empregabilidade o mais plena possível de doentes crónicos, nomeadamente dos doentes reumáticos. O sucesso deste tipo de abordagem depende da identificação dos trabalhadores em risco elevado, sendo que a melhor opção será intervir na população empregada ao invés daqueles que já perderam o seu emprego.¹⁹

A adaptação do posto de trabalho é essencial para garantir que os doentes com AR continuem a trabalhar. Sabemos que a 10 anos a maior parte dos trabalhadores teve de fazer alterações quer no horário quer na tarefa. A reabilitação vocacional deverá ser instituída o mais rapidamente possível para se poder melhorar o prognóstico da capacidade funcional e a capacidade para o trabalho.

O controlo sobre o ritmo de trabalho é um dos elementos mais importante para a manutenção do posto de trabalho. O equilíbrio da associação entre as exigências da tarefa laboral e a capacidade física do trabalhador deve também ser atingido. Questões práticas como presença de escadas no local de trabalho, tempo de início de trabalho de manhã, dificuldades de acesso aos transportes públicos e fadiga laboral são igualmente importantes e muitas vezes são barreiras de reintegração laboral. No caso da AR, a força de preensão é igualmente um ponto importante a considerar devido às limitações que podem decorrer da evolução da doença.^{15,21}

As intervenções deverão assentar em reduzir a carga física no trabalho e tentar reduzir a incapacidade funcional. A redução da carga pode ser obti-

da através de intervenções no local de trabalho ou trocando por profissões ou tarefas menos intensas fisicamente.

O sucesso depende da empregabilidade, da existência de empregos disponíveis e estratégias de reeducação laboral. Para reduzir a incapacidade funcional teremos de tratar de forma mais eficaz a doença desde o início da mesma.²² Mas nenhum programa pode ter sucesso sem uma boa interligação entre o Médico do Trabalho, o Médico de Família, o Reumatologista e igualmente de outros técnicos que poderão ser solicitados a colaborar na resolução do problema: fisiatras, ergonomistas, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, psicólogos, entre outros.⁶

As alterações laborais definidas como intervenções no posto de trabalho para melhor adaptar o posto de trabalho às capacidades de determinado trabalhador parecem ter algum efeito positivo na retenção do posto de trabalho mas a literatura não é concordante. Se forem realizadas alterações ergonómicas no posto de trabalho de forma precoce poderemos ter uma melhor resposta na diminuição da incapacidade laboral.

A estratégia mais eficaz quando se pretende recolocar um trabalhador parece ser uma intervenção mais precoce intervindo na prevenção da incapacidade laboral permanente. Estudos apontam para resultados de sucesso entre os 15% e 69%, embora saibamos que tais serviços, (inexistentes em Portugal), não são muito procurados por doentes com artrite crónica, mesmo estando disponíveis.

As estratégias de investigação esbarram com a dificuldade de medir de forma eficaz outros parâmetros para além da incapacidade laboral, como a diminuição da produtividade ou outros objectivos relevantes como a satisfação laboral, o avanço na carreira e a qualidade de vida enquanto se trabalha. Uma das opções é a utilização de escalas desenvolvidas para capacidade/incapacidade como o *Work Limitation Questionnaire*.

Um ponto importante é que trabalho não é só o desempenho laboral. Associa-se também ao trabalho não pago realizado em casa nas tarefas domésticas ou em actividades de voluntariado, trabalho comunitário ou no estudo.¹³

As intervenções no campo da reabilitação laboral deverão ser feitas o mais precocemente possível para terem um maior sucesso, limitando as baixas prolongadas e as reformas por invalidez. Por outro lado a referenciação precoce e a intervenção com DMARDs apropriados de forma mais agressi-

va reduziu os dias de incapacidade laboral num trabalho com a redução de 32,2 para 12,4 dias/ano. A supressão da actividade da doença relaciona-se com uma melhor capacidade laboral e deste modo com menores custos indirectos.²¹

A reabilitação vocacional deve acompanhar esta intervenção agressiva na redução da actividade da doença. O médico deve ir para além da doença e entender o doente como um trabalhador. Alguns autores mostraram que mesmo os especialistas em reumatologia falham em perguntar ao doente questões sobre a parte laboral ou falham em incluir tais dados na decisão terapêutica ou de seguimento.²³ Contudo, após saberem os resultados duma avaliação vocacional alteram a terapêutica em 15% dos casos.

A reabilitação vocacional tem de fazer parte da gestão da doença. Deveria incluir avaliação do trabalhador doente, reabilitação, avaliação do posto de trabalho com a ergonomia deste e possivelmente incluir também treino de tarefas e aconselhamento laboral. A manutenção do posto de trabalho é mais fácil que a troca, pois mesmo com limitações as suas capacidades e formação são conhecidas e apreciadas ao invés duma situação nova em que em igualdade de circunstâncias os trabalhadores com doença ou limitação dificilmente conseguirão o emprego. A segunda melhor opção para além da manutenção do posto original com adaptações será a recolocação noutra posto de trabalho na mesma empresa.

A ligação entre especialistas que seguem o doente é fundamental e desta forma o médico do trabalho terá um papel fulcral na gestão destes casos.

Os estudos apontam para uma taxa de sucesso importante destes programas de reabilitação laboral com 15% a 69% dos doentes a voltarem ao trabalho, muitas das vezes com a incapacidade laboral a ser atrasada no tempo. Em termos de avaliação alguns trabalhos apontam para uma menor dor e uma melhor capacidade psicológica nestes doentes que fizeram este tipo de reabilitação.⁶

Uma das abordagens mais inovadoras nesta reabilitação é o chamado «*empowerment*» ou capacitação no qual, ao invés duma situação passiva, é dado ao trabalhador o papel principal na sua recuperação. O objectivo é combinar um conjunto de conhecimentos, tarefas especializadas e auto-conhecimento tendo em conta valores e necessidades do trabalhador e entendidas por ele como objectivos essenciais para a sua recuperação. Este tipo de reabilitação foi conceptualizado para incluir com-

ponentes do próprio indivíduo como o auto-controlo ou auto-eficácia, factores relacionais como um reconhecimento crítico dos recursos necessários, do conhecimento e atributos para a gestão destes recursos. Para além disso um componente comportamental necessita de ser orientado através dum comportamento participativo e de mecanismos de gestão do impacto destas situações.

Os programas de intervenção têm como objectivos:

- Aumentar o conhecimento (acerca da doença e suas consequências, direitos legais e adaptações no trabalho);
- Ter uma clara noção dos problemas relacionados com o trabalho e as barreiras laborais;
- Aumentar a sensação de controlo (controlo geral, auto-eficácia percebida na obtenção das modificações do posto de trabalho);
- Desenvolver atributos (atributos de gestão do impacto, e competências sociais);
- Aumentar as actividades centradas na adaptação do e ao posto de trabalho.

A equipa de reabilitação vocacional integra um conjunto alargado de especialistas não médicos: psicólogo, especialista em trabalho, conselheiro de reabilitação, enfermeira ocupacional, assistente social.

Mas mesmo em países onde este tipo de intervenção está disponível, os doentes reumáticos não procuram tais estratégias de reorientação laboral.^{20,24}

Para apoiar os doentes com DR e que tenham problemas laborais é importante os médicos terem atenção ao *status* laboral do doente, quais as dificuldades que o doente sente inerentes a esse trabalho e também tentar saber o que ele acha que é necessário para resolver a situação.

A idade, o baixo nível educacional, a baixa capacidade funcional e o trabalho a tempo inteiro parecem estar relacionados com a incapacidade laboral.²⁰

As intervenções multidisciplinares devem ser centradas no doente, ou seja, mesmo doentes com a mesma doença irão experimentar dificuldades muito diferentes relacionadas com diferenças pessoais, atitudes, capacidade, exigência do trabalho bem como devido às diversas características organizacionais das empresas. Os objectivos da reabilitação vocacional devem ser determinados em primeiro lugar pelo doente.²⁰

Nos doentes com AR um tema recorrente é a necessidade de apoio por parte da entidade patronal

entendendo a doença, ter condições laborais adequadas e ter um apoio concreto de colegas e de profissionais de saúde. Contrariamente, os profissionais de saúde sentem necessidade de maior informação, a capacitação dos trabalhadores para lidarem e se empenharem no trabalho e só depois alguns dos temas sentidos pelos trabalhadores com artrite. Assim, os profissionais de saúde centram-se no trabalhador, na sua capacitação e empenho e os trabalhadores na necessidade de apoio no local de trabalho.

Os trabalhos demonstram que as características sociais do trabalho incluindo o controlo sobre o ritmo e apoio de colegas e supervisores em vez de compromisso ao trabalho são preditores de desemprego. Tal diz-nos que os trabalhadores estão mais certos na avaliação dos factores de risco para o desemprego.¹⁷

Na espondilite anquilosante, tal como noutras doenças reumáticas sistémicas inflamatórias, a rigidez matinal é um assunto importante e a colaboração do empregador pode ter de ser solicitada para além de um controlo apertado da doença. Em termos laborais os doentes com EA poderão ter dificuldades acrescidas em situações que impliquem a manutenção da mesma posição pela limitação progressiva dos movimentos mas igualmente dificuldades acrescidas pela fadiga e dor. Uma das intervenções mais importantes na espondilite anquilosante será ajustar a carga laboral e nesta o ritmo de trabalho às capacidades destes doentes. Temos de ter em conta que a incapacidade laboral e os dias de incapacidade laboral são de causa multifactorial e, por certo, existem causas fora do trabalho que influenciam directamente o resultado final de qualquer intervenção.⁶

Na fibromialgia nas recomendações para reduzir a incapacidade, o doente deverá ser incitado a voltar ao trabalho o mais rapidamente possível e, caso seja difícil, deverão ser propostos programas de reforço das capacidades físicas e laborais. Todas essas estratégias podem ajudar, mas os resultados parecem modestos. Nem sempre as solicitações no caso da fibromialgia podem ser respondidas de forma clara pelo médico à entidade patronal por desconhecimento das condições de trabalho e a simples descrição de incapacidade demasiado simplista para uma doença em que a componente psicológica e de descondicionamento muscular são fundamentais. Se o médico se sente incapaz de aceitar a dor crónica como um ponto assumido ou tem reservas ao conceito de fibromialgia em si, não

deverá avaliar estes doentes sobre a sua incapacidade seja esta laboral ou outra. Outros técnicos deveriam ser chamados a dar o seu contributo à avaliação desta doença, terapeutas ocupacionais, conselheiros vocacionais, médico do trabalho, psicólogos entre outros.^{25, 26}

Reforma e Relatórios

A questão do doente «Qual é a minha doença?» é muito mais que uma simples curiosidade. Ela corresponde a várias questões sendo a principal «O que vai ser de mim?» «Que vida, que trabalho vou ter?». A chave é o prognóstico e tentar responder a esta questão é em grande parte um desafio mas igualmente uma obrigação.

A descrição de incapacidade é quase sempre impossível de forma correcta e por vezes livre de enviesamento. Quando é pedido um relatório para incapacidade ou reforma, o médico frequentemente adopta uma posição ou de advogado do doente ou, admitindo uma total isenção, sabe que tal descrição irá impedir o doente de obter o que pretende. A opção de neutralidade dá a mesma importância ao importante e ao acessório.

Este tipo de opções são ainda mais importantes no que diz respeito a doenças crónicas, especialmente se estas cursam apenas com dor crónica. O médico pode na sua avaliação apoiar ou não as pretensões do doente, pois alguns dos itens de avaliação dum incapacidade podem ter um grau importante de subjectividade. A dor, o sofrimento, a incapacidade, as limitações articulares são todas elas objectiváveis com um grau de variabilidade muito importante.

Cada vez mais o papel do médico tem sido distorcido no campo da incapacidade. Noutros países o controlo por parte das seguradoras de benefícios de incapacidade e reforma trazem importantes pontos para reflexão, antecipando porventura o que se irá passar em Portugal.

A ficha clínica pessoal do doente e do médico terá um maior acesso por outros médicos, por exemplo, pela informatização, mas porventura por seguradoras ou entidades reguladoras, por via legal por pré-autorização do doente, pelo que tudo o que se escreve pode ser retirado de contexto e ser lesivo para o doente e para a boa prática clínica. Ou seja, escrever «o doente está melhor» pode representar que lida melhor com a incapacidade ou com o seu sofrimento e pode ser entendido como sem

limitações ou cura.

O cuidado ao nosso doente é a nossa principal responsabilidade. Assim, numa avaliação de incapacidade, o médico deverá reportar todos os dados relevantes de forma ágil e não julgar.

Estes são os dados que devem constar num relatório para determinação de incapacidade ou reforma:

- Todos os achados físicos (e as limitações), radiológicos e laboratoriais;
- Estado psicológico;
- Resposta à terapêutica;
- Evidência de limitações marcadas nas actividades de vida diária, na capacidade laboral, funcionamento físico e psicológico, relações familiares e sociais.²⁷

Conclusões

A incapacidade laboral associada às DR é responsável pela maior parte dos custos associados a estas doenças, embora com o uso das terapêuticas biológicas tal possa implicar que os custos directos com a medicação possam vir a aumentar. Contudo, o uso destas medicações tem vindo a implicar um maior estudo da incapacidade laboral e dos ganhos de saúde directos e indirectos que possam provar que tais fármacos são custo-efectivos.¹⁷

Em Portugal, a falta de visão dos empresários associada à legislação não adaptada às dificuldades inerentes a algumas condições crónicas fazem com que a reintegração laboral seja muito difícil ou quase impossível. As intervenções na adaptação do posto de trabalho são entendidas quase sempre como custos e a precariedade do vínculo laboral implica a substituição do trabalhador em vez da reabilitação do mesmo.

Tal assenta numa baixa especialização e formação dos trabalhadores que assim são mais facilmente dispensáveis. O médico do trabalho, que deve assumir este tipo de problemas, é muitas vezes contratado pela empresa com contrato renovável sendo a sua posição débil na defesa das condições de trabalho. E mesmo com uma boa formação na área e uma boa colaboração com outros especialistas não consegue implementar uma política consistente de apoio aos trabalhadores em risco pois para a maior parte das empresas a reorientação vocacional do trabalhador tendo custos não é opção.

Por outro lado, o trabalhador crendo no paradig-

ma do estado social, arroga-se no direito de exigir benefícios sociais, independentemente das limitações, gravidade da doença ou na possibilidade real ou não de reintegração no mercado de trabalho. É neste triângulo disfuncional estado-empregador-trabalhador que os médicos e os doentes se movem, procurando soluções para casos de exclusão laboral, muitas vezes aceitando como única solução a reforma quando esta é apenas a última opção.

O futuro será ainda mais preocupante. O aumento progressivo da idade da reforma, um tecido empresarial pobre e descaracterizado, limitações de formação e uma mentalidade que dificilmente se afastará da do estado previdência, levarão ainda a mais problemas sociais. Para mais, o envelhecimento populacional com aumento dos recursos para os problemas dos idosos e a não existência de uma real assistência aos doentes reumáticos (a falta de reumatologistas)²⁸ irão condicionar uma maior pressão no sistema de segurança social e de saúde.

As soluções são escassas mas necessárias. A alteração a nível legislativo promovendo o trabalho em pessoas com incapacidades, a valorização do trabalho sénior, a criação de trabalho em *part-time*, a articulação de diversos serviços e entidades por forma a identificar os trabalhadores em risco devido a limitações e incapacidades e a sua reabilitação valorizando o papel das empresas que o façam e penalizando de forma exemplar aquelas que o evitam fazer.

O lema para pessoas com limitações por doenças músculo-esqueléticas relacionadas ou não com o trabalho será a implementação de 4 R's: Reintroduzir, Recolocar, Reabilitar, Recondicionar para nunca se chegar antecipadamente ao quinto – Reformar.

Correspondência para

Luís Cunha Miranda
Instituto Português de Reumatologia
Rua da Beneficência N° 7 r/c
1050-034 Lisboa
E-mail:lcunhamiranda@hotmail.com

Referências

1. Backman CL, Kennedy SM, Chalmers A, Singer J. Participation in paid and unpaid work by adults with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:47-56
2. March L, Lapsley H. What are the costs to society and the potential benefits from the effective management of early rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:171-185
3. Woolf A. What healthcare services do people with musculoskeletal conditions need? The role of rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2007;66:281-282
4. Smolen J. Combating the burden of musculoskeletal conditions. *Ann Rheum Dis* 2004;63:329
5. Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646-656
6. Gobelet C, Luthi F, Al-Khodairy AT, Chamberlain MA. Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disabil Rehabil* 2007;29:1331-1339
7. Lydell M, Baigi A, Marklund B, Mansson J. Predictive factors for work capacity in patients with musculoskeletal disorders. *J Rehabil Med* 2005;37:281-285
8. Lubeck DP. The costs of musculoskeletal disease: health needs assessment and health economics. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:529-539
9. Mackenzie CR, Miller FG, Fins JJ. Justice and health care in the rheumatic diseases. *HSS J* 2005;1:58-63
10. Bergman S. Public health perspective-how to improve the musculoskeletal health of the population. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:191-204
11. Loza E, Abasolo L, Jover JA, Carmona L. Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life. *J Rheumatol* 2008;35:159-165
12. Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis* 1998;57:649-655
13. Lacaille D. Arthritis and employment research: where are we? Where do we need to go? *J Rheumatol Suppl* 2005;72:42-45
14. Holm MB, Rogers JC, Kwok CK. Predictors of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998;11:346-355
15. Shanahan EM, Smith MD. Rheumatoid arthritis, disability and the workplace. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:675-688
16. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93:551-556
17. Yelin E. Work disability in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:91-96
18. Beaton DE, Kennedy CA. Beyond return to work: testing a measure of at-work disability in workers with musculoskeletal pain. *Qual Life Res* 2005;14:1869-1879
19. de Buck PD, Schoones JW, Allaire SH, Vliet Vlieland TP. Vocational rehabilitation in patients with chronic rheumatic diseases: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:196-203
20. Vrekamp I, Haafkens JA, Detaille SI, Tak PP, van Dijk FJ. Preventing work disability among employees with rheumatoid arthritis: what medical professionals can learn from the patients' perspective. *Arthritis Rheum* 2005;53:965-972

21. Geuskens GA, Burdorf A, Hazes JM. Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles-- a literature review. *J Rheumatol* 2007;34:1248-1260
22. de Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, Dijkmans BA, Lankhorst GJ, Frings-Dresen MH. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1362-1367
23. Gilworth G, Haigh R, Tennant A, Chamberlain MA, Harvey AR. Do rheumatologists recognize their patients' work-related problems? *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1206-1210
24. Varekamp I, Verbeek JH, van Dijk FJ. How can we help employees with chronic diseases to stay at work? A review of interventions aimed at job retention and based on an empowerment perspective. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:87-97
25. White KP, Harth M, Teasell RW. Work disability evaluation and the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:371-381
26. Wolfe F, Potter J. Fibromyalgia and work disability: Is Fibromyalgia a disabling disorder? *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:369-391
27. Ehrlich GE, Wolfe F. On the difficulties of disability and its determination. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:613-621
28. Cunha-Miranda L. A realidade da Reumatologia Portuguesa em 2009: Uma Janela até 2019. *Acta Reumatol Port* 2009;34:337-347

II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários

**Algarve, Portugal
24 a 26 de Setembro de 2009**

10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

**Brest, França
1 a 3 de Outubro de 2009**

A EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO SÓCIO-ECONÓMICO DAS FRACTURAS DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR UMA REFLEXÃO SOBRE O PADRÃO ACTUAL DE TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE GRAVE

Jaime C. Branco,* Paulo Felicíssimo,** Jacinto Monteiro***

Resumo

As fracturas da extremidade proximal do fémur (FEFP) provocadas por trauma ligeiro de baixa energia são uma das consequências mais graves da osteoporose (OP). É estimado que após um ano da FEFP, 10 a 20% dos doentes acabam por falecer, 50% apresentam perda funcional e/ou motora e somente 30% dos doentes obtêm recuperação funcional para os níveis anteriores à fractura, pelo que o seu impacto médico e socioeconómico é imenso e não se restringe ao evento em si, mas sobretudo às suas consequências. Esta revisão tem como objectivos rever os dados epidemiológicos disponíveis sobre as FEFP e rever a situação actual do nosso país relativamente ao padrão de tratamento farmacológico destes doentes. Em Portugal ocorrem anualmente mais de 9.500 FEFP, um número que tem vindo a aumentar e que é acompanhado do aumento das taxas de refractura e de mortalidade. Apesar da imensa vulnerabilidade dos doentes que sofreram uma FEFP e da sua contínua perda de massa óssea, somente 4,5% a 14,4% destes doentes recebe medicação para a OP. Esta lacuna terapêutica constitui um problema de saúde pública que não deverá ser ignorado e que tenderá a agravar-se com o envelhecimento da nossa população. De acordo com as normas de orientação clínica, são várias as opções farmacoterapêuticas para estabilizar as perdas de massa óssea destes doentes,

existindo mesmo um fármaco, o ácido zoledrónico, que demonstrou uma redução efectiva das re-fracturas clínicas e da mortalidade após uma FEFP. Pode, assim, esperar-se que o aumento do número de doentes com FEFP devidamente tratados para a OP se traduza num benefício significativo em resultados de saúde e redução de encargos públicos. Esta revisão sistemática demonstra que o cenário actual é dramático, tanto do ponto de vista clínico como epidemiológico, representando um problema de saúde pública que está longe de ser controlado e que deverá constituir uma preocupação comum a todos os profissionais e sectores de saúde que lidam com estas fracturas osteoporóticas.

Palavras-chave: Fracturas da Extremidade Proximal do Fémur; Excesso de Mortalidade; Fracturas de Fragilidade; Fracturas Provocadas por Trauma Ligeiro de Baixa Energia; Revisão Sistemática.

Abstract

Hip fractures (HF) following low-impact trauma are the most visible and dramatic consequences of osteoporosis (OP). It is estimated that within one year after HF, 10 to 20% of the patients die, 50% become disabled and only 30% fully recover their previous functional levels. Therefore, its medical, societal and economic impact is huge and it is not fully delivered by the event itself, but rather by its consequences. This systematic review aims to collect available epidemiology data about HF and to revise the national data regarding the current OP treatment of patients after HF. In Portugal, over 9500 HF occur every year and have been growing along with due associated refracture and mortality rates. Despite the high vulnerability of patients and their continuous loss of bone mineral density, only 4.5 to 14.4% of them receive any OP medication. This lack

*CEDOC, Serviço de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, FCM, Universidade Nova de Lisboa, 1099-085, Lisboa; Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (Hospital Egas Moniz), Lisboa, Portugal

**Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, 1099-085, Lisboa; Serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

***Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE (Hospital Santa Maria), Lisboa, Portugal

of treatment represents a public health issue which is rising along with the ageing of populations and thus should not be disregarded.

According to the clinical guidelines there are several pharmacological options available to stabilize bone mineral losses. This includes zoledronic acid which is associated with a significant reduction in the rate of new clinical fractures and improved survival after HF. Therefore, it is expected that by increasing the number of patients treated for OP after suffering a HF will translate in a significant benefit in terms of health outcomes and due public expenditure. This article illustrates how negative the current scenario is, not only from a clinical perspective, but also from an epidemiological one. This represents an unrestrained public health problem which should concern all health professionals and sectors related with OP fractures.

Keywords: Hip Fracture; Osteoporosis; Excess Mortality; Fragility-related Fracture; Low-impact Trauma Fractures; Systematic Review.

Introdução

As fracturas da extremidade proximal do fémur (FEPF) provocadas por trauma ligeiro de baixa energia são uma das principais consequências da osteoporose (OP) e aquelas que têm maior impacto clínico e sócio-económico na sociedade. Estão associadas a elevada morbidade e mortalidade, representando por isso, um importante problema de saúde pública que não deve ser ignorado.

A OP é uma doença esquelética sistémica que afecta predominantemente as mulheres após a menopausa e se caracteriza pela redução da densidade mineral óssea (DMO) e degradação da microarquitetura do tecido ósseo que causam um aumento da fragilidade do osso e da susceptibilidade para as fracturas.¹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as FEPF resultam em dor crónica, perda de mobilidade e capacidade funcional, e aumento de mortalidade. Todos os doentes com este tipo de fractura requerem internamento hospitalar mais ou menos prolongado e praticamente todos são submetidos a intervenção cirúrgica. É estimado que, após um ano da FEPE, 10 a 20% destes doentes acabam por falecer, 50% apresentam algum tipo de perda funcional e/ou motora e somente 30% dos doentes obtêm recuperação funcional para os

níveis anteriores à fractura. A maioria requer cuidados assistenciais de longo prazo.^{2,3}

As FEPF tendem em aumentar, estando intimamente relacionadas com a perda de DMO nos doentes com OP,⁴ patologia que globalmente também tem vindo a crescer. Neste contexto, a incidência mundial de FEPF osteoporóticas duplicou nos últimos 25 anos,⁵ resultado sobretudo do aumento global da esperança média de vida das populações. Porém, agravando este cenário já de si negativo, a incidência das FEPF parece aumentar a uma taxa que excede o crescimento da população posmenopáusia e idosa,^{6,7} emergindo progressivamente como uma «epidemia» ortopédica e um problema grave de saúde pública.³

Objectivos

As FEPE, pelos enormes custos clínicos e sócio-económicos associados, são, sem dúvida, as fracturas decorrentes da OP, médica e epidemiologicamente, mais importantes. Este trabalho pretende rever os dados nacionais e internacionais disponíveis sobre a epidemiologia e o impacto das FEPF na saúde pública, na perspectiva essencialmente clínica (i.e. morbidade e mortalidade) e sócio-económica (i.e. recursos económicos e humanos). Pretende-se adicionalmente rever a situação actual do nosso país no que diz respeito ao padrão de tratamento farmacológico dos doentes com OP grave. Serão ainda apresentados os desafios que actualmente os profissionais de saúde enfrentam nesta importante área da saúde pública.

Epidemiologia das FEPF

Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento gradual da população, é esperado que as complicações associadas à OP se acentuem. De facto, tem vindo a ser reportado, em diversos países, um aumento consistente na ocorrência de fracturas atribuídas à OP.

No caso concreto das FEPE, Johnell e Kanis estimaram, no ano de 2000, uma incidência mundial de 1,6 milhões destas fracturas em doentes osteoporóticos com mais de 50 anos e é estimado que esta incidência venha a aumentar para 2,6 milhões em 2025 e 4,5 milhões em 2050.^{8,9} Outros autores esperam um aumento ainda maior, estimando 6,26 milhões de FEPF em 2050.¹⁰

Segundo a Direcção-Geral da Saúde (DGS), em 2006, ocorreram em Portugal 9523 FEPE.¹¹ A distribuição geográfica da incidência deste tipo de fracturas é porém muito variável. Pina et al., calcularam em 2007 as taxas de incidência anuais de FEPE por região, obtendo valores compreendidos entre 154,4 (IC a 95%: 153,6-155,3) e 572,2 (IC a 95%: 569,5-575,0) nas mulheres e entre 77,3 (IC a 95%: 76,64-78,05) e 231,5 (IC a 95%: 229,9-233,0) nos homens por cada 100 mil habitantes (Figura 1).¹²

Num estudo retrospectivo respeitante ao ano de 2003, as FEPE de baixo impacto registadas num Hospital Central de Lisboa ocorreram em 78,7% dos casos em mulheres e 21,3% em homens e com uma idade média global de 77,4 anos.¹³

A percentagem da população portuguesa com mais de 50 anos representa cerca de 30% do total, e, de acordo com o INE, as projecções para 2050 mostram que o número de pessoas idosas por cada 100 pessoas jovens, vai sofrer um aumento em todas as regiões do país, passando dos valores de 61 a 173 atingidos no ano de 2000 (mínimo presente nos Açores e o máximo no Alentejo) para valores de 209 a 380 no ano de 2050 (mínimo presente em Lisboa e Vale do Tejo e o máximo no Alentejo).^{10,15} Esta alteração demográfica, aliada a alterações dos hábitos alimentares e da prática de exercício físico, poderá levar ao agravamento do problema da

osteoporose e consequentemente ao aumento das FEPE.¹⁶

De facto, alguns estudos epidemiológicos nacionais demonstraram que o contínuo aumento da incidência das FEPE em Portugal é percentualmente superior ao aumento do envelhecimento da população, o que deixa supor a existência de outros factores condicionantes, como por exemplo um maior sedentarismo, o aumento da estatura e diminuição do IMC e o próprio aumento da prevalência da OP.¹⁰ Em concordância, estimou-se que em Portugal no ano de 1989 tenham ocorrido 5.600 FEPE, o que equivale a praticamente metade daquelas registadas pela DGS 17 anos depois, em 2006.¹⁷ Em 1994, a DGS declarou a ocorrência de 6.718 FEPE.¹⁸ O crescimento absoluto deste tipo de fracturas em Portugal é portanto bastante evidente.

Epidemiologia das Refracturas após primeira FEPE

Está bem estabelecido que praticamente todo o tipo de fracturas osteoporóticas causa um aumento no risco de fracturas subsequentes (refracturas). Por exemplo, qualquer doente que tenha sofrido uma FEPE por impacto ligeiro de baixa energia (fractura de fragilidade) aumenta significativamente o risco de sofrer novas fracturas em qualquer localização esquelética (RR: 9,97; IC a 95%: 1,38-71,98).¹⁹⁻²³

Este aumento no risco absoluto de fracturas subsequentes a uma FEPE inicial de baixo impacto é similar entre homens e mulheres, permanecendo aumentado durante, pelo menos, os 10 anos seguintes a essa primeira fractura de fragilidade.²⁰

Num Estudo de Coorte de base populacional prospectivo, realizado somente em mulheres com idade superior a 65 anos, estimou-se uma taxa de incidência de refracturas da extremidade proximal do fémur 4 vezes superior àquela calculada para a taxa de incidência das primeiras FEPE na mesma população.²²

Em outro estudo, Schroder et al. estimaram um risco de segunda FEPE, em pessoas com idade superior a 40 anos, nove vezes superior ao estimado para a primeira fractura do mesmo tipo nos homens e seis vezes nas mulheres. Estes autores estimaram ainda que o intervalo médio de tempo entre a primeira e a segunda FEPE era de 3,3 anos.²⁴

Em 2007, Berry et al. estimaram que, após uma

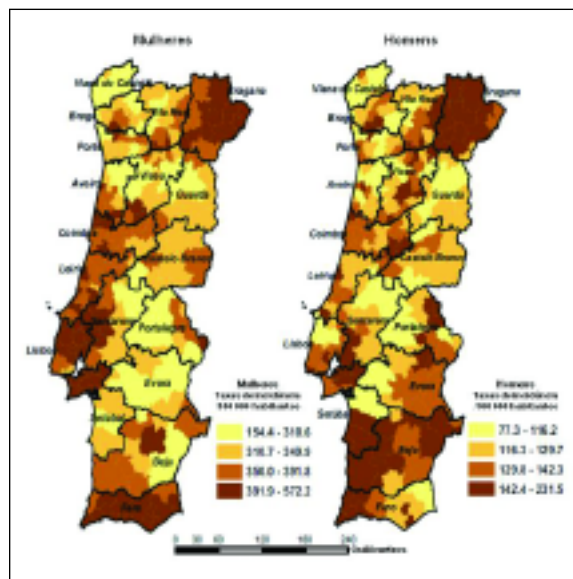


Figura 1. Distribuição geográfica nacional das taxas anuais médias de incidência das fracturas da extremidade proximal do fémur ajustadas à idade (adaptado com permissão da Springer).¹³

primeira FEPE, 2,5% dos doentes sofrem nova fractura do mesmo tipo em menos de um ano, e 8,2% em menos de 5 anos.¹⁹

Não existem estudos nacionais publicados e especificamente dedicados ao cálculo destas taxas de incidência, pelo que a DGS considera os dados obtidos nos estudos internacionais que estimam que 1% dos doentes com FEPE sofrem nova fractura desse tipo ao fim de 1 ano.²⁵⁻²⁷ No entanto, um estudo retrospectivo com 970 doentes, efectuado num Hospital Central de Lisboa, referente ao período compreendido entre os anos de 2004 e 2007, obteve uma incidência superior de refracturas. Com efeito, 2,8% dos doentes sofreram nova FEPE contra-lateral, tendo 70% ocorrido durante o primeiro ano após a primeira FEPE e 30% durante os 3 anos seguintes. O intervalo médio de tempo entre a primeira e a segunda FEPE foi de 13 meses.¹⁴ De salientar que nesta análise a incidência de nova FEPE é superior àquela considerada pela DGS.

Impacto clínico das FEPE comparativamente a outras doenças

A determinação apropriada da «carga da doença» (*burden of disease*), tal como recomendado pela OMS, baseia-se no cálculo dos Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (*DALYs - Disability Adjusted Life Years Lost*). Esta medida associa a mortalidade em termos de anos perdidos (*YLL - years of live lost*) por morte prematura com a morbilidade em termos de anos vividos com incapacidade (*YLD - years of live in disability*). Os *DALYs* são portanto uma medida comum de avaliação da «carga da doença» em termos de gravidade e duração da doença que permitem realizar comparações legítimas entre diferentes patologias.^{28,29}

Neste contexto, e utilizando esta definição da OMS, a «carga da doença» estimada para a OP revela-se superior àquela obtida para o cancro, independentemente da sua localização, excepto no caso do cancro do pulmão.^{5,9}

Especificamente, no caso concreto das FEPE, o valor obtido da «carga da doença», novamente calculado de acordo com as orientações da OMS através dos *DALYs*, é superior àquela obtida para diferentes doenças cujo impacto é comumente reconhecido pela sociedade, designadamente o can-

Tabela I. Valores de Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALYs) das mulheres que habitam países industrializados de acordo com a causa (adaptado de Murray e Lopez)²⁹

Causa	DALYs (000)	%
Todas as Causas	437.714	100
Doença coronária isquémica	3.407	7,8
Doença cerebrovascular	2.540	5,7
Cancro da mama	1.436	3,3
Diabetes mellitus	1.203	2,8
Cancro do pulmão	970	2,2
DPOC	953	2,2
Cancro do cólon e do recto	786	1,8
Artrite Reumatóide	762	1,7
Fractura da Extremidade Proximal do Fémur	591	1,4
Cirrose hepática	500	1,1
Cancro do estômago	403	0,9
Cancro dos ovários	377	0,9
Anemia	364	0,8
Doença de Parkinson	285	0,7
Cancro do colo do útero	191	0,4

cro do colo do útero e outras neoplasias (Tabela I).⁹

Nos países desenvolvidos (incluindo a Europa, os Estados Unidos da América, o Japão e a Austrália), as FEPE contribuem com 1,1% das mortes por todas as causas. Por esta razão, e considerando a incidência crescente e o nível de incapacidade atrás descritos, as FEPE representam uma das maiores preocupações actuais de saúde pública.⁹

Mortalidade causada por FEPE

Em 1990, Johnell e Kanis estimaram a ocorrência mundial de 750.000 mortes associadas às FEPE em pessoas com mais de 50 anos.⁹

Este tipo de fracturas confere um excesso de risco de 10% a 20% de mortalidade no primeiro ano seguinte ao evento^{5,30} e permanece elevado durante, pelo menos, 10 anos após a FEPE.^{20,31} Independentemente dos valores considerados e apesar da enorme variação de valores apresentados nos diversos estudos, desde 8,4% num estudo Sueco³² até 36% num estudo Norte-Americano,³³ este elevado risco de mortalidade é uma evidência comum em todos os estudos realizados nesta área.^{30,32-43}

A taxa de mortalidade cumulativa estimada para o período seguinte ao primeiro ano após a FEFP varia entre 5,9%⁴² e 50%,⁴⁴ conforme a população estudada. Giversen, por exemplo, estimou uma taxa de mortalidade para dois anos em 36%.³⁰

Nos estudos realizados em Portugal, que calcularam a mortalidade aos 3 e 6 meses após a alta hospitalar, os valores encontrados foram de 10,2% e 14,1% respectivamente.^{45,46}

Um estudo publicado em 2002, com registos de um hospital público da Região Autónoma dos Açores, obteve 21,7% de óbitos um ano após a FEFP.⁴⁷ Recentemente, um estudo realizado num hospital público da Região Oeste identificou 14,6% de óbitos no primeiro ano após a FEFP.⁴⁸

Os resultados publicados nos últimos anos sobre a tendência de crescimento da mortalidade causada por este tipo de fracturas são contraditórios. Pelo que, enquanto dois estudos sugerem uma tendência recente para o aumento do risco de mortalidade seguida às FEFP, outros dois não obtiveram resultados conclusivos sobre a tendência crescente ou decrescente desse mesmo risco.⁴⁹⁻⁵¹ Contudo, mesmo assumindo uma taxa estável e constante de mortalidade por esta causa, as estimativas de crescimento absoluto de FEFP e de eventos associados são muito elevadas tendo em consideração o espectável aumento global da população com idade superior a 65 anos.

Outras Consequências das FEFP

A perda de função e independência física, entre aqueles que sobrevivem, no período subsequente a uma FEFP, tem enorme impacto na sociedade. Efectivamente, 33% dos doentes tornam-se totalmente dependentes ou institucionalizados após a FEFP.⁵² Marotoli et al., por exemplo, observaram a institucionalização de 29% dos doentes nos 6 meses que sucederam a FEFP.⁵³ Adicionalmente, a probabilidade estimada de internamento hospitalar após uma FEFP aumenta em 231%.⁴³

O impacto das FEFP nos serviços de ortopedia é enorme, seja pela ocupação de camas, seja pelo consumo de tempo e dinheiro em actos médicos. Este facto é comum a praticamente todos os países e representa um enorme dispêndio de recursos.

Em Portugal, no ano de 1990, Aroso Dias et al., determinaram 17,5% de ocupação constante das camas devido às FEFP no principal departamento de Ortopedia-Traumatologia num hospital do Dis-

trito do Porto.⁵⁴ Num estudo retrospectivo respeitante ao ano de 2003, as FEFP de baixo impacto representaram 16,3% de todos os internamentos de um serviço de ortopedia de um Hospital Central de Lisboa.¹⁴ Num estudo realizado em outro Hospital Central de Lisboa, a taxa de ocupação das FEFP situou-se nos 22%.⁵⁵

Custos Hospitalares provenientes das FEFP

O custo directo anual atribuível a todas as fracturas osteoporóticas ocorridas na Europa, número estimado de 2,7 milhões, é de 36 mil milhões de Euros.⁵⁶ Em Portugal, durante o ano de 2006, a DGS estimou terem-se gasto 52 milhões de Euros em cuidados directos hospitalares estritamente relacionados com as FEFP.¹² Em 1990, a DGS referiu ter-se gasto pela mesma patologia cerca de 11 milhões de Euros; em 1992, cerca de 22,5 milhões de Euros; e em 1994 estimou 28 milhões de Euros.⁵⁷ Portanto, como é possível verificar, o crescimento nos últimos anos na despesa pública nacional proveniente desta patologia é imenso.

Um estudo retrospectivo de 4 anos (1997-2000), realizado num Hospital Central de Lisboa, abrangendo um total de 52.568 internamentos com diversos diagnósticos de doenças não transmissíveis com grande prevalência e custos elevados no internamento hospitalar na população portuguesa (i.e. FEFP, enfarte agudo do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crónica, e doença hepática crónica), estimou um custo médio por FEFP de 6.037,8 Euros, duas vezes superior às restantes patologias avaliadas no mesmo estudo, com a agravante dos doentes com FEFP permanecerem internados cerca do dobro do tempo.⁵⁸ Num outro estudo realizado em Coimbra sobre os custos e epidemiologia das FEFP ocorridas entre 1991 e 1995, concluiu-se que o custo médio por doente foi o segundo mais elevado quando comparado com as neoplasias do tubo digestivo, doença hepática alcoólica crónica, enfarte agudo do miocárdio e doença pulmonar obstrutiva crónica. Globalmente, foi estimado que as FEFP representaram 22% do total dos custos das patologias tidas em consideração.⁵⁹

Os estudos nacionais que visaram determinar o custo médio hospitalar por doente com FEFP utilizaram os Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDHs) registados na base de dados da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS, ex-IGIF). Os GDHs têm um objectivo eminentemen-

te financeiro (contratualização da ACSS com os hospitais), como forma de uniformizar a informação e permitir um sistema de financiamento central mais justo. Os GDHs apresentam porém limitações relevantes quando utilizados num contexto epidemiológico.

Os resultados nacionais mais recentes de custos hospitalares das FEFP estimam que cada internamento por fractura do fémur, quer do colo quer de outras localizações, representa um custo médio de 4.100 Euros.¹⁰

Estes custos, além de não reflectirem os gastos reais dos hospitais, porque são estimativas baseadas nos GDHs, também não incluem os gastos subsequentes com a recuperação e apoio social relacionados com este tipo de doentes, nem outros tipos de custos indirectos, que poderão ter enorme importância na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (por exemplo, número de camas ocupadas nos serviços de ortopedia e respectivo impacto negativo na capacidade de tratamento de outras indicações, e re-internamentos codificados em outras causas) e na perspectiva da sociedade (por exemplo, institucionalizações, apoio domiciliário, cuidados continuados, e cuidadores familiares em idade activa).

Alguns autores advogam que as despesas adicionais em cuidados médicos, de enfermagem e de reabilitação funcional após a alta hospitalar, terão uma ordem de grandeza idêntica às decorrentes da hospitalização, pelo que será de esperar que o tratamento global dos doentes com FEFP em Portugal seja pelo menos o dobro do valor que foi estimado pela DGS para os custos directos hospitalares.⁶⁰ Portanto, pela natureza específica do evento clínico e as consequências e riscos subsequentes seria muito importante realizar estudos nacionais que quantificassem o maior número de custos associados ao tratamento das FEFP e que desse modo mais se aproximassem da despesa real deste tipo de fracturas, ao nível Hospitalar, Sistema Nacional de Saúde e Sociedade. Só assim será possível compreender inteiramente a despesa pública associada a estas complicações da OP.

Noutros países europeus, os custos directos associados às FEFP, apesar de se encontrarem muito próximos entre si, apresentam-se muito superiores aos estimados para Portugal. Custo médio por FEFP na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde respectivo: Itália 8.346€; Reino Unido 8.822€; Espanha 9.772€ e França 9.907€. Custo médio por FEFP na perspectiva da Sociedade: Itália

11.084€; Reino Unido 10.578€; Espanha 13.686€ e França 13.036 €.⁶¹

Por estas razões, é expectável que o impacto económico deste tipo de fracturas seja muito superior àquele actualmente considerado pelas Autoridades de Saúde Portuguesas.

Osteoporose – Patologia subjacente às FEFP por trauma ligeiro de baixa energia

Os doentes com FEFP constituem uma população de alto risco, cuja intervenção farmacoterapêutica com bifosfonatos e/ou outros medicamentos é indispensável e recomendada com vista a impedir futuras complicações. Estas recomendações são consensuais ao nível nacional^{27,62} e internacional.^{5,63-70}

Com efeito, de acordo com as últimas recomendações das Sociedades Portuguesas de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas,⁶⁸ todos os indivíduos que apresentem uma história de fractura de fragilidade (factor de risco *major*) têm indicação para fazer tratamento da OP, o que está de acordo com as recomendações actuais da *International Osteoporosis Foundation*.^{5,71} Igualmente as últimas Orientações Técnicas da DGS, em 2003, para a «Intervenção Terapêutica das Fracturas da Extremidade Proximal do Fémur no Idoso» são claras na necessidade clínica de estabilizar, com fármacos, as perdas de massa óssea presentes neste tipo de doentes.²⁷ Este mesmo documento refere que a prevenção de novas fracturas deverá ser uma prioridade para todos os profissionais que acompanham estes doentes em consultas de seguimento, pelo que a intervenção deverá incidir, entre outras áreas, na estabilização ou diminuição das perdas ósseas com fármacos adequados, sobretudo bifosfonatos.

Padrão actual de tratamento da OP nos doentes com FEFP

Apesar do tratamento farmacológico para a OP dos doentes com FEFP estar há muito contemplado em Normas de Orientação Clínicas (*guidelines*) de destaque, verifica-se que globalmente existe um incumprimento generalizado das mesmas, onde a maioria dos doentes não recebe a farmacoterapia recomendada ou adequada para o estágio da sua patologia osteoporótica à data da alta do hospital ou posteriormente.^{70,72,73}

Os rácios de tratamento registados internacionalmente permanecem baixos e rondam os 20% a 30%, dependendo das práticas locais.⁷⁴⁻⁷⁸ Porém, em Portugal o cenário parece ser ainda mais grave, uma vez que os números obtidos em pequenos estudos nos hospitais portugueses obtêm rácios de tratamento muito reduzidos, que variam entre os 4,5% e os 14,4% e que não correspondem necessariamente ao regime terapêutico recomendado pela DGS.^{79,80}

Recentemente, num hospital público português onde foram estudados 272 doentes internados por FEPF ocorridos em 3 anos consecutivos (2004 a 2006) não houve qualquer registo de instituição de tratamento anti-osteoporótico.⁴⁸

Verifica-se igualmente em Portugal que esta falência na abordagem terapêutica destes doentes osteoporóticos de elevado risco permanece inalterada ao longo do seu seguimento ao nível dos cuidados primários.⁸⁰ Ou seja, apesar do risco de mortalidade e morbidade destes doentes permanecer elevado durante, pelo menos, 10 anos após a FEPF²⁰ o tratamento farmacológico para diminuir as perdas de massa óssea e prevenção de fracturas não é realizado nem no período de tempo próximo da cirurgia, tal como preconizado nas *guidelines*, nem posteriormente durante o seguimento clínico de longo prazo por parte da medicina geral e familiar.

Farmacoterapia para a prevenção de fracturas e mortalidade nos doentes com FEPF

As terapêuticas para a OP visam estabilizar as perdas de massa óssea subjacentes a essa patologia e desse modo reduzir o risco fracturário aumentado nestes doentes. A maioria dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados são realizados em doentes com OP primária sem fracturas prévias e testam essencialmente a redução no risco de primeiras fracturas (fracturas vertebrais, FEPF e outros tipos de fracturas não vertebrais) e portanto a evidência sobre a redução do risco relativo para a prevenção de segundas fracturas após uma primeira FEPF é muito limitada. Apesar dos poucos dados disponíveis, é esperado que a estabilização das perdas de massa óssea induzidas por fármacos, resulte numa prevenção terciária efectiva da OP, isto é, redução de fracturas após fractura prévia do colo do fémur. Com efeito, num estudo observacional retrospectivo com 20.644 doentes com FEPF prévia, verifi-

cou-se uma redução de 26% no risco de fracturas no grupo de doentes que tiveram exposição a fármacos anti-reabsortivos (n=6.779; HR ajustado: 0,74; IC a 95%: 0,64-0,86) comparativamente ao grupo dos doentes com OP que não foram tratados com este tipo de fármacos.⁸¹ Os dados deste estudo publicado por Morin et al. em 2007 adicionaram evidência epidemiológica à noção empírica e à plausibilidade biológica do efeito destes fármacos neste tipo de doentes, reforçando desta forma a necessidade do cumprimento com as *guidelines* de tratamento farmacológico nos doentes com este tipo de fracturas.⁸¹

Até à data, apenas um ensaio clínico aleatorizado e controlado avaliou prospectivamente o efeito de um bifosfonato, o ácido zoledrónico, na prevenção terciária de doentes com FEPF recente.⁸² Os resultados de Lyles et al. foram de tal forma favoráveis que este ensaio clínico acabou por ser interrompido e publicado mais cedo do que o previsto, tendo sido considerado um marco nesta área de investigação.⁸³

Após um tempo mediano de seguimento de 1,9 anos (n=2 127, com idade média de 74 anos) verificou-se uma redução de 35% de fracturas clínicas e 28% de mortes. Por esta forma, concluiu-se pela primeira vez que um tratamento para a OP reduz significativamente a mortalidade e protege eficazmente os doentes OP do seu elevado risco fracturário.⁸² Adicionalmente, foi demonstrado que este bifosfonato não atrasava a formação do calo ósseo após a cirurgia, afastando desse modo a frequente preocupação de um potencial efeito negativo dos bifosfonatos na consolidação das fracturas.^{82,83}

O resultado mais surpreendente e mais discutido na comunidade científica foi a demonstração inédita do efeito directo de um tratamento para a OP na redução de mortalidade.⁸³⁻⁸⁷

O mecanismo subjacente à significativa redução de mortalidade observada neste estudo não é inteiramente compreendido e está a ser avaliado em maior detalhe. No entanto, entre outros factores, a redução da perda de massa óssea e consequente redução no risco de novas fracturas parece ser uma das explicações mais plausíveis.⁸³

Saúde Pública: Impacto estimado do cumprimento da terapêutica dos doentes com FEPF

Utilizando as taxas publicadas por Lyles et al. em 2007 (i.e. redução de 35% em todas as fracturas clí-

nicas e redução de 28% de mortalidade)⁸² e assumindo que em Portugal pelo menos 90% dos doentes não recebe qualquer tratamento anti-osteoporótico após uma FEPE, é estimado que entre os 9.523 doentes com FEPE, registados pela DGS em 2006,¹² tenha entretanto ocorrido um excesso de cerca 450 refracturas clínicas (incluindo cerca de 120 refracturas da extremidade proximal do fémur) e 316 mortes, que poderiam potencialmente ter sido evitadas caso o tratamento para a sua patologia osteoporótica tivesse sido realizado.

Estes números, apesar de serem estimativas baseadas nas taxas de morbidade e mortalidade observadas num ensaio clínico, proporcionam uma noção do potencial impacto no panorama nacional de saúde pública caso o tratamento deste tipo de doentes seja efectivamente cumprido, tal como preconizado em todas as recomendações nacionais e internacionais (ver em cima).

Conclusões

Em Portugal a OP e as suas manifestações mais graves, as FEPE, constituem um importante problema de saúde pública com tendência para se agravar no futuro. As FEPE são a forma mais visível e dramática entre todas as complicações relacionadas com a OP. Provocam custos hospitalares avultados e são uma importante causa de mortalidade e morbidade, nomeadamente no que se relaciona com a dependência funcional destes doentes. A saúde dos idosos deteriora-se consideravelmente após a ocorrência de uma FEPE, pelo que qualquer esforço a envidar no sentido de diminuir a incidência e a repetição deste tipo de eventos, revela-se proveitoso para a sociedade do ponto de vista clínico e económico, uma vez que terá efeito, não só no número de óbitos e refracturas, como também no número de internamentos e institucionalizações que representam enormes custos para o país.

O tratamento farmacológico após FEPE é uma intervenção efectiva na prevenção de complicações da OP, que incluem as refracturas e a mortalidade. As vantagens do ponto de vista de saúde pública são evidentes e traduzem-se na redução de avultadas despesas e recursos humanos dedicados ao serviço nacional de saúde.

Estudos nacionais prospectivos e com elevado número de doentes seriam fundamentais para entender a verdadeira dimensão deste problema e o

custo-benefício das intervenções médicas realizadas nos doentes com FEPE. Por exemplo, estudos nacionais que quantificassem todos os custos associados ao tratamento, apoio social e recuperação funcional dos doentes com FEPE permitiriam estimar com maior rigor a despesa efectiva deste tipo de fracturas.

Relativamente ao benefício clínico destas intervenções médicas restam poucas dúvidas. Pelo que, uma das mais importantes intervenções seria controlar farmacologicamente a OP grave destes doentes, pois, se por um lado, os dados científicos demonstram a presença da OP grave nos doentes com FEPE de trauma ligeiro de baixa energia, por outro, todas as recomendações e normas de orientação clínica publicadas nesta área, também estas suportadas por evidência científica relevante, são concordantes no que diz respeito à necessidade crítica em estabilizar as perdas de massa óssea de todos os doentes com OP grave.

Por todos estes motivos é premente melhorar os actos médicos praticados em Portugal durante e após a alta hospitalar dos doentes com FEPE, nomeadamente no que diz respeito ao tratamento farmacológico da OP, que, ao deixar de ser silenciosa, revela ser tragicamente perigosa e letal.

Correspondência para

Jaime C. Branco
Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (Hospital Egas Moniz)
Rua da Junqueira, 126
1349-019, Lisboa, Portugal
E-mail: jaime.branco@fcm.unl.pt

Agradecimentos

Os Autores agradecem a colaboração do Dr. Pedro Laires, sem a qual não teria sido possível realizar uma tão extensa e completa revisão bibliográfica.

Apoio institucional

A realização deste trabalho foi suportada por uma Bolsa de Investigação incondicional concedida pela Novartis Farma.

Referências

1. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:92-96.
2. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
3. Bulletin of the World Health Organization 2003, 81 (9).
4. Sembo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporosis Int* 1993;

- 3:148-153.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-1767.
 6. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2:285-289.
 7. Lewis AF. Fracture of neck of the femur: changing incidence. *Br Med J* 1981; 283:1217-1220.
 8. Wallace WA. The increasing incidence of fractures of the proximal femur: an orthopaedic epidemic. *Lancet* 1983; i: 1413-1414.
 9. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-1733.
 10. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7:407-413.
 11. Melton LJ. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993; 14: S1-8.
 12. Circular Informativa Direcção Geral da Saúde - Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. Nº: 13/DSCS/DPCD/DSQC, Abril de 2008.
 13. Pina MF, Alves SM, Barbosa M, Barros H. Hip fractures cluster in space: an epidemiological analysis in Portugal. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1797-1804.
 14. Elsa S, Coelho J, Monteiro J. Fracturas Bilaterais da Anca. in press 2009.
 15. Instituto Nacional de Estatística. www.ine.pt.
 16. Alves SF, Pina MF, Barbosa M. Epidemiologia das fracturas do fémur em Portugal: fracturas do colo do fémur versus fracturas de outras localizações não especificadas do fémur. *Arquivos de Medicina* 2007. 21:77-81.
 17. Aroso Dias A, Vaz C, Maia C, et al. Osteoporose. Dimensão e Custos. *Revi Port Reumatol* 1991; 2: 250-253.
 18. Direcção Geral da Saúde. Fracturas do colo do fémur. Boletim dos Serviços de Promoção e Garantia de Qualidade 1997.
 19. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297:387-394.
 20. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT et al. Second hip fracture in older men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1971-1976.
 21. Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M et al. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14:130-136.
 22. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, et al. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004; 15:767-778.
 23. Lönnroos E, Kautiainen H, Karppi P, et al. Incidence of second hip fracture. A population-based study. *Osteoporos Int* 2007; 18:1279-1285.
 24. Schröder HM, Petersen KK, Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 289:166-169.
 25. Orientações Técnicas DGS: Fracturas da Extremidade Proximal do Fémur no Idoso - Recomendações para Intervenção Terapêutica 2003.
 26. Dahl E. Mortality and life expectancy after hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:163-170.
 27. Miller CW. Survival and ambulation following hip fractures. *J Bone and Joint Surg* 1978; 60: 930-934.
 28. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
 29. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease and injury series, vol II. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank. Cambridge, MA. Harvard University Press 1996.
 30. Center J, Nguyen T, Schneider D, Sambrook P, Eisman J. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.
 31. Giverson IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18:721-732.
 32. Poór G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 319:260-265.
 33. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1720-1726.
 34. Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A et al. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:1583-1590.
 35. Fransen M, Woodward M, Norton R et al. Excess mortality or institutionalization after hip fracture: men are at greater risk than women. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:685-690.
 36. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66:111-117.
 37. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991; 105:443-446.
 38. Rapp K, Becker C, Lamb SE et al. Hip fractures in institutionalized elderly people: incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1825-1831.
 38. Richmond J, Aharanoff GB, Zuckerman JD et al. Mortality risk after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2003;17:S2-S5.
 40. Sexson SB, Lehner JT. Factors affecting hip fracture mortality. *J Orthop Trauma* 1987; 1:298-305.
 41. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC et al. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 2007; 18:1463-1472.
 42. Weiss NS, Liff JM, Ure CL et al. Mortality in women following hip fracture. *J Chronic Dis* 1983; 36:879-882.
 43. Cruz M. Porque fechamos os olhos enquanto o mun-

- do cai? Um estudo sobre fracturas osteoporóticas do fémur proximal numa população portuguesa. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 370-377.
44. Beals RK. Survival following hip fracture. Long follow-up of 607 patients. *J Chronic Dis* 1972; 25:235-244.
 45. Silveira A, Lopes C. Fracturas proximais do femur no idoso. *Rev Port Ortop Traum* 1997; 5:27-33.
 46. Susano R, Ponte T, Maia J et al. Epidemiologia da Fractura da Extremidade proximal do fémur no Hospital da Horta (Açores). *Acta Med Port* 1995; 8: 217-223.
 47. Salvador MJ, Ferreira A, Gomes C, Moniz T, Judas F. Fracturas da Extremidade Superior do Fémur – Morbilidade e Mortalidade. *Acta Reuma Port* 2002;27:91-100.
 48. Cruz M. Um estudo sobre fracturas osteoporóticas do Fémur proximal numa população portuguesa. *Acta Reuma Port* 2009; in press.
 49. Boufous S, Finch CF, Lord SR. Incidence of hip fracture in New South Wales: are our efforts having an effect? *Med J Aust* 2004; 180:623-626.
 50. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ* 2003; 327:771-775.
 51. Orces CH, Lee S, Bradshaw B. Sex and ethnic differences in hip fracture-related mortality in Texas, 1990 through 1998. *Tex Med* 2002; 98:56-58.
 52. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1644.
 53. Marotolli RA, Berkman LF, Leo-Summers L, Cooney LM. Predictors of mortality and institutionalization after hip fracture: The New Haven EPESE Cohort. *Am J Public Health* 1994; 84: 1807-1812.
 54. Aroso Dias A, Ferreira F, Quintal A, Afonso C, Lopes Vaz C, Lopes Vaz C. Epidemiologia e custos das fracturas osteoporóticas em Portugal. *Rev Port Reumatol* 1990; 1: 26-35.
 55. Branco JC, Matos ACA, Custos hospitalares das fracturas osteoporóticas do colo do fémur. Estudo comparativo com outras doenças não transmissíveis. *Acta Reuma Port* 1995; 72: 7-22.
 56. Kanis JA, Johnell O, on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16:220-238.
 57. Aroso Dias A. Epidemiologia da Osteoporose. In: Vianna de Queiroz. *Osteoporose*. Lisboa: Lidel, edições técnicas, 1998:24-39.
 58. Mateus M, Cruz M, Alves de Matos AC, Branco JC. Custos Hospitalares das Fracturas Osteoporóticas Proximais do Fémur - Estudo Comparativo com outras Doenças. *Acta Reum Port* 2002; 27:49-83.
 59. Inês LS, Pereira da Silva JA, Canha N, Porto A. Epidemiologia e custos hospitalares das fracturas osteoporóticas do colo do fémur nos hospitais da Universidade de Coimbra. *Acta Reuma Port* 1998; 84: 7-17.
 60. Owen RA, Melton LJ, Gallagher JC, Riggs BL. The National cost of acute care of hip fractures associated with osteoporosis. *Clin Orthop* 1980; 150:172-176.
 61. Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int* 2006; 26:1063-1072.
 62. Tavares V, Canhão H, Gomes JA, et al. Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose. *Acta Reumatol Port* 2007; 32:49-59.
 63. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation, 1999:1-9.
 64. Reducing falls and resulting hip fractures among older women. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-12.
 65. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Setembro de 2008
 66. New Zealand Guidelines Group. Prevention Of Hip Fracture Amongst People Aged 65 Years And Over (Best Practice Evidence-Based Guideline). Junho de 2003
 67. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prevention and Management of Hip Fracture on Older People Section 2: Prevention of hip fracture. Acedido em Maio de 2009.
 68. Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:1021-1037.
 69. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM et al. Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. *Arthritis Rheum* 2002; 47:651-654.
 70. Siris ES, Bilezikian JP, Rubin MR, et al. Pins and plaster aren't enough: a call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3482-3486.
 71. www.iofbonehealth.org. Acedido em 25 de Maio de 2009.
 72. Kamel HK. Secondary prevention of hip fractures among the hospitalized elderly: are we doing enough? *J Clin Rheumatol* 2005; 11:68-71.
 73. Petrella RJ, Jones TJ. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? *BMC Fam Pract* 2006; 7:31.
 74. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Arch Intern Med* 2003; 163:2052-2057.
 75. Follin SL, Black JN, McDermott MT. Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture. *Pharmacotherapy* 2003; 23:190-198.
 76. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int* 2002; 13:205-210.
 77. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, et al. Undertreat-

- ment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med 2002; 162:2217-2222.
78. Murray AW, McQuillan C, Kennon B, et al. Osteoporosis risk assessment and treatment intervention after hip or shoulder fracture. A comparison of two centers in the United Kingdom. Injury 2005; 36:1080-1084.
79. Sequeira G, Batista N, Monteiro J, Viana de Queiroz M. Estudo Epidemiológico sobre Fracturas Osteoporóticas da Extremidade Proximal do Fémur. Acta Reum Port 2006; 31:69-148.(Sup)
80. Garcês S, Cravo AR, Tavares V, Canas Silva J. Falência na Abordagem Terapêutica em Doentes com Fracturas Osteoporóticas. Acta Reum Port 2006, 31: 51-67 (Sup)
81. Morin S, Rahme E, Behloul H, Tenenhouse A, Goltzman D, Pilote L. Effectiveness of antiresorptive agents in the prevention of recurrent hip fractures. Osteoporos Int 2007; 18:1625-1632.
82. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. HORIZON Recurrent Fracture Trial. N Engl J Med 2007; 357:1799-1809.
83. Calis KA, Pucino F. Zoledronic acid and secondary prevention of fractures. N Engl J Med 2007; 357:1861-1862.
84. <http://www.ukmicentral.nhs.uk/headline/database/story.asp?NewsID=6497>. Acedido em 25 de Maio de 2009
85. <http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/full/2007/918/2>. Acedido em 25 de Maio de 2009
86. <http://cme.medscape.com/viewarticle/563016>. Acedido em 25 de Maio de 2009.
87. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878149?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878149?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$citationsensor). Acedido em 25 de Maio de 2009.
-

Reunião de Outono SPR

Portugal

3 a 5 de Outubro de 2009

Curso de Reumatologia dos HUC

Coimbra, Portugal

9 a 10 de Outubro de 2009

GRAVIDEZ E ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EM DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO

Alexandra Cordeiro,* Rita Lermann,* Paula Ambrósio,* Isabel Nogueira,* Fátima Serrano**

Abstract

Introdução e Objectivo: A presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF) está associada a perdas embrionárias e fetais e a outras complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino e parto pré-termo. Os doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) com frequência possuem AAF e síndrome antifosfolípida (SAAF) secundária. O objectivo deste estudo é avaliar comparativamente o prognóstico da gravidez em mulheres com LES na presença e na ausência de AAF.

Material e Métodos: Avaliação retrospectiva de 136 gestações em mulheres com diagnóstico prévio de LES cujo seguimento foi realizado na nossa instituição entre 1993 e 2007. As grávidas com e sem AAF foram consideradas separadamente. Dados relativos a idade materna, história obstétrica passada, actividade do LES no início da gravidez, existência de nefropatia, evolução da gravidez actual, idade gestacional no parto, tipo de parto, peso do recém-nascido e a existência de complicações hipertensivas na gravidez foram analisados.

Resultados: 28% (38) das grávidas com LES apresentavam AAF. Deste grupo, 28,9% tinham história de perdas fetais do segundo e/ou terceiro trimestre, em oposição a 6,12% nas doentes sem AAF ($p < 0,05$). A avaliação da actual gravidez demonstrou uma taxa de insucesso na gravidez significativamente mais elevada na população com AAF (8,1% *versus* 2,1%, $p < 0,05$). Não se verificaram diferenças significativas no peso médio do recém-nascido e na taxa de restrição intra-uterina em função da presença de AAF. A idade gestacional média no parto foi de 36,9 semanas em ambos os grupos com uma taxa idêntica de parto pré-termo. O parto ocorreu por cesariana em 47% das doentes

com AAF e em 44,1% das doentes sem AAF.

Conclusões: Os antecedentes obstétricos de perda fetal do 2º e 3º trimestre e a probabilidade de aborto espontâneo são mais frequentes em grávidas com LES e AAF. Nos restantes parâmetros analisados não se verificaram diferenças significativas em função da presença de AAF.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Gravidez; Anticorpos Antifosfolípidos.

Abstract

Background and aims: Antiphospholipid antibodies (APLAs) have been associated with pregnancy loss and other obstetric complications, such as pre-eclampsia, fetal growth restriction and preterm delivery. Systemic lupus erythematosus (SLE) patients frequently present APLAs and secondary antiphospholipid syndrome. The purpose of this work is to evaluate pregnancy outcome in SLE patients with and without APLAs.

Material and Methods: Retrospective analysis of 136 gestations in women with SLE diagnosis previous to pregnancy that underwent surveillance in our maternity from 1993 to 2007. Patients with and without APLAs were considered separately. Maternal age, obstetric history, SLE activity and nephropathy, present pregnancy evolution, gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight and hypertensive complications were identified.

Results: 28% (38) of pregnant SLE patients had APLAs. From these patients, 28.9.8% had past history of second and/or third trimester fetal losses, against 6.12% in patients without APLAs ($p < 0.05$). Evaluation of present pregnancy outcome revealed, for APLAs positive patients, a significant higher rate of non-successful pregnancy (8.1% vs 2.1%, $p < 0.05$). Analysis of mean birth weight and intrauterine growth restriction rates revealed no signifi-

*Serviço de Medicina Materno-Fetal, Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

**Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

cant differences related to APLAs presence. Mean gestational age at delivery was 36.9 weeks for both groups with identical preterm delivery rates. Cesarean section was the mode of delivery for 47% and 44.1% of the patients, in APL patients and others, respectively.

Conclusions: SLE patients with APLAs had more spontaneous abortions and worse obstetric history, with no other significant differences in perinatal and obstetric outcome.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Pregnancy; Antiphospholipid Antibodies.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória sistémica de etiologia desconhecida, com quadro clínico polimórfico, que se caracteriza pela presença de auto-anticorpos dirigidos para diversos tecidos, principalmente para antígenos celulares nucleares.^{1,2}

O LES é mais prevalente no sexo feminino, apresentando um pico de incidência durante a idade reprodutiva. Não existe compromisso da fertilidade nestas doentes com LES, excepto em casos com insuficiência renal grave ou falência ovárica prematura secundária à terapêutica com agentes immunossuppressores. No entanto, a interferência do LES com o curso da gravidez encontra-se bem documentada na literatura. O prognóstico materno e fetal na grávida com LES é melhor quando a doença está em remissão há pelo menos 6 meses na altura da concepção e a função renal se encontra normal (ou quase). Na verdade, apesar dos avanços na terapêutica médica e na vigilância obstétrica, o LES permanece associado a taxas significativas de morbilidade materna e fetal, nomeadamente aquelas relacionadas com exacerbação da doença, perdas fetais, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intra-uterino, parto pré-termo e lúpus neonatal.¹⁻³

Os anticorpos anti-fosfolípidos (AAF), nomeadamente o anticoagulante lúpico e os anticorpos anti-cardiolipina, foram inicialmente identificados em doentes com LES,^{4,5} ocorrendo em 30 a 80% dos doentes afectados. Na actualidade, a síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos (SAAF) está consensualmente definida através de critérios clínicos, obstétricos e laboratoriais, os designados critérios de Saporó.^{6,7} Também está estabelecida a sua relação com maus desfechos obstétricos, tais como

aborto, morte fetal, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino (RCIU).⁶⁻⁹ O SAAF considera-se primário, se isolado, ou secundário, se associado a outra doença auto-imune, como o LES.¹⁰ Diversos autores postulam a hipótese de a presença de AAF nas doentes com LES ser responsável quer pela doença tromboembólica materna, quer pelas complicações obstétricas relacionadas com a insuficiência placentar (pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterina (RCIU) e eventualmente morte fetal) e, por essa razão, as grávidas com LES e AAF representam um subgrupo específico, sendo a terapêutica dirigida aos riscos que os AAF determinam.³

Os autores realizaram um estudo retrospectivo em grávidas com LES para avaliação do prognóstico materno e fetal em função da presença ou ausência de anticorpos antifosfolípidos.

Material e Métodos

O estudo incluiu doentes com diagnóstico prévio de LES (num total de 136 gestações) e cujo seguimento obstétrico foi realizado na Maternidade Dr. Alfredo da Costa, entre 1993 e 2007. O diagnóstico de LES foi estabelecido de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology*. A consulta de grávidas com doença auto-imune é realizada de forma independente das restantes consultas de obstetrícia (incluída no âmbito da Consulta do Grupo de Estudo de Morte Fetal). A referenciação das doentes com LES é efectuada por diversas instituições hospitalares exteriores.

A partir dos registos clínicos obtiveram-se dados relativos a: idade materna, história obstétrica completa, antecedentes pessoais, actividade e principais órgãos atingidos pelo LES, tempo de evolução da doença, presença de anticorpos anti-fosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e β_2 glicoproteína-1 após o ano 2002), anti-SSA/SSB, outros antecedentes pessoais relevantes, tratamento prévio e durante a gravidez, desfecho da gravidez, idade gestacional no parto, tipo de parto, peso e índice de Apgar do recém-nascido.

Todas as mulheres apresentavam testes positivos para o anticoagulante lúpico (medido através do tempo de tromboplastina parcial activada e tempo de cefalina-caulino) e/ou valores médios a altos de anticorpos anticardiolipina e/ou anti- β_2 glicoproteína-1 (IgG and IgM), identificados através de ELISA; Estes anticorpos foram avaliados

em duas ocasiões com pelo menos 6 semanas de intervalo.

Foram utilizadas as seguintes definições:

- Perdas embrionárias: perda gestacional espontânea antes das 10 semanas de gestação;
- Morte Fetal: perda gestacional após as 10 semanas de gestação;
- Parto Pré-Termo: parto antes das 37 semanas de gestação.

Em função da presença ou ausência de anticorpos anti-fosfolípidos (AAF) foram constituídos dois grupos de estudo: um grupo de 38 gestações com AAF (correspondendo a 31 grávidas) e um segundo grupo com 98 gestações em 75 grávidas sem AAF.

As gestações foram acompanhadas do ponto de vista clínico, ecográfico e laboratorial de acordo com programa de vigilância estabelecido, ajustado individualmente consoante evolução obstétrica e médica da doença crónica. A terapêutica pré-existente para o LES (nomeadamente corticosteróides, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclosporina) foi mantida durante a gravidez. Adicionalmente, todas as grávidas com doseamentos positivos para AAF (mesmo na ausência de critérios de SAAF) realizaram terapêutica com aspirina em baixa dose (100mg/dia) e heparina de baixo peso molecular em dose profiláctica, assim que ecograficamente confirmada actividade cardíaca fetal. Excepção para as doentes com antecedentes tromboticos em que a heparina de baixo peso molecular foi administrada em dose terapêutica desde o período pré-concepcional.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software Statistical Package for Social Sciences®* for Windows®, versão 13.0, com realização de estatística descritiva e os testes de T-Student, Pearson χ^2 e exacto de Fisher em tabelas de contingência 2x2. O valor *p* foi considerado significativo se inferior a 0,05.

Resultados

Características da População

Na Tabela I resumem-se as características demográficas e antecedentes obstétricos dos dois grupos de estudo. Foram incluídas no estudo 106 grávidas com LES, correspondentes a 136 gravidezes. Em 36 destas gestações a grávida apresentava títulos positivos para pelo menos um dos anticorpos anti-fosfolípidos. Em 17 destas gravidezes existiam, à altura da gravidez, critérios passados para estabelecimento de diagnóstico de SAAF (dois casos com trombose arterial prévia, dois casos com trombose venosa prévia, um caso de aborto recorrente, 11 casos de morte fetal anterior inexplicada e 1 caso de pré-eclâmpsia grave anterior). A idade média e a paridade foram idênticas nos dois grupos. Em relação aos antecedentes obstétricos, a taxa de antecedentes de perdas embrionárias foi idêntica em ambos os grupos, contudo a taxa de antecedentes de morte fetal (perdas fetais após 10 semanas) era significativamente superior no grupo de grávidas com AAF ($p < 0,05$). A avaliação pré-concepcional havia sido realizada em 26,3% e 15,3% das gesta-

Tabela I. Características demográficas e obstétricas das doentes

Gravidez	Com AAF (n=38)	Sem AAF (n=98)	Valor p
Idade materna, anos (média±desvio padrão)	28,76±4,6	29,08±4,37	ns
Paridade			
Primigesta, n (%)	13 (34,2)	36 (36,7)	ns
Nuliparas, n (%)	23 (60,5)	62 (63)	ns
Primiparas, n (%)	15 (39,5)	32 (32,7)	ns
Multiparas, n (%)	–	4 (4,3)	ns
Antecedentes obstétricos			
Aborto	12 (31,5)	36 (36,8)	ns
Aborto recorrente	1 (2,6)	1 (1,02)	ns
Morte fetal	11 (28,9)	6 (6,12)	<0,05
Avaliação preconcepcional, n (%)	10 (26,3)	15 (15,3)	ns
Nº Doentes, n	31	75	–

Tabela II. Características clínicas das doentes

	Com AAF (n=38)	Sem AAF (n=98)	Valor p
Gravidez			
Duração do LES, anos (média±desvio padrão)	7,83±6,8	5,44±3,5	< 0,05
SSA/SSB, n (%)	11 (28,9)	25 (25,5)	ns
LES em actividade, n (%)	5 (13,15)	6 (6,1%)	ns
LES com atingimento renal, n (%)	12 (31,6)	27 (27,6)	ns
Hipertensão crónica, n (%)	4 (10,5)	11 (11,2)	ns

Tabela III. Prognóstico materno e fetal

	Com AAF (n=38)	Sem AAF (n=98)	Valor p
Prognóstico			
Nados vivos, n	35 *	97 **	ns
Idade Gestacional no Parto (média±desvio padrão)	36,94±2,28	36,76±2,44	ns
Tipo de Parto			
Vaginal, n (%)	18 (53)	52 (55,9)	ns
Cesariana, n (%)	16 (47)	41 (44,1)	ns
Parto Pré-Termo			
< 37 semanas, n (%)	9 (26,5)	28 (29,8)	ns
< 34 semanas, n (%)	3 (8,8)	7 (7,2)	ns
Peso Recém-Nascido (média±desvio padrão)	2.823±639	2.805±655	ns
Peso à Nascimento < P10, n (%)	6 (17,1)	13 (13,4)	ns

*34 gravidezes evolutivas, uma bigemelar.

**94 gravidezes evolutivas, três bigemelares.

ções, respectivamente no grupo com AAF e naquelas sem AAF.

Analisando em cada grupo de gestações as características da sua doença (Tabela II) constata-se que, em média, as doentes com AAF possuíam uma duração da sua doença significativamente superior àquelas sem AAF (7,83 *versus* 5,44 anos, $p < 0,05$). Por outro lado, os auto-anticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB estavam presentes respectivamente em 28,9 e 25,5% das grávidas. O LES encontrava-se em actividade à altura da concepção em 13,15% das grávidas com AAF e em 6,1% daquelas sem AAF. Em ambos os grupos, a proporção de gestações em que existia previamente o diagnóstico de nefrite lúpica (31,6% e 27,6%) e de hipertensão crónica (10,5% e 11,2%) foi idêntica.

Prognóstico Materno e Fetal

Nas 136 gravidezes estudadas ocorreram três perdas embrionárias (2 em doentes com AAF e 1 em doente sem AAF), 3 interrupções médicas da gravidez (uma em doente com AAF e duas em doentes

sem AAF) e duas mortes fetais no 2º trimestre (uma em cada grupo) antes das 20 semanas de gestação. A taxa de insucesso obstétrico nas grávidas com AAF foi de 8,1% (3 em 37 gestações, excluída a interrupção médica da gravidez) e de 2,1% (2 em 96 gestações, excluídas duas interrupções médicas da gravidez), naquelas sem AAF ($p < 0,05$). Do total das 128 gravidezes evolutivas, resultaram 132 recém-nascidos nados-vivos (4 gestações bigemelares).

Conforme se ilustra na Tabela III, nas gravidezes evolutivas das doentes com AAF, a idade gestacional média no parto foi de 36,94 semanas ($\pm 2,28$), com uma taxa de parto pré-termo de 26,5% (9 casos; 3 deles antes das 34 semanas e pré-termos iatrogénicos: 2 por pré-eclâmpsia grave e um por RCIU grave com fluxometria patológica). Já no grupo de doentes sem AAF, nas 94 gravidezes que resultaram em nado-vivo, a idade gestacional média no parto (36,76 $\pm 2,44$ semanas) e a taxa de pré-termo (29,8%; 28 casos; 7 deles antes das 34 semanas, dos quais 5 pré-termos iatrogénicos: 2 por pré-

Tabela IV. Complicações hipertensivas maternas relacionadas com a gravidez

Complicações Hipertensivas	Com AAF (n=38)	Sem AAF (n=98)	Valor p
Hipertensão Gestacional, n (%)	4 (10.26)	9 (9.18)	ns
Pré-Eclâmpsia, n (%)	3 (7.7)	2 (2.04)	ns
Síndrome de HELLP, n (%)	–	1 (1.02)	ns

-eclâmpsia grave, um por síndrome de HELLP e 2 por ACIU grave com fluxometria patológica) foram idênticas ao grupo anterior. O parto foi cirúrgico, por cesariana, em 47% das grávidas com AAF e 44,1% das grávidas sem AAF.

As complicações hipertensivas maternas resumem-se na Tabela IV. Os resultados não atingem significado estatístico; contudo, tendencialmente, a hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia foram mais frequentes no grupo das doentes com AAF.

O peso médio dos recém-nascidos à nascença foi idêntico em ambos os grupos (Tabela III). A taxa de recém-nascidos com peso inferior ao P10 para a sua idade gestacional foi de 17,1% e de 13,4% para as doentes com e sem AAF.

Discussão e Conclusões

Classicamente, nas doentes com LES, a presença de AAF é considerada um factor de risco para o aparecimento de complicações perinatais, tais como fenómenos tromboembólicos maternos, parto pré-termo, RCIU, pré-eclâmpsia e morte fetal.¹⁻³

Os dois grupos incluídos no estudo têm idênticas características demográficas. Corroborando a literatura, verificámos que as mulheres com LES e AAF têm uma maior prevalência de perdas fetais do 2º ou 3º trimestre nos seus antecedentes obstétricos.

Neste grupo de grávidas com LES, aquelas com AAF têm, em média, uma duração da doença significativamente superior. Este aspecto possivelmente reflecte ou um aparecimento destes anticorpos não coincidente com os primeiros sinais do LES ou, eventualmente, que os AAF são mais prevalentes em mulheres com a doença diagnosticada em idades mais precoces. A actividade da doença, as taxas de anticorpos anti-SSA/SSB, de nefrite lúpica e de hipertensão crónica são sobreponíveis em ambos os grupos, pelo que são aspectos que não

determinam eventuais diferenças de prognóstico entre os dois grupos.

Actualmente a terapêutica com heparina de baixo peso molecular e ácido acetilsalicílico em baixa dose é considerada o tratamento *standard* na síndrome de anticorpos antifosfolípidos durante a gravidez, seja ela primária ou secundária.^{1,3,10} O tratamento destina-se a prevenir as trombozes placentares e melhorar o fluxo sanguíneo placentar.

A opção terapêutica na nossa instituição, reflectida na população em estudo, tem sido a de instituição de terapêutica dirigida ao SAAF em todas as doentes com LES que possuam AAF, mesmo naquelas grávidas que (ainda) não preenchem os critérios de SAAF. Constatámos que, com a terapêutica instituída, a população com AAF mantém maior probabilidade de perda fetal no 1º e 2º trimestre (já evidente nos antecedentes obstétricos), contudo os restantes resultados neonatais são sobreponíveis em ambos os grupos no que respeita à idade gestacional do parto, parto pré-termo, peso fetal e taxa de RCIU. Também não se verificaram diferenças significativas na prevalência da doença hipertensiva relacionada com a gravidez, apesar de tendencialmente a pré-eclâmpsia ser mais prevalente nas doentes com AAF. Estes resultados estão, em parte, de acordo com trabalho recente de F. Mecacci *et al.*¹¹ Neste estudo, os autores documentam a importância da terapêutica profiláctica em mulheres nulíparas com AAF mas sem critérios de SAAF, para evitar o aparecimento dos maus resultados materno-fetais.

A evolução das opções terapêuticas ao longo dos anos e também o tratamento efectuado para a doença de base, são aspectos não incluídos no estudo e que, eventualmente, poderiam acrescentar alguns dados à interpretação destes resultados.

Em conclusão, apesar de se tratar de um estudo com as limitações próprias de uma avaliação retrospectiva, parece evidente que a instituição da terapêutica para a SAAF em mulheres com LES e existência de AAF (mesmo na ausência dos crité-

rios de SAAF) tornou o prognóstico materno e fetal destas gestações sobreponível àquelas em estes anticorpos não existem. A exceção foi a maior probabilidade de perda fetal que se mantém.

Correspondência para

Alexandra Cordeiro
Serviço de Medicina Materno-Fetal
Maternidade Dr. Alfredo da Costa
Rua Viriato, 1069-089 Lisboa
Telefone: 917 777 187
E-mail: alexandra.cordeiro@sapo.pt

Referências

1. Ware Branch D, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-1344.
2. Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006;15:156-160.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
4. Bowie E, Thompson J, Pascuzzi C. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-430.
5. Nilsson I, Asted B, Hedner U. Intrauterine death and circulating anticoagulant. *Acta Med Scand* 1975;197:153-159.
6. Wilson W, Gharavi A, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
7. Miyakis S, Lockshin T, Branch D, et al. International Consensus Statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:297.
8. Branch D, Eller A. Antiphospholipid syndrome and Thrombosis. *Clin Obstet and Gynecol* 2006;49:861-874.
9. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314:253-257.
10. Harris E. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987;26:324-326.
11. Tincani A, Chiara Bazzani C, Zingarelli S, Lojacono A. Lupus and Antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:267-273.
12. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipids antibodies. *Rheum* 2009;48:246-249.

European Rheumatology Conference For General Practitioners

Lisboa, Portugal
9 a 10 de Outubro de 2009

PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: PREGNANCY OUTCOME IN A PORTUGUESE POPULATION

Fatima Serrano,^{***} Isabel Nogueira,^{*} Augusta Borges,^{**} Jorge Branco^{***}

Abstract

Introduction: Women with antiphospholipid syndrome (APS) may suffer from recurrent miscarriage, fetal death, fetal growth restriction (FGR), pre-eclampsia, placental abruption, premature delivery and thrombosis. Treatment with aspirin and low molecular weight heparin (LMWH) combined with close maternal-fetal surveillance can change these outcomes.

Objective: To assess maternal and perinatal outcome in a cohort of Portuguese women with primary APS.

Patients and Methods: A retrospective analysis of 51 women with primary APS followed in our institution (January 1994 to December 2007). Forty one (80.4%) had past pregnancy morbidity and 35.3% (n=18) suffered previous thrombotic events. In their past they had a total of 116 pregnancies of which only 13.79 % resulted in live births. Forty four patients had positive anticardiolipin antibodies and 33 lupus anticoagulant. All women received treatment with low dose aspirin and LMWH.

Results: There were a total of 67 gestations (66 single and one multiple). The live birth rate was 85.1% (57/67) with 10 pregnancy failures: seven in the first and second trimesters, one late fetal death and two medical terminations of pregnancy (one APS related). Mean (\pm SD) birth weight was 2837 \pm 812 g and mean gestational age 37 \pm 3.3 weeks. There were nine cases of FGR and 13 hypertensive complications (4 HELLP syndromes). 54.4% of the patients delivered by caesarean section.

Conclusions: In our cohort, early treatment with aspirin and LMWH combined with close maternal-fetal surveillance was associated with a very high

chance of a live newborn.

Keywords: Primary Antiphospholipid Syndrome; Aspirin; Low Molecular Weight Heparin; Pregnancy; Outcome.

Resumo

Introdução: A Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) associa-se a aborto recorrente, morte fetal, restrição de crescimento fetal (RCF), pre-eclampsia, *abruptio placentae*, parto prematuro e trombose materna. O tratamento com aspirina e heparina de baixo peso molecular (HBPM) e uma vigilância obstétrica apertada podem mudar estes resultados.

Objetivo: Avaliar os resultados maternos e perinatais numa coorte de grávidas Portuguesas com SAAF primária.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva de 51 grávidas com SAAF primária vigiadas na nossa instituição (Janeiro 1994 a Dezembro 2007). Quarenta e uma (80,4%) apresentavam história de perdas gestacionais, com uma taxa de filhos vivos de apenas 13,79 % (16/116). Dezoito (35,3%) tinham antecedentes de trombose venosa ou arterial. Quarenta e quatro grávidas tinham anticorpos anticardiolipina e 33 anticoagulante lúpico positivos. Todas as grávidas foram medicadas com aspirina de baixa dosagem (100 mg) e HBPM.

Resultados: Houve 67 gestações (66 simples e uma gemelar). A taxa de filhos vivos foi de 85,1% (57/67) com 10 perdas de gravidez: sete abortos, uma perda fetal tardia e duas interrupções médicas da gravidez (uma das quais relacionada com o SAAF). O peso médio (\pm SD) dos recém-nascidos foi de 2.837 \pm 812 gr com uma idade gestacional média de 37 semanas \pm 3,3. Houve nove restrições de crescimento fetal e 13 complicações hipertensivas (4 síndromes HELLP). 54,4% das gestações termi-

*Recurrent miscarriage Clinic, Department of Maternal and Fetal Medicine, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

**Department of Medicine, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

***Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

nou em cesariana.

Conclusões: Na nossa população, o tratamento precoce com aspirina e HBPM e uma vigilância multidisciplinar associaram-se a um aumento significativo da percentagem de filhos vivos.

Palavras-Chave: Síndrome Anticorpos Antifosfolípido Primária; Gravidez; Aspirina; Heparina de Baixo Peso Molecular.

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired thrombophilia characterized by the persistent presence of circulating antiphospholipid antibodies (aPLA), associated with thromboembolic events, pregnancy loss or both.¹⁻⁴

In 1963 Bowie reported thrombosis in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with circulating anticoagulants.^{5,6} Two decades later, and since the first description by Nilsson in 1975 of a circulating lupus-like anticoagulant in the plasma of women with a history of recurrent miscarriage,⁷ other reports enhanced this possible relationship between pregnancy loss and antiphospholipid antibodies.^{8,9}

But it was only in 1987 that Harris and Hughes first formalized the concept of primary Antiphospholipid syndrome (PAPS) as a distinct clinical entity that occurs also in individuals in absence of underlying SLE or other autoimmune diseases.¹⁰

APS is clearly related to maternal morbidity. The main obstetric-related characteristic is pregnancy loss, namely early recurrent miscarriage and late fetal death; however, several other complications have been reported including placental insufficiency leading to fetal growth restriction (FGR), pre-eclampsia and HELLP syndrome, placental abruption, premature delivery and maternal thrombosis.¹¹ The pathogenesis of pregnancy failure and thrombosis in APS is multifactorial, and includes perturbations of vascular endothelium, coagulation and fibrinolytic mechanisms and activation of complement.^{5,12}

The goal of pharmacological treatment is to protect the mother from thrombosis and reduce the risk of fetal loss. When no specific therapy is given during pregnancy, the rate of pregnancy loss may be as high as 50% to 90%.¹³⁻¹⁵ In last decades several therapeutic options including corticosteroids, low dose aspirin, heparin and immunoglobulin

have been used either as single agents or in combination in an attempt to improve the rate of live births in these women.^{4,15-18} Since 1994, LMWH was introduced in our institution, and combined with low dose aspirin was the therapeutic option to treat APS in pregnancy.

The aim of this study was to evaluate the outcome of PAPS pregnancies managed in our recurrent miscarriage clinic.

Patients and Methods

To assess maternal and perinatal outcome of women with PAPS we performed a retrospective analysis of 51 pregnant women (mean age 31.3, SD 4.6; min 20 max 42) surveilled in our recurrent miscarriage clinic (January 1994 to December 2007).

APS was diagnosed in the great majority of cases 41/51 (80.4%) during the investigation of pregnancy loss. All women met the accepted clinical criteria for APS and tested positive for lupus anticoagulant (LA) and/or medium to high titres anticardiolipin antibodies (aCL) measured on two occasions at least 6 weeks apart.^{1,2}

Eighteen women (35.3%) had a history of thrombosis. Deep venous thrombosis (DVT) was the most frequent thrombotic event (n=16). Two patients had suffered previous arterial cerebrovascular accidents, and five past pulmonary thromboembolism. Seven of these women were on warfarin before pregnancy. First thrombotic episode was related to estrogen containing oral contraceptives use in 8 patients, to pregnancy in two, and plane travel in one.

Forty one (80.4%) of these women had past pregnancy morbidity, with a total of 116 past pregnancies of which only 13.79% (n=16) resulted in live births. Ten were nulligests. Twenty one patients (42%) had a history of three or more previous pregnancy losses. Embryonic and fetal losses were the most frequent type of pregnancy failure (Table I).

Anticardiolipin antibodies (IgG and IgM) were identified with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and LA was detected with a standard activated partial thromboplastin time (aPTT) followed by dilute Russell's viper venom time (dRVVT). Forty four patients (86.3%) had positive aCL and 33 (64.7%) lupus anticoagulant. 27 tested positive for both tests. β 2 glycoprotein I antibodies were not routinely measured until 2002. Since that year 22 women tested positive for anti- β 2 glycopro-

Table I. Previous obstetric history

Pregnancy loss	Pre-embryonic	Embryonic	Fetal	Stillbirth
Gestational age	< 6 w	6-9 w	10-22 w	>22 w
N° losses	6	44	34	16

tein I (all positive for either aCL or LA).

Women with systemic lupus erythematosus or other autoimmune diseases were excluded.

All patients were managed by a multidisciplinary support team, which included an obstetrician and an internist. Most of the patients 43/51 (84.3 %) had a preconceptional consultation. One woman carried already a 2nd trimester pregnancy in the first visit to our clinic. Although the frequency of the surveillance was individualized, women attended for antenatal care as having high-risk pregnancies and, both the mother and the fetus, were closely monitored at least monthly until 32th week and weekly thereafter.

All patients except that one presenting with an ongoing 2nd trimester pregnancy started low dose aspirin (100 mg daily) as soon as they had a positive urinary pregnancy test. Vaginal ultrasound scans were performed from 6 weeks of amenorrhoea. When fetal heart activity was seen on ultrasonography, low molecular weight heparin (LMWH) was added. Treatment with aspirin was stopped one week before delivery, to allow for epidural analgesy. LMWH was continued until onset of labor or the day before a planned delivery and resumed for 4 to 6 weeks. Women with previous venous thrombotic events, and on oral anticoagulation, started LMWH when an urinary pregnancy tested positive and restarted postpartum warfarin as soon as possible. Anti-Xa activity was not measured routinely.

Uterine artery Doppler waveform studies were performed at 22 - 24 weeks' gestation in 30 gestations; serial growth scans were accomplished in all pregnancies from 24 week's until delivery, with increased fetal surveillance if FGR was suspected.

The timing of delivery was assessed individually. In uncomplicated cases, induction of labor was not recommended until 40 weeks' gestation. Cesarean sections were performed for obstetric reasons.

After delivery, patients were counseled about the important risk of developing thrombotic complications associated with APS and were referred to our family planning clinic. Estrogen containing

oral contraceptives use was contraindicated.

Obstetric outcomes included: pregnancy loss, the presence or absence of gestational hypertensive disorders, fetal growth restriction (estimated fetal weight below the 10th centile for gestational age), premature delivery (before 37 weeks of gestation), caesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, birth weight and maternal thromboembolism.

Results are presented as frequencies and mean \pm SD as appropriate. Fisher's exact test was used to compare categorical variables. For comparison between two means an independent student's t test was performed. Statistical significance was defined as $p < 0.05$ (SPSS version 15, Chicago IL, USA).

Results

There were a total of 67 gestations (66 singleton and one twin gestation). Fourteen women had more than one subsequent pregnancy. The live birth rate was 85.1% (57/67) with 10 pregnancy failures: seven in the first and second trimesters, one late fetal death and two medical terminations of pregnancy (one APS related and one due to fetal cardiac malformation). The only patient, who started late pregnancy surveillance and carried already a 12th week gestation in the first visit to the clinic, resulted in a 2nd trimester miscarriage (Table II).

The group of patients who were positive for both LA and aCL had the worst pregnancy outcome with a success rate of 75.7% against 96.71% if only one antibody was present ($p < 0.05$). A past thrombotic event was also a strong risk factor for pregnancy failure, odds ratio 5.98 95% CI (1.17 - 33.98).

In pregnancies that progressed beyond 20 weeks there were 13 hypertensive complications: two pregnancy induced hypertensions, 4 superimposed preeclampsia, 2 mild and two severe preeclampsia and 3 HELLP syndromes. The most serious situations (2 severe preeclampsias and three

Table II. Pregnancy outcome

Loss Type	Pregnancy losses				Living children (weeks)				
	1st trim	2nd trim	Stillbirth	TOP*	24 - 27	28 - 31	32 - 33	34-36	>37
n	3	4	1	2*	1	4	3	5 [§]	45
Total	10				58				

*Two Terminations of Pregnancy: One severe hypoplastic left heart syndrome (HLHS) diagnosed at 20th week. One severe FGR diagnosed at 22th week

§One twin pregnancy

HELLP) occurred before 34 weeks of gestation. One woman developed HELLP syndrome at 18' weeks of gestation with a prolonged stay in an intensive care unit.

There were 9 cases of fetal growth restriction (FGR) with four fetal deaths: three before 24 weeks' gestation and one 31 weeks' stillbirth. Two of these FGR gestations were complicated by placental abruption at 28 and 32 weeks' (one HELLP syndrome), both with living children.

46.7 % (14/30) of women had Doppler uterine artery protodiastolic notches. This finding was associated with prematurity ($p < 0.01$) and FGR ($p < 0.05$). Patients with FGR were 2.6 times more likely to have an abnormal uterine artery Doppler profile than patients without FGR (likelihood ratio of 2.6). The small number of cases does not permit the 95% CI calculation.

54.4% of the patients delivered by caesarean section. The major indication was fetal distress (35.5 %), followed by failed induction of labor (21.6%).

There were 58 live newborns (one twin gestation). The probability of having a live baby was 85.1%, a figure significantly greater than that (13.79%) observed before therapy ($p < 0.001$). Mean (\pm SD) birthweight was 2837 ± 812 g (min 460 max 4050) at mean gestational age 37 ± 3.3 weeks (min 24 max 40). Mean birthweight percentile was 42.8 ± 23.5 .

Twelve of the successful pregnancies (21 %) resulted in a preterm delivery. This was due to spontaneous labour in four cases (one twin pregnancy). Fetal growth restriction was the indication for termination of pregnancy in 4 patients, HELLP syndrome in two and placental abruption in another two cases. One third (4/12) of these mothers had history of previous late fetal deaths and eight (67%), of previous thrombotic events. Most of them (83%) had pathological uterine Doppler at 22-24 weeks.

All babies were examined by a paediatrician shortly after delivery. Ten were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). Only one neonate weighed 460 g, who was delivered by caesarian section at 24 week' gestation for HELLP syndrome, required a more aggressive management due to bronchopulmonar dysplasia and retinopathy of prematurity grade II. This neonate responded well in the NICU and was discharged 154 days after. The other 9 babies were admitted to the unit with mild prematurity complications. Four of them required a short time of ventilatory support. There were no cases of neonatal thrombosis, intraventricular hemorrhage or neonatal deaths.

No woman developed a thromboembolic complication during pregnancy or puerperium. There were no maternal deaths (Table III).

Discussion

In the last three decades many efforts have been made to identify the best way to monitor and to manage pregnancies associated to APS. Nowadays, with an appropriate treatment, a close obstetric monitoring and careful delivery timing, APS patients can reach live birth rates higher than 70%.¹⁸

Table III. Outcome data (67 pregnancies)

Live births (n)	58 *	(85.1%)
Mean Gestational age at birth	37.05	± 3.3 W
Mean Birth weight	2837	± 812 g
Pregnancy loss (n)	10	(14.9 %)
Preterm birth (n)	12	(21%)
FGR (n)	9	(15.5%)
Pregnancy-related hypertension (n)	13	(21.3%)
Caesarean section (n)	31	(54.4%)

*One twin pregnancy

Success, defined as fetal survival, was reached in 85.1% of our patients, similar to reported by others in treated women with PAPS.¹⁹⁻²¹

Positivity for both LA and aCL and a previous thrombotic history were the two main predictors for bad outcome.

The association between severe preeclampsia and APS has long been described in several studies. Since the statement of the clinical criteria for antiphospholipid syndrome in 1999,¹ several publications emerged supporting or refuting an association between these antibodies and preeclampsia.^{14,23-25} In a recent study including 406 women with severe preeclampsia, the prevalence of antiphospholipid antibodies (13%) was significantly higher than in controls (3.7%).²⁶ In our cohort, 21.3% of pregnancies (13/61) that progressed beyond 20 weeks were complicated by hypertensive disorders (pre-eclampsia, superimposed preeclampsia or HELLP syndrome). This was a very high prevalence compared to the overall hospital rate (6%).²⁷ Elevated preeclampsia prevalence (18%) was also found by Lima et al, in sixty patients with primary and secondary APS,²⁰ and by Tincani et al (11.6%) in 58 patients with PAPS.²²

APS patients seem to be more susceptible to early-onset HELLP syndrome. This complication can occur as early as 15–20 weeks' gestation and might progress rapidly, often necessitating termination of the pregnancy.^{28,29} In our series, all the four cases of HELLP syndrome occurred before the 32th week of gestation. In one case it developed at 18th weeks, and was a life-threatening condition. In a recent study, HELLP developed in 44% of the cases during the second trimester and 12.5% at 18–20 weeks.²⁸

Fetal growth restriction complicated five (10.6%) of our successful pregnancies (5/47), similar to those found by Stone et al (13.3%)²¹ and Cervera & Balasch (12.8%).¹⁹

Uterine artery Doppler blood flow analysis provides a noninvasive indirect method of screening women with risk for uteroplacental insufficiency.³⁰⁻³² Various studies have been performed to validate the predictive value of uterine artery Doppler waveform pattern in relation to pregnancy outcome in APS patients.^{21,31,33} In our data, the existence of protodiastolic uterine artery notches was also associated with fetal growth restriction and preterm delivery.

The cesarean section rate in this cohort was very high (54.4%), compared to the overall rate of our hospital (30%). However, high cesarean section ra-

tes were described as well by other authors, probably related to women's past obstetric history. Stone et al in a prospective study with 33 PAPS gestations reported a 59% C-section rate.²¹ In the study by Backos et al, 46% of the women also delivered by caesarean.³⁴

In most studies, a significant number of APS pregnancies were associated with premature delivery. In a controlled evaluation of 69 gestations in 58 PAPS patients, Tincani et al found an 18.8% overall prevalence of prematurity.²² Cervera & Balasch in a series of 77 treated pregnancies in 56 women with primary or secondary APS, found a similar rate of premature deliveries (21.4%).¹⁹ Rai et al reported a 24% preterm rate.⁴ In our population, the main problem was also prematurity which occurred in up to 21 % of the successful pregnancies.

Conclusions

Antiphospholipid syndrome is frequently associated with complications during pregnancy. Despite a high incidence of obstetric complications, such as preeclampsia, FGR and prematurity, early treatment with aspirin and LMWH combined with careful maternal-fetal monitoring was, in our population, associated with a high chance of a live newborn. An accurate preconceptional counseling and a close collaboration between obstetricians and other specialties was essential for this outcome.

Correspondence to

Fátima Serrano
Rua Joaquim Paço D'Arcos, nº 2, 3º F;
1500-366 Lisboa
Tel.: +351 213 184 000
E-mail: fatima_serrano@hotmail.com

Acknowledgments

We are especially grateful to Israel Macedo for his valuable revision of the manuscript and to Paulo Onofre for his support with a "computer crash".

References

1. Wilson W, Gharavi A et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.
2. Miyakis S, Lockshin T, Branch D et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 297.
3. Branch D, Eller A. Antiphospholipid syndrome and

- thrombosis. *Clin Obstet and Gynecol* 2006; 49: 861-874.
4. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314: 253-257.
 5. Bowie E, Thompson J, Pascuzzi C. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430.
 6. Greaves M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2009; 123: 4-9.
 7. Nilsson I, Asted B, Hedner U. Intrauterine death and circulating anticoagulant. *Acta Med Scand* 1975; 197: 153-159.
 8. Firkin B, Howard M, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 1980; 2: 366.
 9. Carreras L, Defreyne G, Machin S et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1: 244-246.
 10. Harris E. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324-326.
 11. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1028-1039.
 12. Mackman N, Girardi G. Tissue factor in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss: a pro-inflammatory molecule. *Lupus* 2008; 17: 931-936.
 13. Rai L, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301-3304.
 14. Geis W, Branch W. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet and Gynecol* 2001; 44: 2-10.
 15. Branch D. Antiphospholipid antibodies and pregnancy maternal implications. *Semin Perinatal* 1990; 14: 139-146.
 16. Esplin M. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 20-28.
 17. Branch D, Peacemen A et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obst and Gynec* 2000; 182: 122-127.
 18. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-1344.
 19. Cervera R and Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; 13: 683-687.
 20. Lima F, Khamashta M, Buchanan N, Kerslake S, Hunt B, Hughes G. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumat* 1996; 14: 131-136.
 21. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 243-245.
 22. Tincani A, Lojacono A, Taglietti M et al. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002; 11: 649.
 23. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott Jr. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-545.
 24. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
 25. Lee R, Brown M, Branch D, Ward K, Silver R. Anticardiolipin and anti B2 glycoprotein I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294-300.
 26. Mello G, Parretti E, Marozio L et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005; 46: 1270-1274.
 27. Lermann R, Ribeiro F, Dias E, Campos A. Complicações hipertensivas na gravidez na Maternidade Dr. Alfredo da Costa. *Arquivos Mat. Alfredo da Costa* 2006; 6: 9-11.
 28. Le Thi Thuong et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 273-278.
 29. Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3:140-147.
 30. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182-188.
 31. De Carolis S, Botta A, Garofalo S et al. Uterine artery velocity waveforms as predictors of pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome: a review. *Ann NY Acad Sci*. Jun 2007; 1108: 530-539.
 32. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 287-297.
 33. Le Thi Thuong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006; 45: 332-338.
 34. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott I, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *BJOG* 2005; 106: 102 - 107.

SAFETY AND EFFICIENCY OF INFLUENZA VACCINATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Liz Wallin,* Wagner Quintilio,** Felipe Locatelli,* Albino Cassel,* Marilia Barreto Silva,* Thelma L Skare*

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) patients have a higher infection rate than the general population. The role of influenza vaccination in SLE patients has been a matter of discussion due to the risk of disease exacerbation and to the influence of the disease and its treatment on vaccine efficacy.

Objective: To study safety and efficiency of influenza vaccination in SLE patients.

Methods: We studied 47 SLE patients and 27 healthy controls for influenza hemagglutinin titers before and 6 weeks after immunization. SLE patients were scored for disease activity by SLEDAI before and after receiving the vaccine. We also studied antibody titers in SLE patients according to the use of glucocorticoid, methotrexate and azathioprine.

Results: Seroprotection after vaccination was equal in SLE patients and healthy controls although seroconversion was lower in SLE patients for one of the three antigens tested. No significant increase in SLEDAI was observed. Medications such as methotrexate and azathioprine did not change the mean titers of antibody response but glucocorticoids did affect the response to one of the antigens.

Conclusions: Although immune response to influenza vaccine in SLE patients may be diminished it is safe and effective.

Keywords: Immunization; Influenza; Systemic Lupus Erythematosus; Vaccination.

Introduction

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a higher infection rate than the general population. At least 50% of them will have one severe infectious episode caused by common or opportunistic microorganisms during the course of the disease.^{1,2} Among the predisposing factors for increased rate of infection are low complement levels, functional alterations of phagocytic cells, impaired cellular immunity with lymphopenia and decreased cytokine production, reduced immunoglobulin production, low capacity of microorganism elimination by reticulo-endothelial system and use of immunosuppressant drugs.^{1,2}

Vaccination is a cheap and efficient way to avoid some infections. Live vaccines are contraindicated in immunosuppressed patients and in those using more than 20 mg of prednisone per day or equivalent but there is some evidence that inactivated and component vaccines are safe in SLE.³ Even though vaccination of SLE patients has been largely debated; rheumatologists are reluctant to indicate it.⁴ There are, at least, two good reasons to explain this. The first is that SLE is an autoimmune disease of unknown etiology in which infectious epitopes are candidates for inducing or exacerbating the disease.^{5,6} There are some reports that vaccination flared the disease even causing patient's death.³ The second is that the protective response of SLE patients may be low making the vaccine ineffective.^{3,7}

Vaccination against influenza is recommended for immunocompromised people with high chances of infection similar to those of SLE.⁸

Previous studies have shown that vaccination against influenza in lupus patients is quite safe. Abu-Shakra et al⁷ however, studying serum of patients 6 weeks after influenza vaccination, found that autoantibodies such as anticardiolipin, anti-Ro, anti-La, anti-RNP but not anti-DNA were increased. The titers fell in the subsequent 12 weeks

*Rheumatology Unit, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

**Butantan Institute, São Paulo

and no patient had clinical manifestation of disease flare. Stojanovich,⁵ on the other side, found that this vaccine is well tolerated by SLE and rheumatoid arthritis patients.

Concerning protective response, Mercado⁸ studying 18 patients with SLE and 18 controls found an adequate level of protective antibodies in 61 to 72% of patients (the variations being caused by different studied antigens). Abu-Shakra et al,⁹ in 24 patients, found lower titers in SLE patients than in healthy controls and those titers were even lower in patients over the age of 50 or using azathioprine or prednisone in doses higher than 10 mg per day. Another study showed that influenza vaccination generated as good antibody response in children with SLE as in control children and that the response was not affected by immunosuppressant therapy.¹⁰ Vaccination response may vary according to immunogenicity and previous vaccinations.⁷

Considering the discrepant results in the literature we proposed to analyze the response of local SLE population to influenza vaccination as well as its potentially deleterious effects on clinical activity of disease.

Material and methods

The study was approved by the local Research Ethical Committee and all participants gave a written consent.

We included SLE patients with at least four American College of Rheumatology classification criteria for this disease,¹¹ older than 18 years that agreed to participate in the study from April to May 2007. None of them could be using cyclophosphamide or have active renal disease, central nervous manifestations or severe hematological manifestations. For control we invited healthy hospital workers and medical students.

SLE patients and controls should have blood drawn before and six weeks after influenza vaccination. Lupus activity was measured by SLE Disease Activity Index (SLEDAI). SLEDAI is a list of signs, symptoms and laboratorial findings to which are given values. A variation of 3 SLEDAI units is considered a disease flare.¹²

We included 47 lupus patients and 27 controls. None of them had received previous influenza vaccination.

SLE patient's age varied from 20 to 59 years old (mean 40.57±9.9) with one male and 46 female. Du-

ration of disease varied from 24 to 336 months (mean 103.3±65.9). Ten patients had had glomerulonephritis (class II, one patient; class III, four patients; class IV, four patients and class VI, one patient who was on hemodialysis). None of them had active renal disease. Twenty three patients used prednisone (mean dose 10.8 ±5.9 mg/day); eight were using methotrexate (mean dose 17.8±5.8mg/week); nine were using azathioprine (mean dose 133.3±25mg/day) and one was using mycophenolate mofetil (1,5 g/day). Control persons were aged between 22 and 57 years (mean 34.7±12.0) and there were four male and 23 female.

Vaccine used had influenza virus hemagglutinin (HI) for the following antigens: A/NewCaledonian/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) and B/Malaysia/2506/2004. Seroconversion was considered as a fourfold rise in the previous titer. Titers equal or over 1:40 were defined as protective against infection with influenza virus.⁷

Pre and post immunization hemagglutinin inhibition antibodies were tested according to a standard World Health Organization procedure.¹³ Sera were treated with a receptor destroying enzyme (V. cholera neuraminidase) to remove non specific inhibitors. Treated sera were tested against A/NewCaledonian/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) and B/Malaysia/2506/2004. Four hemagglutinin units in 25µL diluted in buffered saline and a 1% suspension of guinea pig erythrocytes were added to serial dilution of the sera (1:20 to 1:2560). Titer was determined as the last dilution of the serum that inhibited hemagglutinin. This procedure was repeated separately for each tested antigen.

Data obtained were studied through contingency and frequency tables. Fisher and chi squared tests were used for nominal variables and Mann-Whitney was used for numerical ones with the help of the software Graph Pad Prism 4.0. The adopted significance was 5%.

Results

Antibody level: The mean antibody level for lupus patients and controls before and after vaccination is showed in Table I. With all three tested antigens the mean value before and after immunization were lower in SLE patients. After immunization mean values for A/Wisconsin/67/2005 strain was 900.2±1012 µg/ml; for A/New Caledonian/20/99

strain 856±970 µg/ml and for M/Malaysia/2506/2004 strain 508.9±682.1 µg/ml in SLE patient against 1888± 108.3 µg/ml; 1994±1019 µg/ml and 1383±1059 µg/ml for the same antigens in healthy controls (Table I).

Seroprotection by vaccination: This study was repeated for each of the used antigens. Twenty five lupus patients (53.2%) and 23 controls (85.2%) already had seroprotection against influenza for the three antigens before vaccination. In SLE patients this protection raised to 68% for A/Wisconsin/67/2005; 76.6% for A/NewCaledonian/20/99 and to 63.9% for B/Malaysia/2506/2004 antigens. Comparative data on seroprotection levels obtained by lupus patients and controls after vaccination is seen in Figure 1.

When considering only patients and controls without previous seroprotection no difference was found in the number that became protected after vaccination (p=0.54 for A/NewCaledonian/20/99; p=0.10 for A/Wisconsin/67/2005 and p=0.53 for B/Malaysia/2506/2004 strains).

Seroconversion by influenza vaccine: Seroconversion was studied for each antigen isolated and is summarized in Table II. As observed, the number of SLE patients that achieved seroconversion was lower than healthy controls (61% vs. 81.4% for A/Wisconsin/67/2005 strain; 57.4% vs. 81.4% for A/NewCaledonian/20/99 and 51.1% vs. 62.9% for B Malaysia/2506/2004 strain). This difference reached statistical significance only for A/ NewCaledonian/20/99 (Table II).

Lupus activity before and after immunization: There was no statistical difference between the values of SLEDAI before (mean 1.19±2.0) and 6 weeks after vaccination (mean 1.6± 2.6) (p=0.14, t test).

Influence of treatment on seroconversion: Influence of glucocorticoid, azathioprine and methotrexate use on mean antibody titers is summarized in Table III. Glucocorticoid use was important

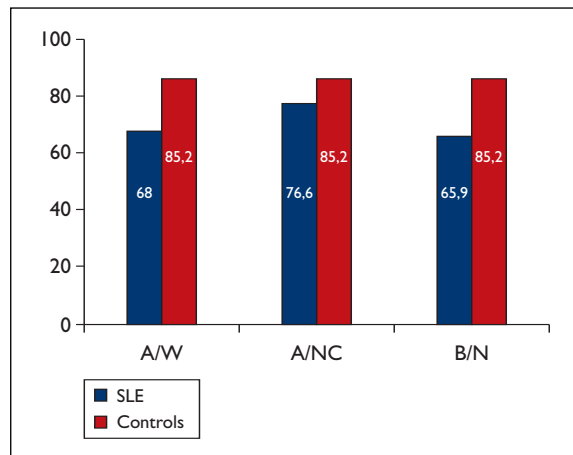


Figure 1. Seroprotection after influenza vaccination (%)
 A/W - A/Wisconsin strain/67/2005
 A/NC - A/New Caledonian/20/99 strain
 B/M - B/ Malaysia/2506/2004 strain
 *Fisher test

only with regards to the formation of antibodies against B/ Malaysia/2506/2004 strain (Table III).

Discussion

Even though SLE patients have lower influenza antibody levels than controls before and after immunization, we found that influenza vaccination in a stable SLE population can offer protection against the infection. Younger age of control persons may also have contributed to the observed difference. Seroconversion is slightly lower (although statistically significant only for one of the antigens). Nevertheless it is necessary to pay attention to the fact that influenza A causes more severe disease than influenza B and that in most seasons the prevalence of influenza A is higher than influenza B. Sufficient protection against influenza A is clinically more re-

Table I. Mean antibodies titer (µg/ml) in patients and controls before and 6 weeks after vaccination

	A/W		A/NC		B/M	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Lupus n=47	159±239	900.2±1,012	138.8±220	856±970	139±174.6	508.9±682.1
Controls n=27	1,059±1,114	1,888±1,083	1,305±1,120	1,994±1,019	980±1,409	1,383±1,059

A/W – A/Wisconsin strain/67/2005
 A/NC – A/New Caledonian/20/99 strain
 B/M – B/ Malaysia/2506/2004 strain

Table II. Seroconversion (fourfold rise on previous titers) in lupus erythematosus patients and controls six weeks after immunization

	A/W	A/NC	B/M
Lupus patients (n=47)	n=29 (61.7%)	n=27 (57.4%)	n=24 51.1%
Controls (n=27)	n=22 (81.4%)	n=22 (81.4%)	n=17 (62.9%)
P	0.11 (Fisher)	0.04 (Fisher)	0.32 (chi-squared)

A/W - A/Wisconsin/67/2005 strain

A/NC - A/New Caledonian/20/99 strain

B/M - B/ Malaysia/2506/2004 strain

levant than protection against influenza B. On the other hand it is reported that subtype H3N2 (which had a lower seroconversion rate in our study) causes more severe disease than H1N1.¹⁴

Immunosuppressive drugs such as methotrexate and azathioprine did not change the level of produced antibodies. Glucocorticoids altered only antibody production for B/M antigen. It is important to notice that the mean prednisone dose was quite low and this cannot be extrapolated to larger doses. Also, it is necessary to note that the patient

sample size is quite small and may be statistically underpowered. In the same way as in our SLE study, Fomin et al analyzing rheumatoid arthritis patients showed that DMARDs, including methotrexate, did not affect response to influenza vaccination.¹⁵ In the present study we do not confirm the findings of Holvast et al¹⁴ that azathioprine is associated with decreased efficacy of the vaccination.

With regards to safety we found in our study that influenza vaccination is safe and that lupus clinical activity did not rise as measured by SLEDAI before and 6 weeks after immunization.

We conclude that in stable disease, influenza vaccination is safe and effective and that SLE patients should be advised to receive it.

Correspondence to

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420- Curitiba Pr Brazil

Tel: 0413 2741 659

E-mail: tskare@onda.com.br

Acknowledgements

The authors wish to thank the Municipal Department of Health of Curitiba for donation of vaccines used for this study.

References

1. Bouza E, Moya JGL, Munoz P. Infections in systemic

Table III. Antibodies mean titers in lupus erythematosus patients according to treatment used six weeks after immunization.

GLUCOCORTICOID (GC) USE (mean dose of 10.8±5.9 mg/day)			
	With GC (n=23)	Without GC(n=24)	p (Mann Whitney)
A/W	807.0±1010	989.6±1027	0.54
A/NC	320.0±640.0	640.0±1280	0.20
B/M	234.8±310.6	771.7±831.3	0.018
METHOTREXATE (MTX) USE (mean dose of 17.8± 5.80 mg/week)			
	With MTX(n=8)	Without MTX(n=39)	
A/W	587.5±899.4	964.4±1032	0.37
A/NC	458.4±800.3	926.3±990.2	0.18
B/M	227.5 ±262.7	566.7±728.3	0.33
AZATHIOPRINE (AZA) USE (mean dose 133.3± 25 mg/day)			
	With AZA (n=9)	Without AZA (n= 38)	
A/W	540.0±498.1	985.6±1086	0.58
A/NC	1002 ±1185	822.4 ±926.9	1.0
B/M	398.9 ±408.4	541.1±743.0	0.81

A/W - A/Wisconsin strain

A/NC - A/New Caledonian strain

B/M - B/Malaysia strain

- lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15: 335-361.
2. Alarcón GS. Infections in Systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 849-875.
 3. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus* 2006; 15:778-73.
 4. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol* 2006; 33: 1469-1471.
 5. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2006; 13:373-375.
 6. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity- "vaccinosis": a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000; 14:1-10.
 7. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:2555-2557.
 8. Mercado U. Antibody response to influenza immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 19: 2295-2296.
 9. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2002; 369-372.
 10. Kanakoudi-Tsakalidou E, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Tsitsami S, Kyriasopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic disease and long term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 589-594.
 11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 12. Bombardier C, Gladman DD, Urowits MB, Caron D, Chan CH. Derivations of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheum* 1992; 35:630-640.
 13. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, WHO/CDS/CSR/NCS/2002.5 Rev. 1 Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/whocdscsrncs20025rev.pdf>
 14. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:913-918.
 15. Fomin I, Caspi D, Varsano N, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: The effect of disease modifying drugs, including TNF α blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-194.

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

Filadelfia, Estados Unidos (EUA)

16 a 21 de Outubro de 2009

EVALUATION OF BONE MECHANICAL STRENGTH AND FRACTURE RISK ASSESSMENT [FRAX[®]] IN PATIENTS WITH HIP JOINT REPLACEMENT SURGERY

A. Rodrigues,** J. Caetano-Lopes,* A. Nery***, E. Sousa,** J. Polido-Pereira,** M. Vale.*** P. Amaral,** J.C. Romeu,* M. Viana Queiroz,** J. Monteiro,*** M.F.Vaz,** J.E. Fonseca*** H. Canhão**

Abstract

Background: Fracture risk assessment tools are useful to calculate the long term probability of osteoporotic fracture. However, how it reflects bone quality is unknown. The aim of this study was to correlate the WHO clinical fracture risk assessment tool, FRAX[®], with bone mechanical properties.

Methods: Six patients submitted to hip replacement surgery, either due to osteoporotic fractures or to osteoarthritis, were evaluated. Bone samples were collected and the mechanical properties assessed by compression tests. Patients' data regarding the presence of clinical risk factors for fracture were registered. Laboratorial assessment of bone metabolic parameters and a dual X-ray absorptiometry (DXA) were done.

Results: Analysis of the load-displacement curves showed that patients with fragility fractures (n=4) had low values of elastic modulus, yield load and energy absorbed until yield point. Osteoarthritis patients tend to have a better biomechanical performance. Femoral neck DXA scan was also performed in 3 patients. Fragility fracture patients had a lower bone mineral density than the patients with osteoarthritis. FRAX[®] algorithm was applied and a positive relation was found between FRAX[®] results and biomechanical parameters. Blood bone metabolic markers were within the normal range for all the subjects.

Conclusions: The worse mechanical properties observed in the fragility fracture patients were related to high probability of fracture given by FRAX[®]. These observations, in a very small sample, need further confirmation. However, they suggest that the fracture risk assessment tool, FRAX[®], may reflect the current mechanical bone behavior of the patient.

Keywords: Mechanical Tests; Osteoporosis; Hip Fracture; Fragility Fracture; FRAX[®].

Introduction

Osteoporosis (OP) is defined as a systemic skeletal disease, characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration with a resulting increase in bone fragility and, hence, susceptibility to fracture.¹ Osteoporotic fractures, namely hip fractures, impose a major economic burden on health-care systems.² Globally, OP affects around 150 million people³ and in Europe it affects about 75 million persons.⁴ The *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) study performed in United States of America, revealed that 20% of post-menopausal Caucasian women, 12% of Hispanic women and 8% of African American women, have OP.⁵ In Portugal, the incidence of hip fractures caused by low or moderate impact falls in women varies from 154 to 572 per 100 000 inhabitants, while in men the incidence is lower and varies from 77 to 232 per 100 000 inhabitants.⁶⁻⁸

Currently, the standard diagnostic tool for osteoporosis is Dual X-ray Absorptiometry (DXA) which only measures bone mineral density (BMD) and does not take into consideration the quality of bone, including its microarchitectural and structural design. The assessment of osteoporosis by BMD alo-

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

**Department of Rheumatology and Bone Metabolic Diseases, Hospital de Santa Maria, Lisbon

***Departamento de Engenharia de Materiais, Instituto Superior Técnico, Instituto de Ciência e Engenharia de Materiais e Superfícies, Lisbon

****Department of Orthopaedics, Hospital de Santa Maria, Lisbon

ne underestimates the risk of having an osteoporotic fracture. For example, the annual incidence of hip fracture increases approximately 30 fold between 50-90 years but this is out of proportion to what would be expected by computing the fracture risk associated with the loss of bone that would occur during this 40 years time frame (only a 4 fold increase in fracture risk).² Although bone mass is an important component of the fracture risk, other abnormalities in bone structure contribute to fragility.

The strength of bone is determined by its composition and structure. It must be stiff, flexible and light.⁹ Bone is a composite structure composed mainly by type I collagen and calcium hydroxyapatite crystals.¹⁰ The increase in tissue mineral density potentiates bone stiffness but sacrifices flexibility. On the other hand, newly formed collagen gives flexibility to the bone but decreases stiffness. The composition and degree of collagen cross-linking also influence the mechanical performance.^{11,12} However, the occurrence of fracture depends on many aspects like the propensity to falls, energy of impact, bone size and not only on bone biomechanical proprieties and microarchitecture.¹³⁻¹⁶ A computer-based algorithm, FRAX[®], has recently been developed by the World Health Organization (WHO) in order to assess the ten year probability of fracture, taking into account clinical and epidemiological risk factors, as well as DXA results. The clinical risk factors include low body mass index, prior low-energy fracture, parental history of hip fracture, long term use of oral glucocorticoids, rheumatoid arthritis and other secondary causes of osteoporosis, current cigarette smoking and alcohol intake. The ten year fracture probability calculated by FRAX[®] depends on the fracture rate of each country. At the moment, interventional thresholds are being developed based on cost-effectiveness analysis of each country in order to allow the direct application of this methodology to clinical practice.^{2,17} However, a direct link between the fracture risk assessment at 10 years obtained by the FRAX[®] tool and the bone biomechanical properties at the moment of the evaluation would further contribute to refine the correct threshold for treatment decision based not only on epidemiological cost-effectiveness analysis but also on physiopathological and clinical data.¹⁸

Therefore, the aim of this exploratory study was to correlate the individual ten year probability of fracture, based on clinical fracture risk factors and DXA results, with bone mechanical properties.

Material and methods

Study population

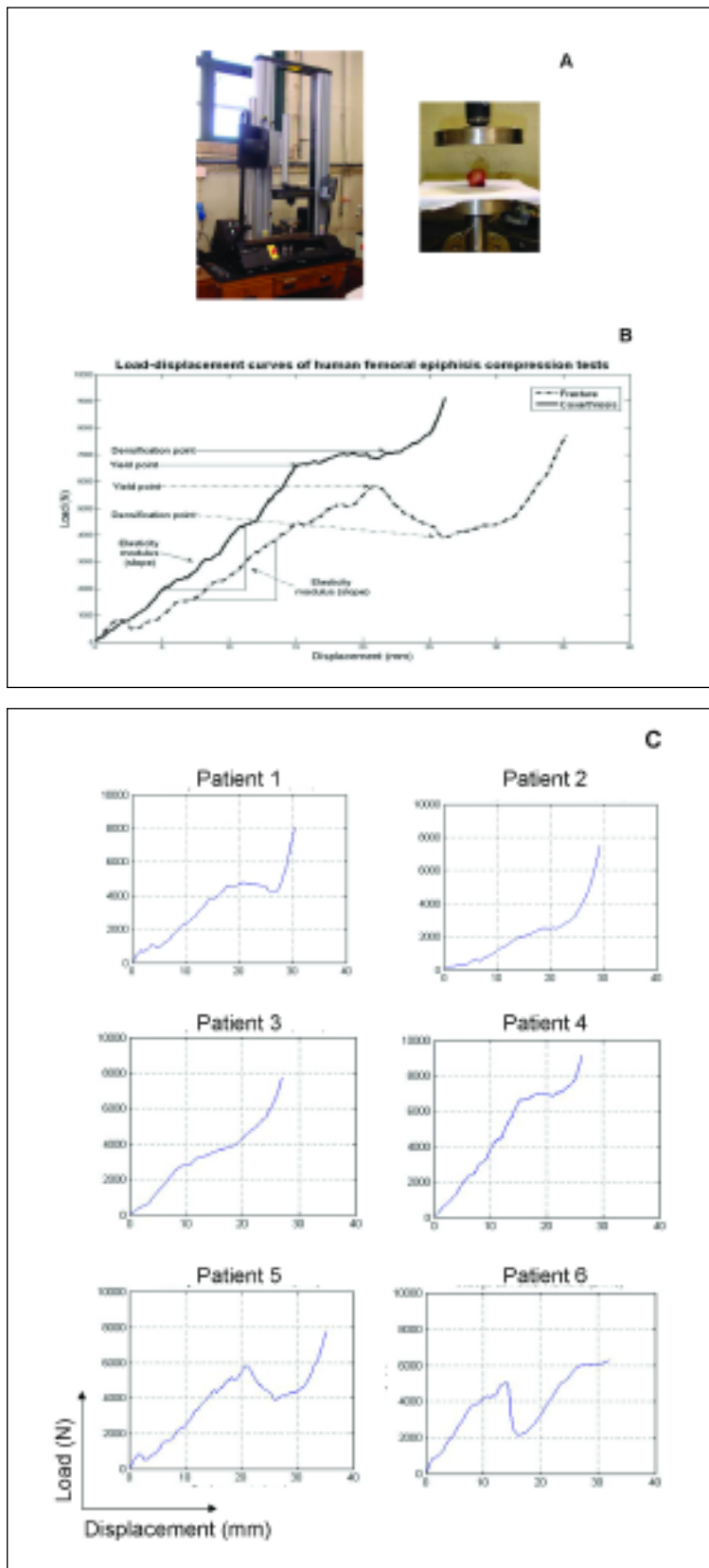
Patients submitted to hip replacement surgery, either due to osteoporotic fractures or to osteoarthritis, were evaluated. Laboratorial parameters of bone metabolism, such as bone alkaline phosphatase (ALP), bone specific alkaline phosphatase (BSALP), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), collagen type 1 beta C-terminal telopeptide (b-CTX), serum calcium and phosphorus and parathormone levels, were assessed. Femoral neck BMD was measured by DXA scan using a Lunar Prodigy densitometer (GE Healthcare, United Kingdom) and t score results were calculated using NHANES reference values for women aged 20-29 years.

Risk factors for fracture were obtained from a clinical protocol – age, sex, low body mass index ($BMI \leq 19 \text{ kg/m}^2$), prior fragility fracture, parental history of hip fracture, long term use of oral glucocorticoids (eg. for 3 months or more), rheumatoid arthritis and other secondary causes of osteoporosis, current smoking and alcohol intake (3 or more units/day). The probability of fracture at ten years was predicted using the FRAX[®] tool available online (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), calibrated to the epidemiology of fracture and life expectancy of Spain, since in Portugal this data was not available. The algorithm provides two outputs, the ten year probability of having a major osteoporotic fracture (clinical spine, hip, forearm or humerus) and the ten year probability of a hip fracture alone.

Mechanical tests

At the time of surgery, proximal femoral samples were collected and stored at -80°C . Samples were defrosted at room temperature before testing.

Compression tests on femoral epiphysis were performed in a universal testing machine (Instron 5566TM, Instron Corporation, Canton, USA) using a load cell of 10kN (Figure 1A). The biomechanical strength variables were displayed from the load-displacement curves (Figure 1B) obtained with the *Bluehill 2 Software* (Instron, Copyright 1997-2007) and analyzed using *MatLab 7.1* software (R14 SP3, The Mathworks, Inc, Copyright 1984-2006). The software has the ability to build stress-strain representations from load-displacement points once initial dimensions are provided for each specimen. In this test, a cross head speed of 0.1mm/s was used and elasticity modulus, yield load and energy until yield point were obtained.



Results

Study population and clinical risk factors for fracture

Six patients submitted to hip replacement surgery were evaluated for clinical risks factors for fracture. Five patients were women and one was a man. The arthroplasty was performed in four patients due to low energy trauma and in the other two because of osteoarthritis (Table I). All patients with a fragility fracture had between one to three clinical risk factors. Patient number one was under systemic corticosteroid therapy for several years due to asthma. Patient number two had terminal chronic renal failure since 2006. Patient number 3 had several spine osteoporotic fractures and patient 4 had simultaneously type 1 diabetes mellitus and tobacco habits. This last patient was under bisphosphonate treatment for several years. The patients submitted to hip replacement surgery due to osteoarthritis did not refer any clinical risk factor for fracture.

Femoral neck DXA scan was performed in 3 patients. Patients with fragility fracture had a lower bone mineral density than those

Figure 1. Experimental setup and load-displacement curves obtained after femoral head compression. Images of the testing machine and a human femoral head standing on the inferior plate of a compression test setup (A). Patient 1 and 5 load-displacement compression curve (B). Curves were obtained in order to determine the yield point = (yield displacement, yield load), or after calculations, the elastic modulus (slope of the curve between the origin and the yield point) and the energy until yield point (area under the graphic from the origin until the yield point, calculated using trapez

Table I. Epidemiological and clinical characteristics of the patients and their clinical risk of fracture assessment

	Femoral neck DXA								
	Diagnosis	Age (years)	Gender	BMI (Kg/m ²)	scan		Clinical risk factors (n)	FRAX®	
					T score	BMD (g/cm ²)		Major osteoporotic fracture (%)	Hip fracture (%)
Patient 1	FF	77	F	24.4	–	–	2	28.0	15.0
Patient 2	FF	67	F	24.6	-3.8	0.525	2	21.0	12.0
Patient 3	FF	86	F	20.4	–	–	1	26.0	15.0
Patient 4	FF	69	F	24.0	-2.0	0.738	3	11.0	4.7
Patient 5	OA	73	F	24.8	-1.6	0.673	0	5.4	1.4
Patient 6	OA	85	M	25.9	–	–	0	6.6	3.6

FF – Fragility fracture

OA – Osteoarthritis

Table II. Values calculated from mechanical compression load-displacement curves of human femoral epiphysis

	Diagnosis	Diameter (mm)	Elastic modulus (N/mm)	Yield load (N)	Densification load (N)	Energy until yield point (N/mm)	Energy until densification point (N/mm)
Patient 1	FF	41.87	240.7	4.602	4.237	39.465	80.603
Patient 2	FF	38.49	132.8	2.003	2.484	11.688	27.468
Patient 3	FF	41.18	319.8	2.842	4.927	13.804	59.818
Patient 4	FF	41.29	407.6	6.608	7.101	44.441	96.741
Patient 5	OA	43.13	287.5	5.826	4.571	58.939	104.210
Patient 6	OA	48.60	449.2	3.828	2.170	17.482	48.987

FF – Fragility fracture

OA – Osteoarthritis

with osteoarthritis (Table I).

Biochemical markers of bone turnover were within the normal range in all patients.

Fracture risk assessment predicts mechanical bone behavior

Analysis of the load-displacement curves of patients submitted to hip replacement surgery was done. In this kind of curves the size of the femoral heads has an impact in the biomechanical behaviour. Osteoarthritic samples tend to have a larger diameter than femoral heads collected from fragility fractures, in the same way that men tend to have larger femoral epiphysis than women. So, in order to make a more accurate comparison, it was used the largest fragility fracture woman's femoral head (patient 1) and the smallest osteoarthritic (patient 5), where the difference in diameter is 1.27cm. These patients were both women and the

age difference was of 4 years. The analysis of the load-displacement curves (Figure 1B), from the femoral heads of patients 1 and 5, showed that the fragility fracture sample (Table II) had lower, elasticity modulus (reflecting reduced stiffness), yield load (meaning that a lower load was needed to cause the first microfractures and to start a plastic and definitive deformation of bone) and energy until yield point (that is, the energy that bone can support before fracture) than the osteoarthritic one.

Regarding the other femoral heads, with exception of the elastic modulus, the load and the energy absorbed until the yield point were higher in the osteoarthritic femoral heads than in the fragility fracture ones.

Patient number 4, who had a fragility fracture and was under bisphosphonate therapy, was an exception, revealing a better biomechanical per-

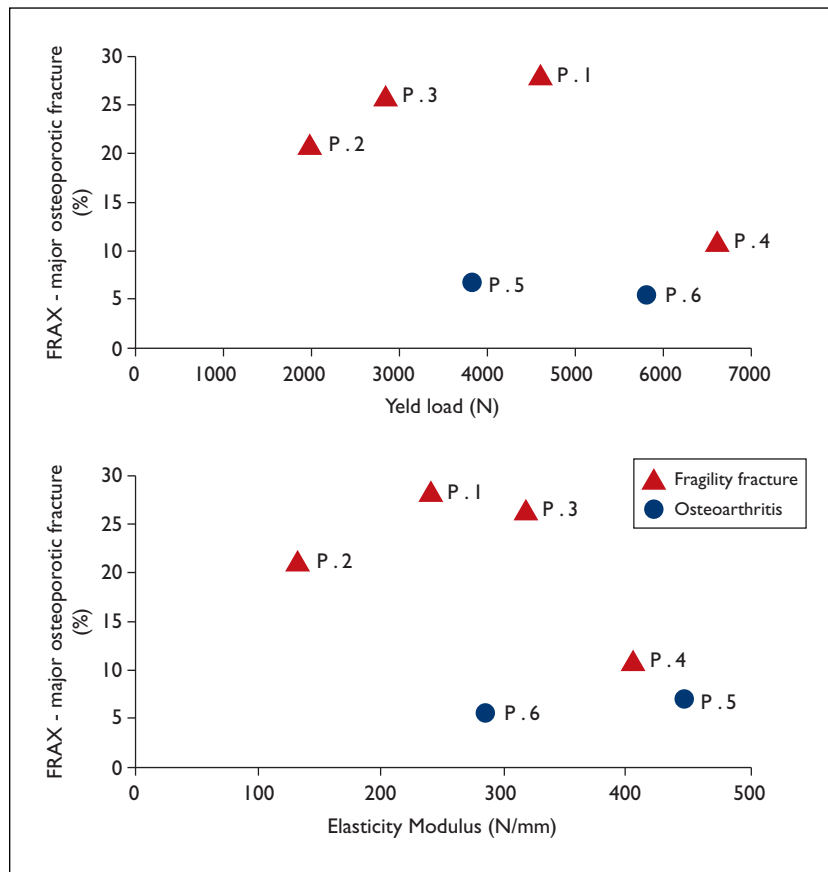


Figure 2. Relation between the ten years probability of having a major osteoporotic fracture given by FRAX® and the biomechanical parameters elastic modulus and yield load

formance than the others with fragility fracture.

The FRAX® algorithm was applied and the probability of hip fracture and the ten year probability of having a major osteoporotic fracture was determined in each patient (Table I) and then compared with biomechanical parameters (Figure 2). In fragility fracture patients FRAX® output was always above 20% (21-28%) with exception of patient 4 that had probability of having a major osteoporotic fracture of 11%. These patients had worst mechanical behaviour. Moreover, in this group patient 4 was the one that have the better mechanical performance along to the lower FRAX output, reinforcing the multifactorial mechanism of fracture. In Patients 5 and 6 (osteoarthritis) the risk of major osteoporotic fracture was of 6,6% and 5,4% respectively and they had good mechanical performance.

A positive relation was found between the results from FRAX® and the biomechanical param-

eters resulted from the compression tests. Patients with higher fracture risk were found to have poor biomechanical performance.

Discussion

The World Health Organization fracture risk assessment tool – FRAX® – was developed based in clinical risk factors for fractures identified in previous meta-analysis. It uses data from nine cohorts, including those from North America, Europe, Asia and Australia and it has been validated in eleven independent populations with similar geographic distribution.¹⁸ The FRAX® tool calculates the ten year absolute risk for fracture and represents a step forward when compared to the relative risk provided by DXA measurements; it can have major implications in the future, with impact in pharmacoeconomic and clinical treatment decisions. Bone

properties, namely mechanical ones, depend on bone structure, which ultimately are influenced, through complex and not fully understood mechanisms, by clinical risk factors and bone mineral density, which are the variables required for the calculation of fracture risk probability by FRAX®. However, it is unknown how fracture risk computation by FRAX reflects bone quality and mechanical properties at the time of assessment, which is of major importance since the OP therapeutic interferes with bone quality.¹⁹⁻²¹ This work, performed as an exploratory proof of concept approach, relates the ten year probability of fracture given by FRAX® with the deterioration of the quality of bone analysed by mechanical tests. Despite promising, this study has major limitations such as the sample size and the fact that the whole femoral head was used for the compression tests, which means that cortical, trabecular and water bone components were tested simultaneously which might have difficult data interpretation.²² However, *in vivo*, load is applied on whole femoral head and indeed these factors influence the mechanical response in real life conditions. The problem is that femoral heads are neither homogeneous, nor perfect spheres with the same dimensions, which induces bias in the compression results and limits their reproducibility. Therefore, the lack of reproducibility does not allow us to have an accurate comparison between the two study groups. However, comparing patients 1 and 5, who have the most alike age and anatomic features, suggests that the biomechanical behaviour is worse for the patients that had a fragility fracture than for those with osteoarthritis.

This exploratory study allows us to sustain the hypothesis that FRAX® can have a correlation with mechanical properties and it is our view that this concept should be tested in a larger sample with mechanical tests performed in cylinders of trabecular bone extracted from the femoral epiphysis, which enables to calculate stress and strain and will allow to compare the mechanical results from different sample dimensions, thus, conducting to a higher reproducibility.

Conclusion

The worse mechanical properties observed in the patients that sustained a fragility fracture were related with the higher probability of fracture

calculated by FRAX®. These observations, in a very small sample, need further confirmation. However, they suggest that the fracture risk assessment tool FRAX® may reflect bone mechanical behaviour.

Acknowledgements

Work supported by a grant from Sociedade Portuguesa de Reumatologia/Schering-Plough 2006 and by the PTDC/SAU-BEB/65992/2006 grant from Fundação para a Ciência e Tecnologia.

Correspondence to

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

References

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-1767.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397.
3. Australia O. The burden of brittle bones: costing osteoporosis in Australia. Access Economics 2001.
4. Madhok R, Kerr H, Capell HA. Recent advances: rheumatology. *Bmj* 2000; 321: 882-885.
5. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr. et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.
6. de Pina MF, Alves SM, Barbosa M, Barros H. Hip fractures cluster in space: an epidemiological analysis in Portugal. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1797-1804.
7. Lamghari M, Tavares L, Camboa N, Barbosa MA. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J Cell Biochem* 2006; 98: 1123-1129.
8. Canhao H, Fonseca JE, Queiroz MV. [Eating habits and life styles in a Portuguese population-protective and risk factors for osteoporosis]. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 331-339.
9. Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-2261.
10. Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port* 2007; 32: 103-110.
11. Boivin G, Bala Y, Doublier A et al. The role of minera-

- lization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone* 2008; 43: 532-538.
12. Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials. *Progress in Materials Science* 2007; 52: 1263-1334.
 13. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 641-651.
 14. Li X, Liu P, Liu W et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. *Nat Genet* 2005; 37: 945-952.
 15. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010-2018.
 16. Fyhrrie DP. Summary-Measuring "bone quality". *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 318-320.
 17. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009.
 18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX - assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-1408.
 19. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 215-222.
 20. Balena R, Toolan BC, Shea M et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-2586.
 21. Bauss F, Dempster DW. Effects of ibandronate on bone quality: preclinical studies. *Bone* 2007; 40: 265-273.
 22. Sun SS, Ma HL, Liu CL, Huang CH, Cheng CK, Wei HW. Difference in femoral head and neck material properties between osteoarthritis and osteoporosis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008; 23 Suppl 1: S39-47.

VIII Jornadas do Aparelho Locomotor. Novos Desafios em Reumatologia

Braga, Portugal
30 a 31 de Outubro de 2009

QUALIDADE DE VIDA E VIVÊNCIA DA DOR CRÓNICA NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

Paula Oliveira,* Paulo Monteiro,** Margarida Coutinho,* Maria João Salvador,**
 Maria Emília Costa,* Armando Malcata**

Resumo

Objectivos: Avaliar as diferenças na qualidade de vida do ponto de vista da saúde física e mental, limiar e percepção de dor e utilização de estratégias de *coping* passivo com a dor crónica (especificamente, estratégias de afastamento, preocupação e repouso) e conhecer as associações entre as diferentes variáveis em três grupos de doentes reumáticos – fibromialgia (FM), artrite reumatóide (AR) e osteoartrose (OA).

Material e métodos: 86 participantes com o diagnóstico de FM ($n = 25$), AR ($n = 31$) e OA ($n = 30$) completaram as seguintes medidas de avaliação: Questionário Sociodemográfico e Clínico (QSDC), Questionário de Estado de Saúde (SF-36v.2), Questionário de Formas de Lidar com a Dor (PCI), escala visual analógica da dor (EVA) e avaliação do limiar da dor com aplicação do dolorímetro. O tratamento estatístico dos dados foi realizado através do programa SPSS.

Resultados: Os dados indicam que os pacientes com FM percebem, por um lado, os níveis mais reduzidos de qualidade de vida e limiar de dor e, por outro lado, os níveis mais elevados de percepção da dor (EVA) e utilização de estratégias de *coping* passivo. O padrão de associações entre variáveis nos três grupos em estudo sugere que o processo de dor crónica tende a ser gerido com mais sucesso entre os pacientes com OA, seguindo-se AR e, por fim, FM.

Conclusões: Destaca-se a pertinência de uma abordagem biopsicossocial na avaliação e intervenção junto do doente reumático, em função das especificidades associadas a cada patologia.

Palavras-chave: Qualidade de vida; Dor crónica; Fibromialgia; Artrite reumatóide; Osteoartrose.

*Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto

**Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Abstract

Objectives: To assess differences among health-related quality of life, pain threshold and perception, and passive coping strategies with chronic pain (specifically retreating, worrying, and resting), as well as associations among variables in three groups of rheumatic patients – fibromyalgia (FM), rheumatoid arthritis (RA), and osteoarthritis (OA).

Material and methods: 86 participants diagnosed with FM ($n = 25$), RA ($n = 31$) and OA ($n = 30$) completed the following measures: Clinical and Sociodemographic Questionnaire (QSDC), Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36v2), Pain Coping Inventory (PCI), visual analogic scale (VAS) for pain, and dolorimeter for threshold pain. SPSS software was used to perform statistical analyses.

Results: FM patients reported the lowest levels of quality of life and threshold pain, as well as the highest levels of pain perception and passive coping with chronic pain. Associations between variables support that experience with chronic pain is managed more successfully in OA patients, followed by RA patients and, finally, by FM patients.

Conclusions: Our findings support the adoption of a biopsychosocial model for assessment and intervention with rheumatic patients, considering specificities associated to each illness.

Keywords: Health-related Quality of Life; Chronic Pain; Fibromyalgia; Rheumatoid Arthritis; Osteoarthritis.

Introdução

As doenças reumáticas acarretam um considerável impacto em termos físicos, psicológicos e sociais para os pacientes, sendo deste modo pertinente a utilização de medidas de avaliação multidimensionais no que diz respeito à qualidade de vida dos

mesmos.^{1,2} O *Medical Outcomes Study Short Form Health Survey* (SF-36) tem sido amplamente utilizado como instrumento de avaliação da qualidade de vida, incluindo oito sub-escalas (função física, desempenho físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental) as quais podem ser agrupadas em duas componentes gerais, designadamente a componente de saúde física (que inclui as primeiras quatro sub-escalas mencionadas) e a componente de saúde mental (que inclui as restantes sub-escalas referidas).³⁻⁵

Os estudos de investigação têm sugerido que pacientes com FM, comparativamente com pacientes com AR e OA, tendem a relatar uma pior qualidade de vida percebida quer em termos de saúde física, quer de saúde mental.⁶⁻¹⁰ Porém, em estudos onde foi aplicado o SF-36 verifica-se alguma inconsistência no que se refere às sub-escalas específicas onde as referidas diferenças entre grupos emergem.⁶⁻⁹

Nos três grupos de doentes reumáticos mencionados tem-se verificado que a dor e as implicações da mesma revelam ser componentes importantes para a compreensão da qualidade de vida dos pacientes, quer quando são comparados com a população em geral, quer com amostras clínicas que apresentam outro tipo de patologia (epicondilite, lesões por esforços repetitivos ou lesões músculo-esqueléticas relacionadas com o trabalho (LMERT), tendinite e capsulite).⁹

Não obstante a centralidade da dor nas doenças reumáticas, o limiar e percepção da mesma parecem assumir padrões diferenciados em função das diferentes patologias. Mais concretamente, Laurson *et al*⁶ verificou que entre pacientes com FM, endometriose, lombalgia e artrite reumatóide não se verificaram diferenças significativas no que se refere ao limiar de dor, avaliado por dolorímetro. Porém, na avaliação da percepção da dor, por escala visual analógica, os pacientes com FM foram aqueles que apresentaram níveis significativamente superiores comparativamente com os restantes grupos. Outros estudos, desenvolvidos com pacientes FM e AR confirmam este último dado, mostrando que pacientes com FM, comparativamente com AR, apresentam níveis significativamente superiores de percepção de dor.¹⁷ Porém, Ofluoglu *et al*¹¹ não encontraram diferenças significativas na percepção de dor, entre pacientes com FM e AR. Por sua vez, num estudo desenvolvido com pacientes com FM, AR e OA, os primeiros registaram os mais

elevados níveis de dor percebida, comparativamente com os restantes grupos que apenas apresentaram uma diferença marginalmente significativa entre si.¹⁰

Uma outra abordagem da vivência da dor crónica, refere-se às formas que o indivíduo utiliza para lidar com a dor crónica, ou seja as suas estratégias de *coping*, as quais se têm revelado úteis na compreensão da qualidade de vida do doente reumático. As referidas estratégias não podem ser perspectivadas como intrinsecamente adaptativas ou desadaptativas, dependendo tal avaliação de factores de natureza individual, natureza e cronicidade do problema de dor, situação específica, experiência prévia de alívio de dor, bem como outros factores.¹² As estratégias de *coping* passivo com a dor crónica englobam aquelas através das quais o indivíduo lida com a dor pela tendência em restringir o funcionamento e apresentar cognições negativas associadas à mesma.¹³ Estudos de investigação prévios têm apontado que estratégias de *coping* passivo se associam com aspectos negativos em termos físicos, psicológicos e sociais. Além disso, tendem a encontrar-se especialmente representadas em indivíduos com FM, comparativamente com outros grupos de doentes reumáticos, nomeadamente AR e OA.¹²⁻¹⁷

Mediante o exposto, torna-se relevante aprofundar no presente trabalho o estudo das diferentes dimensões da qualidade de vida em geral, e da dor crónica, em particular junto de doentes reumáticos. Dada a natureza multidimensional da dor crónica, destaque-se que o estudo da mesma poderá beneficiar com uma abordagem que considere simultaneamente dados obtidos através de medidas que recorrem a instrumentos objectivos (ex: dolorímetro), aliados a questionários de auto-retrato que traduzem a vivência individual subjectiva dos pacientes face à dor crónica. Deste modo, poder-se-á dar um contributo para a conceptualização da avaliação e intervenção do doente reumático de acordo com uma perspectiva biopsicossocial.

Objectivos

Os objectivos do presente estudo consistiram em quantificar as diferenças na qualidade de vida, limiar e percepção de dor e utilização de estratégias de *coping* passivo com a dor crónica entre três grupos de doentes reumáticos (fibromialgia, artrite

reumatóide e osteoartrose), bem como estimar, nestes grupos, as associações entre as diferentes variáveis em estudo (qualidade de vida, limiar e percepção de dor e estratégias de *coping* passivo com a dor crónica).

Material e métodos

Participantes e procedimento

O recrutamento da amostra ocorreu no Serviço de Reumatologia dos HUC, entre Maio e Dezembro de 2007. Um total de 86 pacientes participaram no presente estudo, 25 com FM, 31 com AR e 30 com OA. Os participantes das referidas subamostras foram seleccionados de acordo com a patologia diagnosticada, sendo que os mesmos cumpriam os critérios de classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia no que se refere à FM,¹⁸ AR¹⁹ e critérios radiográficos para OA (osteoartrose axial, gonartrose ou coxartrose). A existência de perturbações cognitivas ou psiquiátricas constituiu um critério de exclusão, dado que as mesmas poderiam interferir com a compreensão dos instrumentos aplicados. Não se verificaram recusas de participação por parte dos pacientes.

Variáveis e medidas

Após serem informados relativamente aos aspectos associados à participação no estudo os participantes foram sujeitos a um conjunto de medidas de avaliação, aplicadas pelos investigadores, as quais são descritas em seguida.

Variáveis sociodemográficas

Através do Questionário Sociodemográfico e Clínico - QSDC²⁰ foram avaliadas as variáveis idade, género, estado civil, nível de escolaridade e situação laboral.

Qualidade de vida

Um dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida/estado de saúde mais utilizado internacionalmente tem sido o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36), o qual está validado para a população portuguesa designando-se por Questionário de Estado de Saúde SF-36v.2.^{4,5,21} O instrumento é constituído por 36 itens que avaliam a qualidade de vida ao longo das oito sub-escalas de função física (10 itens), desempenho físico (4 itens), dor corporal (2 itens), saúde em geral (5 itens), vitalidade (4 itens), função so-

cial (2 itens), desempenho emocional (3 itens) e saúde mental (5 itens). As oito sub-escalas podem ser agrupadas em duas componentes gerais, uma de saúde física e uma de saúde mental. A componente de saúde física inclui as sub-escalas função física, desempenho físico, dor corporal e saúde em geral. Já a componente de saúde mental engloba a vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental. Os resultados das sub-escalas e componentes variam entre 0 e 100 (valores standardizados), sendo que os resultados mais elevados representam um melhor estado de saúde percebida, ou seja, uma melhor qualidade de vida nas dimensões avaliadas. As propriedades psicométricas do SF-36 estão bem documentadas e apontam índices confiáveis de fiabilidade e validade em diferentes populações clínicas e não clínicas.³ Nos estudos de validação do instrumento na população portuguesa a consistência interna das sub-escalas situou-se entre os $\alpha = 0,60$ e os $\alpha = 0,87$,⁵ sendo que no presente estudo esses valores se situaram entre $\alpha = 0,77$ e $\alpha = 0,90$. Em termos das componentes gerais, a aplicação do SF-36v.2 na presente amostra evidenciou também bons índices de consistência interna das componentes do instrumento²² dado que os valores de *alpha* de Cronbach foram especificamente $\alpha = 0,86$ para a componente de saúde física e $\alpha = 0,84$ para a componente de saúde mental.

Estratégias de *coping* passivo para lidar com a dor crónica

O Questionário de Formas de Lidar com a Dor – PCI²³ é a versão portuguesa do original *Pain Coping Inventory*,¹³ sendo composto por 33 itens que avaliam estratégias de *coping* para lidar com a dor crónica. A pontuação de cada item varia entre 1 (quase nunca) e 4 (quase sempre), sendo que resultados superiores indicam uma maior frequência da utilização das estratégias de *coping* de transformação da dor (4 itens), distração (5 itens), redução do nível de actividade (3 itens), afastamento (7 itens), preocupação (9 itens) e repouso (5 itens). Kraaimaat e Evers¹³ desenvolveram uma análise factorial de 2ª ordem, a qual veio sustentar a pertinência de uma solução bi-factorial (*coping* passivo e *coping* activo), com base nas sub-escalas do instrumento. No presente estudo apenas foi utilizada a dimensão de *coping* passivo. Mais especificamente, o *coping* passivo reflecte a tendência comportamental para restringir o funcionamento e as cognições negativas associadas à dor, poden-

do ser avaliado através das sub-escalas de afastamento, preocupação e repouso. Em particular, o *afastamento* avalia comportamentos de evitamento face a determinada estimulação, como por exemplo ruído, luz e ambientes geradores de preocupação; a *preocupação* avalia a tendência para apresentar pensamentos desadaptativos relativamente à interpretação da dor e permanecer vigilante face a potenciais estímulos dolorosos, de modo a evitá-los; e o *repouso* engloba itens que avaliam a diminuição de actividades com vista ao descanso. Os estudos de validação do PCI sustentam a validade e fiabilidade do instrumento na avaliação de pacientes com dor crónica.¹³ No presente estudo os valores de *alpha* de Cronbach foram $\alpha = 0,90$, $\alpha = 0,73$ e $\alpha = 0,76$ para as sub-escalas de afastamento, preocupação e repouso, respectivamente; já a componente geral de *coping* passivo apresentou um *alpha* de Cronbach de $\alpha = 0,83$, o que é indicador de uma adequada consistência interna.²²

Percepção de dor

Com vista a avaliar a dor percebida pelos participantes foi pedido a estes que indicassem a dor percebida na última semana através de uma escala visual analógica de dor (0-100mm).

Limiar de dor

Em cada doente, procedeu-se à avaliação do limiar da dor com aplicação parametrizada de dolorímetro em seis pontos controlo não entesopáticos e não fibromiálgicos, sendo o resultado a média de todos os pontos. Foram realizadas duas determinações por ponto, de ambos lados, tendo sido avaliados os seguintes pontos: 1) frente: linha média da frente; 2) manúbrio esternal: linha do 2º espaço intercostal; 3) ponto médio da região dorsal do antebraço; 4) face dorsal entre 1º e 2º dedo da mão; 5) ponto médio da face anterior dos músculos da região anterior da coxa; e 6) face antero-interna, linha média da perna.

Análise dos dados

O tratamento estatístico dos dados foi realizado através da versão 13.0 do programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Inicialmente, procedeu-se ao cálculo de frequências amostrais/percentagens ou médias/desvios-padrão no que se refere às variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais em função da sua natureza cate-

gorial ou intervalar, respectivamente. A análise exploratória dos dados revelou estarem cumpridos os pressupostos necessários à realização de testes paramétricos, motivo pelo qual se procedeu à realização de análises de variância (ANOVA) com vista a determinar as diferenças existentes entre os grupos clínicos no que se refere às variáveis psicossociais (qualidade de vida, limiar e percepção de dor, estratégias de *coping*). As diferenças entre cada par de grupos (FM/AR; FM/OA; AR/OA) foram testadas posteriormente mediante testes *post-hoc* de Tukey. Por fim, foram realizados coeficientes de correlações momento produto de Pearson com vista a avaliar as associações existentes entre as variáveis clínicas e psicossociais em estudo.

Resultados

Características da amostra

A amostra foi constituída por 25 doentes com FM, 31 com AR e 30 com OA. A idade média situou-se nos 55,15 anos (entre os 23 e os 80 anos). Em relação ao género, 77,9% foram indivíduos do sexo feminino. Igual percentagem, 77,9%, foi encontrada no que se refere ao estado civil de casado. Em termos de situação laboral, a maioria da amostra encontrava-se em situação de reforma (41,9%) e 36,0% em situação de activo empregado. Os dados sociodemográficos relativos a cada subgrupo podem ser consultados na Tabela I.

Previamente à realização dos testes estatísticos necessários para a avaliação da existência de diferenças entre os subgrupos clínicos no que se refere às variáveis psicossociais em estudo (qualidade de vida, limiar e percepção de dor, estratégias de

Tabela I. Características sociodemográficas da amostra

	FM (n = 25)	AR (n = 31)	OA (n = 30)
Idade, anos (M; DP)	48,48 (7,90)	54,87 (12,36)	61,00 (9,36)
Mulheres (%)	22 (88,0%)	25 (80,6%)	20 (66,7%)
Casados (%)	16 (64%)	27 (87,1%)	24 (80%)
4ª classe (%)	12 (48%)	17 (54,8%)	16 (53,3%)
Empregados (%)	9 (36%)	13 (41,9%)	9 (30%)
Reformados (%)	9 (36%)	12 (38,7%)	15 (50%)

Nota. n = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

coping passivo), foi verificado se as variáveis socio-demográficas poderiam ter um efeito sobre as referidas variáveis. Em caso afirmativo poderia ser necessário proceder ao seu controlo estatístico. Especificamente, em relação à variável idade verificou-se a existência de diferenças entre os três subgrupos ($F(2, 83) = 10,31, p < 0,001$), sendo que testes *post-hoc* evidenciaram que indivíduos com FM eram significativamente mais novos que indivíduos com OA. Tal resultado poderá explicar as diferenças observadas em questão de nível de escolaridade e situação laboral. Dada a diferença estatisticamente significativa encontrada, ponderou-se proceder à inclusão da variável idade como covariante nas análises subsequentes. No entanto, verificou-se que, em cada um dos subgrupos, a relação existente entre a «idade» e as diversas variáveis em estudo era não significativa, não justificando assim proceder ao controlo da referida variável. No que se refere à variável género verificou-se que a distribuição da mesma não era significativamente diferente nos três subgrupos clínicos ($\chi^2(2) = 3,82, ns$).

Diferenças entre grupos relativamente à qualidade de vida

Foram registadas diferenças significativas entre grupos em seis das oito sub-escalas do SF-36 (função física, desempenho físico, dor corporal, vitalidade, função social e saúde mental), sendo que os pacientes com FM foram aqueles que manifesta-

ram os índices mais baixos de qualidade de vida nas referidas áreas. Por seu lado, não foram encontradas diferenças significativas entre doentes com AR e OA no que se refere às oito sub-escalas avaliadas. Em termos de componentes gerais, verificou-se que a componente de saúde física foi percebida como pior nos doentes com FM, quando comparados com doentes com OA; já em termos da componente de saúde mental também o grupo FM relatou os valores mais reduzidos quando comparados com os grupos AR e OA, os quais não diferiram significativamente entre si (Tabela II).

Diferenças entre grupos relativamente a variáveis associadas à vivência da dor crónica

Limiar e percepção de dor

No que se refere ao limiar de dor, tal como avaliado pelo dolorímetro, verificou-se que os pacientes com FM apresentaram um limiar de dor significativamente mais baixo do que os pacientes com AR. Já no que se refere à percepção da dor, os resultados mostraram que os indivíduos com FM relataram níveis significativamente superiores de dor, quando comparados com os pacientes com AR e OA, os quais não diferiram entre si nos níveis percebidos de dor (Tabela III).

Estratégias de *coping* passivo

O grupo FM apresentou uma utilização significativamente superior de estratégias de afastamento, preocupação e repouso, comparativamente com o

Tabela II. Diferenças entre grupos na qualidade de vida (sub-escalas e componentes do SF-36v2)

Variáveis	FM (n = 25) M (DP)	AR (n = 31) M (DP)	OA (n = 30) M (DP)	F (2, 83)	Diferenças entre grupos ^a
Função física	33,60 (20,03)	45,81 (21,22)	54,33 (21,72)	6,62**	FM<OA
Desempenho físico	31,00 (21,54)	45,36 (25,46)	53,75 (27,79)	5,59**	FM<OA
Dor corporal	21,16 (13,16)	38,55 (15,48)	41,93 (17,36)	13,66***	FM<AR, OA
Saúde geral	28,80 (10,73)	36,26 (16,48)	38,00 (20,68)	2,25 ^{ns}	—
Vitalidade	23,75 (15,41)	39,31 (18,90)	44,17 (17,29)	10,05***	FM<AR, OA
Função social	44,50 (24,49)	69,76 (24,53)	70,00 (21,17)	10,43***	FM<AR, OA
Desempenho emocional	50,33 (32,14)	62,10 (28,12)	66,94 (23,00)	2,54 ^{ns}	—
Saúde mental	35,80 (17,42)	56,29 (21,29)	57,67 (22,69)	9,24***	FM<AR, OA
Componente saúde física	28,64 (12,74)	41,49 (16,33)	47,00 (19,22)	8,73***	FM<OA
Componente saúde mental	38,59 (16,09)	56,86 (19,50)	59,69 (17,46)	10,94***	FM<AR, OA

Nota. n = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

a. Teste *post-hoc* de Tukey, $p < .05$

*** $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; ns - não significativo

Tabela III. Diferenças entre grupos no limiar e percepção de dor

Variáveis	FM (n = 25) M (DP)	AR (n = 31) M (DP)	OA (n = 30) M (DP)	F (2, 83)	Diferenças entre grupos ^a
Limiar de dor	2,58 (1,36)	4,02 (1,77)	3,40 (1,33)	6,30**	AR>FM
Percepção de dor (EVA)	65,12 (19,28)	42,58 (23,62)	43,60 (25,77)	7,97**	FM>AR, OA

Nota. n = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

^aTeste *post-hoc* de Tukey, p < 0,05

**p < 0,01

Tabela IV. Diferenças entre grupos nas estratégias de coping passivo

Variáveis	FM (n = 25) M (DP)	AR (n = 31) M (DP)	OA (n = 30) M (DP)	F (2, 83)	Diferenças entre grupos ^a
Afastamento	2,86 (0,78)	2,13 (0,73)	1,60 (0,70)	19,86***	FM>AR, OA
Preocupação	2,92 (0,48)	2,41 (0,46)	2,25 (0,50)	14,21***	FM>AR, OA
Repouso	2,95 (0,54)	2,59 (0,66)	2,29 (0,71)	7,11**	FM>OA
Componente Coping Passivo	2,91 (0,50)	2,37 (0,51)	2,05 (0,56)	18,55***	FM>AR, OA

Nota. n = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

^aTeste *post-hoc* de Tukey, p < 0,05

p < 0,01; *p < 0,001;

Tabela V. Correlação entre limiar de dor e variáveis psicossociais

	Limiar de Dor		
	FM (n = 25)	AR (n = 31)	OA (n = 30)
Coping Passivo	- 0,16 ^{ns}	0,02 ^{ns}	- 0,54**
Componente de Saúde Física	0,19 ^{ns}	0,24 ^{ns}	0,63***
Componente de Saúde Mental	0,08 ^{ns}	0,24 ^{ns}	0,53**

Nota. n = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

p < 0,01; *p < 0,001; ns - não significativo.

grupo OA, não tendo sido registadas diferenças significativas entre os grupos OA e AR em nenhuma das referidas estratégias de coping passivo. Comparando os grupos FM e AR, verificou-se uma utilização significativamente superior das estratégias de afastamento e preocupação pelo grupo FM, mas não foram registadas diferenças significativas em relação ao repouso. De acordo com os resultados obtidos, também os pacientes com FM apresentaram os mais elevados valores na componente geral de coping passivo, quando comparados com o grupo AR e OA, que não diferiram significa-

tivamente entre si (Tabela IV).

Associação entre variáveis em estudo nos grupos FM, AR e OA

Limiar de dor e variáveis associadas

No grupo OA, verificou-se uma associação negativa entre limiar de dor e o recurso a estratégias de coping passivo, a qual não foi registada nos grupos FM e AR. De modo semelhante, apenas os doentes com OA registaram uma associação positiva entre limiar de dor e componente de saúde física e mental (Tabela V).

Tabela VI. Correlação entre percepção de dor e variáveis psicossociais

	Percepção de Dor		
	FM (n = 25)	AR (n = 31)	OA (n = 30)
Coping Passivo	0,50*	0,53**	0,34 ^{ns}
Componente de Saúde Física	- 0,41*	- 0,58**	- 0,46**
Componente de Saúde Mental	- 0,49*	- 0,48**	- 0,33 ^{ns}

Nota. N = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

*p < 0,05; **p < 0,01; ns - não significativo

Tabela VII. Correlação entre coping passivo e componentes de saúde física e mental

	Coping Passivo		
	FM (n = 25)	AR (n = 31)	OA (n = 30)
Componente de Saúde Física	- 0,31 ^{ns}	- 0,49**	- 0,42*
Componente de Saúde Mental	- 0,56**	- 0,60***	- 0,27 ^{ns}

Nota. N = 86

Grupos clínicos: FM (Fibromialgia), AR (Artrite reumatóide), OA (Osteoartrose)

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ns - não significativo

Percepção de dor e variáveis associadas

A percepção de dor associou-se positivamente com o *coping* passivo, apenas nos grupos FM e AR. Por outro lado, a percepção de dor associou-se inversamente com a componente de saúde física nos três grupos em estudo. Porém, apenas nos grupos FM e AR, a percepção de dor surgiu associada de forma inversa com os níveis da componente de saúde mental (Tabela VI).

Coping passivo e variáveis associadas

No que se refere ao *coping* passivo, verificou-se uma correlação negativa entre esta variável e a componente de saúde física nos grupos OA e AR, mas não no grupo FM. Por outro lado, registou-se uma correlação negativa entre *coping* passivo e componente de saúde mental nos grupos AR e FM, mas não no grupo OA (Tabela VII).

Discussão

Qualidade de vida

O tipo de doença reumática em causa parece condicionar a qualidade de vida dos doentes nos diversos domínios avaliados, havendo diferenças estatísticas entre os grupos estudados. A FM parece

ser a patologia que mais condiciona a qualidade de vida dos pacientes, não se tendo evidenciado diferenças entre a qualidade de vida em doentes com AR e OA. Tal tendência reflecte-se quer do ponto de vista das componentes de saúde física e mental, quer do ponto de vista das sub-escalas específicas, designadamente função física, desempenho físico, dor corporal, vitalidade, função social e saúde mental. Estes resultados vêm dar suporte à investigação prévia que aponta precisamente uma maior limitação da qualidade de vida na FM, ao passo que na AR e OA as diferenças são raramente verificadas.⁶⁻¹⁰ A relativa ineficácia da terapêutica dirigida à FM, bem como a natureza imprevisível e variada dos sintomas associados poderão ajudar a explicar, em parte, este resultado.

Limiar e percepção de dor

Apesar das diferenças na percepção de dor, avaliada por escala visual analógica, irem no sentido das apontadas na literatura com uma maior dor percebida por parte de pacientes com FM,^{1,7,10} o mesmo não se verificou em relação ao limiar de dor, avaliado por dolorímetro, em que a literatura nos refere a inexistência de diferenças entre grupos.⁶ Porém, os resultados por nós obtidos que apontam um limiar de dor mais baixo entre pacientes com

FM são compreendidos na medida em que mediante uma aplicação do dolorímetro, neutra e objectiva, a avaliação de dor realizada pelo indivíduo é sempre um processo subjectivo para o qual contribuem variáveis de natureza física, psicológica e social. Assim, uma percepção elevada de dor e um baixo limiar doloroso em pacientes com FM constituem dimensões da mesma vivência subjectiva de dor.

A constatação da correlação inversa entre limiar de dor e estratégias de *coping* passivo na OA revela que quanto maior é o limiar de dor, menor é o recurso a estratégias de *coping* passivo. Também na OA, o limiar de dor se associa com a qualidade de vida nas suas dimensões física e mental. No entanto não foram verificadas associações entre as referidas variáveis nos grupos FM e AR. Por outro lado, a percepção de dor associa-se positivamente com o *coping* passivo e negativamente com ambas as componentes da qualidade de vida, nos grupos FM e AR, e não no grupo OA. Assim, na sua globalidade estes resultados sugerem que a abordagem psicológica e a intervenção no processo de *coping* com a dor crónica poderão, por um lado influenciar o limiar da dor, na OA, e por outro lado, influenciar a percepção de dor na FM e AR.

Coping passivo

Verifica-se uma frequência significativamente mais elevada de estratégias de *coping* passivo na FM, comparativamente com a OA e AR, ou seja uma tendência em restringir o funcionamento e apresentar cognições negativas associadas à dor, o que corrobora a tendência verificada em estudos de investigação prévios.¹³⁻¹⁷

Destaque-se que a associação inversa entre *coping* passivo e componente de saúde física, em pacientes com AR e OA, é sugestiva de que em períodos de agravamento sintomático, as estratégias de *coping* passivo podem revelar-se adaptativas, ao prevenir a exposição a estímulos nociceptivos nestes pacientes. O grupo com FM parece não beneficiar desse aspecto, dada a ausência de associação entre *coping* passivo e componente de saúde física. Já o uso de estratégias de *coping* passivo no contexto de uma vivência emocional negativa desempenhará um papel desadaptativo que parece manifestar-se entre os doentes com AR e FM, mas não nos doentes com OA. Estes resultados sugerem que o processo de *coping* com a dor crónica parece ser melhor gerido no contexto da OA, seguindo-se a AR e, por fim a FM.

O presente trabalho forneceu um contributo para a compreensão da qualidade de vida e dor crónica em diferentes doenças reumáticas. A qualidade de vida foi avaliada numa perspectiva multidimensional, com um enfoque particular na vivência da dor crónica. Esta foi considerada em múltiplas vertentes, desde a percepção auto-relatada pelos pacientes, limiar de dor e formas utilizadas para lidar com a dor crónica. No entanto, identificamos também a existência de algumas limitações, tais como, o reduzido tamanho da amostra que se poderá ter traduzido na incapacidade de detecção de efeitos significativos em alguns dos casos. Além disso, a natureza transversal do estudo não nos permite tirar inferências causais relativamente às associações verificadas entre as variáveis. A investigação futura deverá focar a avaliação de programas multidisciplinares de promoção da qualidade de vida de pacientes com doenças reumáticas.

Conclusões

O presente estudo sustenta então a pertinência de uma abordagem biopsicossocial na avaliação e intervenção junto dos doentes reumáticos, em função das especificidades associadas a cada patologia. Estes doentes poderão beneficiar de uma abordagem terapêutica multidisciplinar que inclua uma intervenção no processo de *coping* com a dor crónica, com vista a promover estratégias de *coping* eficazes e eliminar estratégias ineficazes, em função das condições contextuais, o que se reflectirá positivamente na sua qualidade de vida.

Correspondência para

Paula Oliveira
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação
Universidade do Porto, Centro de Psicologia da
Universidade do Porto,
Rua Dr. Manuel Pereira da Silva
4200-392 Porto.
E-mail: pjoliveira@fpce.up.pt.

Agradecimentos

Este estudo teve o financiamento da Fundação para a Ciência e a Tecnologia através da Bolsa de Doutoramento SFRH/BD/18455/2004 da primeira autora.

Referências

1. Strömbeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikström I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fi-

- bromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-28.
2. Walker J, Littlejohn G. Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol* 2007;26:671-673.
 3. Ware J. SF-36 Health Survey Update. *SPINE* 2000;25:3130-3139.
 4. Ferreira P. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte I - Adaptação cultural e linguística. *Acta Med Port* 2000a;13:55-66.
 5. Ferreira P. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II - Testes de validação. *Acta Med Port* 2000b;13:119-127.
 6. Laursen B, Bajaj P, Olesen A, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005;9:267-275.
 7. Tander B, Cengiz K, Alayli G, Alhanli I, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:859-865.
 8. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: A comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol* 2007;26:679-684.
 9. Picavet H, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:723-729.
 10. Currey S, Rao J, Winfield J, Callahan L. Performance of a generic health-related quality of life measure in a clinic population with rheumatic disease. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003;49:658-664.
 11. Ofluoglu D, Berker N, Güven Z, Canbulat N, Yilmaz I, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24: 490-492.
 12. Katz J, Ritvo P, Irvine M, Jackson M. Coping with chronic pain. In Zeidner M, Endler N, editors. *Handbook of coping: Theory, research, applications*. New York: John Wiley & Sons. 1996:252-78.
 13. Kraaimaat F, Evers A. Pain-coping strategies in chronic pain patients: Psychometric characteristics of the Pain-Coping Inventory (PCI). *Int J Behav Med* 2003;10:343-363.
 14. Brown G, Nicassio P. Development of a questionnaire for the assessment of active and passive coping strategies in chronic pain patients. *Pain* 1987;31:53-64.
 15. Davis M, Zautra A, Reich J. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. *Ann Behav Med* 2001;23:215-226.
 16. Quartilho M. *Fibromialgia e somatização* [dissertação de doutoramento]. Coimbra: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; 1999.
 17. Zautra A, Hamilton N, Burke H. Comparison of stress responses in women with two types of chronic pain: Fibromyalgia and osteoarthritis. *Cognitive Therapy and Research* 1999;23:209-230.
 18. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
 19. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
 20. Oliveira P, Costa ME. Questionário sociodemográfico e clínico (QSDC) [Manuscrito não publicado]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto. 2005.
 21. Centro de Estudos e Investigação em Saúde (UC). Questionário do Estado de Saúde - 2ª versão (SF-36V.2). Coimbra: Centro de Estudos e Investigação em Saúde. 1997.
 22. Almeida L, Freire T. *Metodologia da investigação em Psicologia e Educação* (3ª edição). Braga: Psiquilíbrios Edições. 2003.
 23. Oliveira P, Costa ME. Questionário de formas de lidar com a dor (PCI) [Manuscrito não publicado]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto. 2005.

Paula Oliveira e Paulo Monteiro deram uma contribuição semelhante na realização do presente artigo.

SURGERY FOR ACUTE ABDOMEN AND MEFV MUTATIONS IN PATIENTS WITH FMF

Hale Şamlı,* Fadime Mutlu İçduygu,** Asuman Özgöz,** Gökhan Akbulut,**
Kuyaş Hekimler,** Necat İmirzalioglu**

Abstract

Objectives: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent fever, peritonitis, arthritis, pleuritis, and secondary amyloidosis. In the current study, we sought to determine the frequency of acute surgical abdominal intervention and MEFV gene mutations in FMF patients.

Patients and Methods: A total of 159 patients were referred to our department with a diagnosis of FMF. Twenty-six patients (16.4%) had a history of surgical intervention. Of these, 17 (10.7%) were operated on due to appendicitis, and 9 (5.7%) were operated on due to other acute abdomen reasons. Genomic DNA was isolated from the blood samples, and in the isolated DNA samples, 12 MEFV gene mutations were studied.

Results: Mutation frequency was detected to be 80.8% in the patients with acute abdomen surgery intervention and 56.4% in the patients without acute abdomen surgical intervention. Upon mutational evaluation of these patients, we noted that the M694V (40.5%) and E148Q (21.4%) mutations occurred most frequently.

Conclusions: The MEFV gene mutation frequency in FMF patients with acute abdomen surgical intervention was significantly higher than that in patients without such intervention. Increased mutation scanning in FMF patients will significantly decrease unnecessary surgical interventions in this patient group.

Keywords: FMF; Acute abdomen; Genetic mutations.

Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal, recessively inherited disease with an expression determined by mutations in MEFV gene, which is located on the short arm of chromosome 16.¹ The frequency of MEFV mutations in the Turkish population is 20%.² The MEFV gene consists of 10 exons, and 133 of the 177 known mutations are located primarily on the 2nd, 3rd, 5th and 10th exons.³ The 12 most frequently occurring and most highly studied mutations (*i.e.*, E148Q, P369S, F479L, M680I(G/C), M680I(G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, and R761H) are located on the 2nd, 3rd, 5th and 10th exons.³

Acute abdomen is an abdominal pathology that begins suddenly, regardless of its relationship to trauma, and requires surgery.⁴ Pathologies causing stomachache in acute abdomen are divided into two main groups: intraperitoneal or gastrointestinal, and extraperitoneal.

Acute appendicitis is the most common acute abdomen diagnosis requiring surgery. It is followed by cholecystitis with gallbladder-stones, perforated peptic ulcer, and mechanic ileus, and it is a more common cause of emergency intervention in women than men.⁴⁻⁶ Roughly 80% of the distinguishable diagnoses of acute surgical abdomen are made by anamnesis and physical examination. In cases without diagnosis, procedures such as, imaging methods (ultrasonography, computed tomography, or magnetic resonance imaging), and biochemical tests are useful; however, predictive tests for appendicitis are not available.⁷

The frequency of appendicitis is between 5-10%, and it is particularly common in individuals younger than 20 years old. In Surgery Departments, the surgical intervention rate in patients with abdominal pain is nearly 25-30%; this rate increases to 30-40% in patients with cholecystitis, perforation, and mechanical colonic obstruction.⁸⁻¹¹

*Uludag University, Department of Molecular Biology, Bursa, Turkey

**Afyon Kocatepe University, Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Afyonkarahisar, Turkey

***Afyon Kocatepe University, Medical Faculty, Department of General Surgery, Afyonkarahisar, Turkey

FMF is characterized by recurrent fever, peritonitis, arthritis, pleuritis and secondary amyloidosis.^{12,13} The clinical and laboratory findings of FMF patients during attacks perfectly mimic the symptoms of acute abdomen.^{14,15} These two conditions are frequently confused, especially in patients without FMF diagnosis.¹⁶⁻¹⁸ Before FMF diagnosis, patients typically undergo unnecessary surgery due to mis-diagnoses of cholecystitis, perforated gallbladder, perforated stomach, or acute appendicitis.^{19,20} Frequent surgical interventions may lead to adhesions and ileus, which may result in these patients, to be operated even more.²¹ Due to all of these reasons, elective appendectomy is suggested in some studies in order to prevent unnecessary surgical intervention.¹⁸

In the current study, we tried to examine whether FMF patients undergo acute abdominal surgery more frequently than patients in other sections of the population. Additionally, we evaluated the relationship between this practice and the MEFV gene mutations.

Patients and Methods

Ethics committee approval was obtained for the current study and an "Informed Consent Form" was signed by all the patients included in the study. Using the Tel Hashomer Diagnosis criteria, clinical assessments of 159 patients with a diagnosis of FMF or possible FMF were performed. After taking a detailed history of the cases, 2 ml of blood was drawn into tubes containing EDTA for molecular investigations. Genomic DNA was isolated from the blood samples using a Puregene DNA Isolation Kit (Gentra Systems Inc, Minneapolis, MN, USA).

In the isolated DNA samples, 12 mutations (E148Q, P369S, F479L, M680I(G/C), M680I(G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, and R761H) located on the 2nd, 3rd, 5th, and 10th exons were studied. We investigated the presence of the mutations via reverse hybridization. First, the 2nd, 3rd, 5th, and 10th exons were amplified by multiplex PCR using biotinylated primers. Later, the amplicons were denatured with denaturation solution and selectively hybridized with oligonucleotide probes on the FMF strip (wild-type specific probes were fixed on the top half of the strip, and mutant-specific probes were fixed on the bottom half of the strip). Biotinylated sequences of the hybridized oligonucleotide probe were visualized with streptavidin alkaline phosphatase and colored substrates. Data obtained as a result of the genetic investigation were evaluated by a Student's t-test, and p-values of <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

In this study, a total of 159 cases pre-diagnosed with FMF were investigated. Of these cases, 85 (53.5%) were women, and 74 (46.5%) were men (Table I). Seventeen (10.7%) appendectomy cases, 9 (5.7%) different acute abdomen cases, and 26 (16.4%) of the 159 cases pre-diagnosed with FMF were scheduled to undergo abdominal surgery (Table I). Of those undergoing abdominal operation, 12 (46.2%) were women, and 14 (53.8%) were men (Table I).

In 21 (80.8%) of the 26 cases undergoing acute abdominal surgery, the existence of a mutation was detected. Of these cases, 8 (38.1%) were hete-

Table I. Investigated FMF patients and the frequency of mutations

Study Group		n (%)	Women (n%)	Men (n%)	Mutation Rates (n%)
Cases with surgical abdomen Intervention	Cases with appendectomy	17 (10.7%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	15 (88.2%)
	Other	9 (5.7%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)
Cases without surgical abdomen Intervention		133 (83.6%)	73 (54.9%)	60 (45.1%)	76 (57.1%)

(Number of investigated cases = 159)

rozygous for one allele, 7 (33.4%) were compound heterozygous, and 6 (28.6%) were homozygous. In 5 of the studied cases, mutations could not be detected. The mutation distribution of the 42 alleles from the 21 cases with mutations is given in Table II.

In 75 (56.4%) of the 133 cases that did not undergo acute abdomen surgery, the existence of a mutation was also detected. Of these cases, 40 (53.4%) were heterozygous for one allele, 22 (56.5%) were compound heterozygous, and 13 (9.8%) were homozygous. The mutation distribution of the 150 alleles from the 75 cases with mutations is given in Table III. In 58 of the cases, the mutations under examination could not be detected.

The frequency of homozygous mutations was higher in patients who underwent surgical intervention than in the remaining patients (28.6% in operated vs. 9.8% in non-operated patients, Table II).

The frequency of homozygosity for the M694V mutation was high in both groups. The frequency of heterozygosity and compound heterozygosity for one allele was lower in operated than non-operated patients. All of the patients who underwent abdominal surgery were diagnosed with FMF during attack periods after the surgery.

Discussion

FMF is a clinically diagnosed disorder determined by an autosomal, recessively inherited genetic mutation. In FMF, febrile attacks are usually associated with serositis. A typical FMF attack is associated with fever and abdominal pain lasting one to three days, and patient discomfort exists only during the attacks. During the attacks, 90% of FMF patients experience abdominal pain and fever; roughly 75% of patients experience joint pain, and 40% experience chest pain.^{17,20} During the attacks, the clinical condition of FMF closely resembles and is usually indistinguishable from acute abdomen. Because of this similarity, the frequency of acute abdomen surgical intervention is rather high among FMF patients. In some studies, this rate was reported to be as high as 30-40%.^{17,18} In the current study, the rate was detected to be 16.4%. Although this rate is higher than that of the general population, it is lower than rates reported in previous studies. The recent development of diagnostic me-

Table II. The frequency of MEFV gene mutations detected in the cases

Mutation	Cases with the mutations	
	Cases with surgical abdomen intervention (n=21) 42 alleles	Cases without surgical abdomen intervention (n=75) 150 alleles
M694V	17 (40.5%)	50 (33.3%)
E148Q	9 (21.4%)	24 (16%)
M680I	3 (7.1%)	15 (10%)
V726A	3 (7.1%)	12 (8%)
M694I	–	2 (1.3%)
R761H	1 (2.4%)	3 (2%)
F479L	–	1 (0.7%)
A744S	–	1 (0.7%)
P369S	–	1 (0.7%)

thods and increase of interest in diagnosing FMF in populations with a high incidence of the disease may have decreased unnecessary interventions. Even though the frequency of acute surgical abdomen in the general population is two-fold higher in women than men, a statistically significant difference between genders was not detected in the current study. However, the frequencies of appendectomy in the general population and among surgical interventions are 6% and 25-30%, respectively. We found these values to be significantly higher in our patient group with FMF (10.7% and 65.4%, respectively). It is noteworthy that all 26 patients in the current study received a diagnosis of FMF during attack periods after surgical intervention.

In the current study, the frequency of mutations in FMF patients who have had acute abdomen surgical intervention (80.8%) was found to be significantly higher than that in patients who did not undergo such an intervention ($p=0.02$). M. Lidar et al. reported in 2008 that the frequency of MEFV gene mutations in FMF patients undergoing appendectomy was 60%.¹⁷ The number of mutations that we investigated was higher in patients who underwent abdominal surgery.

Genotypes of the cases included in our study were evaluated and mutation for one allele was detected most frequently in the patients who underwent acute surgical abdomen intervention whereas compound heterozygosity was detected

Table III. MEFV gene mutations in the investigated FMF cases

Study Group	Cases with the investigated mutations (n%)	Homozygous mutation (n%)	Heterozygous mutation n%		Unknown (n%)
			Compound mutation (n%)	Single mutation (n%)	
Cases with surgical abdomen intervention	21 (80.8%)	6 (28.6%)	7 (33.3%)	8 (38.1%)	5 (19.2%)
Cases without surgical abdomen intervention	75 (56.4%)	13 (17.3%)	22 (29.3%)	40 (53.3%)	58 (43.6%)

most frequently in the patients who did not undergo surgery (Table II). Homozygous mutation was detected to be three-fold higher in FMF patients who underwent surgery than those who did not have surgery.

Although the M694V mutation (50%) was the most frequently observed mutation in these patients, the M680I (25%) and E148Q (25%) homozygous mutations were also detected. Different study groups have reported frequencies between 19.1-24.6% for the homozygous M694V mutation in the Turkish population.^{22,23} Our data are compatible with these findings. As reported in many studies, the clinical findings of the patients carrying a homozygous mutation were more severe: the frequency of attacks was higher, symptoms began at an earlier age, and amyloidosis was observed in a higher percentage in patients with homozygous mutations than patients with other genotypes.²⁴ The severe clinical symptoms associated with the homozygous mutations increase the risk of patients undergoing acute surgical abdomen intervention. Although the frequencies of the M694V, E148Q, M680I, and V726A mutations were similar in our genetic investigation, the M694I, F479L, A744S, and P369S mutations were not detected in patients who did not undergo acute surgical abdomen intervention (Table II).

The diagnosis of FMF is based on clinical findings, and there are no specific biochemical parameters of the disease; this combination of issues makes diagnosis difficult. Diagnosing these patients is important because symptoms mimicking acute surgical abdomen arise during attack periods. It is also important to prevent patients from being exposed to unnecessary surgical interventions.

In populations with a high incidence of FMF, with patients presenting symptoms of acute surgi-

cal abdomen and other similar complaints in their families, evaluation of potential FMF patients will prevent unnecessary surgical interventions. Early diagnosis will be particularly useful in preventing unnecessary surgical interventions in populations with a high incidence of FMF, and thereby avoid situations of multiple surgeries and mis-diagnoses.

Conclusions

The MEFV gene mutation frequency in FMF patients with acute surgical abdomen intervention (80.8%) was significantly higher than that in patients without such intervention (56.4%). Increased mutation scanning in FMF patients may significantly decrease unnecessary surgical interventions in this patient group.

Correspondence to

Assoc. Prof. Hale ŞAMLI, Ph.D.
Uludağ University, Department of Molecular Biology,
Gorukle/Bursa, Turkey.
Tel:+90 5423429433
Fax: +90 272 2463300
E-mail: halesamli@gmail.com

References

1. OMIM *608107, Retrieved December 10, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=608107>
2. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 : 553-555.
3. Infevers, (2008) Retrieved December 10, 2008, <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
4. Courtney M. Townsend, Jr., MD, R. Daniel Beachamp, MD, B. Mark Evers, MD and Kenneth L. Mattox, MD (2008) *Sabiston Textbook of Surgery*. Chapter 45 Acute Abdomen, 18th edition, Elsevier.
5. FitzGerald DJ, Pancioli AM. *Emergency Medicine: A*

- Comprehensive Study Guide. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds). *Appendicitis*. 5th ed, Mc Graw Hill, New York: pp 535-539.
6. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 910-925
 7. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 2001; 286:1748-1753
 8. Hickey MS, Kiernan GJ, Weaver KE. Evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 1989;7:437-452
 9. Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, Rudolf LE, Wangenstein SL. Abdominal pain. An analysis of 1,000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg* 1976; 131:219-223.
 10. Graff LGT, Robinson D. Abdominal pain and emergency department evaluation. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:123-136.
 11. Steinheber FU. Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. *Med Clin North Am* 1973;57:1559-1567.
 12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659-664
 13. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med* 1958; 102:50-71
 14. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:477-498
 15. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-253
 16. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol* 2007; 26:2059-2062
 17. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:568-573
 18. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18:139-141
 19. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-627
 20. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses* 1998;51:377-380
 21. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever-are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:316-321
 22. Akar N, Misirlioglu M, Yalçinkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 2000;15:118-119
 23. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67-72
 24. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002 10:145-149

RASH, FEVER AND PROTEINURIA AFTER AMOXICILLIN IN A SLE PATIENT

M. Couto,* C. Duarte,** A. Gerales,*** Colleen Medeiros,**** L. Inês,***** A. Malcata*****

Abstract

We report a case of severe type IV hypersensitivity reaction to amoxicillin, which occurred in a person with a 12-year history of SLE. The present case illustrates the wide differential diagnosis in a SLE patient who presents with an allergic drug reaction. The attribution of the presenting symptoms to the underlying SLE and/or to the drugs used to treat SLE and coexisting conditions is a major challenge.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Drug Hypersensitivity; Amoxicillin; Simvastatin; Rhabdomyolysis.

Introduction

Allergic drug reactions may be increased in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. Some studies show that drug allergies (DA) are similar in SLE and controls,^{1,2} others suggest that SLE patients have an increased risk of DA.³⁻⁷ One explanation for discrepancies between these studies is the choice of controls and whether they are normal individuals or disease controls. SLE patients are more fre-

quently exposed to drugs, which, “per se” represents a risk factor for DA⁸ and thus normal control would be inappropriate. Pope *et al*⁸ studied DA in SLE patients using self-report data from age and sex matched controls with inflammatory arthritis. It was found that, with the exception of skin rash for sulfonamides other DA were not more frequent in SLE. The other possibilities for the reported differences would be differences in the ethnicity of control groups and the means of ascertaining allergic manifestations,⁵ with medical record review¹ reporting lower frequencies than self-reported.⁵ Finally, making the attribution of any allergic manifestation must deal with the fact that drug^{2,3} may exacerbate or even induce SLE.⁹ For instance, sulfonamides may cause flares in SLE patients.⁹ In addition some manifestations, such as fever, rash and oral ulcers, might be attributed to DA but in fact may be a feature of SLE exacerbation.

Case report

A 30-year-old Portuguese female law student presented to our emergency room with a 3-day history of a progressive maculopapular rash that started over her legs, odynophagia, minimally productive cough and non-bloody diarrhoea 5-6 times a day. Three days before her admission, she had consulted her dentist for dental pain and was given the combination of amoxicillin 875 mg and clavulanic acid 125 mg bid. She had a history of a rash to penicillin. After taking the second tablet, she developed chills, malaise, myalgia and a rash over lower extremities.

The patient had a 12-year history of SLE manifested by malar rash, photosensitivity, oral ulcers and alopecia, leukopenia, polyarthritis and WHO class IV diffuse membranoproliferative nephritis. When she was seen 2 months before, her SLE disease activity measured by SLAM-R was 3 (Table I) with stable doses of prednisone 20 mg qd and azathioprine 50 mg bid. She was also on captopril 50 mg

*Rheumatology Fellow at the Department of Rheumatology, Coimbra University Hospital and Assistant Professor of Physiology, Coimbra University School of Medicine, Coimbra, Portugal

**Rheumatology Fellow at the Department of Rheumatology, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

***Immuno-Allergology Fellow at the Department of Immunology and Allergy, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

****Clinical Medicine Pharmacist, Boston Medical Centre, Boston, Massachusetts USA

*****Consultant Rheumatologist at Department of Rheumatology, Coimbra University Hospital and Assistant Professor of Rheumatology at Health Sciences School of Medicine, Beira Interior University, Covilhã Portugal

*****Head of the Department of Rheumatology, Coimbra University Hospital and Assistant Professor of Rheumatology at Coimbra University School of Medicine, Coimbra, Portugal

Table I. Comparison of laboratorial values at baseline and on admission

		Baseline values	Admission values	Reference values
Blood	Hgb	11.9	13.0	11.5–16.5 g/dl
	WBC	3.5	8.4	4–11 x10 ³ /μL
	Lymphocytes	0.7	1.1	1.5–4.95 x10 ³ /μL
	Platelets	118	57	150–400x10 ³ /μL
	C3 / C4	not available	0.78 / 0.2	0.9–1.8 / 0.1–0.4 g/L
Urine	Anti-dsDNA	not available	34.2	<4.2 U/ml
	Protein	10	193	0–20 mg/dl
	Leucocytes	7.4	29.4	1.0–36.0/μL
	Red blood cells	2.0	28.3	1.0–43.0/μL
	SLAM-R	3	9	0–81

Hgb- haemoglobin; WBC- White blood cells; SLAM-R: SLE Activity Measure-Revised

bid, simvastatin 20 mg qd, furosemide 20 mg qd and folic acid 5 mg qd.

In the emergency room, her physical examination showed an alert but ill woman, bilateral conjunctival haemorrhages, generalized purpuric rash, and a temperature of 39.5° C. Her pulse was 111/min, her blood pressure was 103/70 mm Hg; the rest of her physical examination was normal.

Laboratory tests showed high values of serum creatinine (4.6 mg/L) and C-reactive protein (29.8 mg/dL), hypoalbuminemia (2.9 g/dL), elevated SGOT (311 U/L), SGPT (86 U/L) and CPK (24220 U/L). Her lymphocytes (1.1x10³/μl) and platelets (57x10³/μL) were low (Table II). There was no eosinophilia. Her urine dipstick showed 3+ proteinuria and hematuria. Her arterial blood gases showed pH=7.39 [7.35-7.45]; paO₂=118 mm Hg [85-108]; pCO₂=21.2 mm Hg [35-45] and HCO₃=

12.7 mmol/L [21-29]. The chest X-ray showed diffuse bilateral lung interstitial infiltrates.

The presumptive diagnoses at emergency room were sepsis, drug allergic reaction to the antibiotic, rhabdomyolysis with secondary acute renal failure and a SLE flare. She received intravenous fluids, paracetamol, bicarbonate, imipenem, a 250 mg iv bolus of methylprednisolone followed by oral prednisone 60 mg qd, intramuscular clemastin and supportive care.

After admission to the rheumatology ward, prednisone was tapered from 60 mg qd to 20 mg over 13 days and she was given hydroxyzine 25 mg qd, furosemide 20 mg bid and albumin 1 g tid. Her skin lesions were treated with topical 0.1% betamethasone. By the third day she became afebrile, without constitutional symptoms, skin lesions became vesicular and epidermolysis occurred. Antibiotherapy was stopped at the 8th hospital day. Laboratory values normalized as she recovered (Figures 1 and 2). Sputum was unobtainable and a subsequent chest film showed clearing of the infiltrates present at admission.

Blood, urine and stool cultures, serology for EBV, CMV, parvovirus B19 and coxsackie were negative. Anti-dsDNA antibody was 34.2 U/ml [<4.2 U/ml], C3 0.78 g/L [0.9-1.8] and C4 0.2 g/L [0.1-0.4]. She had a proteinuria of 2.88 g/day, which persisted after creatinine and CPK normalization. Except for proteinuria, urinalysis did not show abnormalities (Table I); myoglobin, red cell casts and dysmorphic red blood cells were absent. Her disease activity measured by SLAM-R was 9. A repeat renal biopsy showed WHO class IV-C diffuse proliferative glomerulonephritis, with diffuse and segmen-

Table II. Laboratorial values on admission

	Value	Reference values
Creatinine	4.6	0.6-1 mg/dl
CRP	29.8	0-0.82 mg/l
Albumine	2.9	3.5-5 g/dl
SGOT	311	5-34 U/L
SGPT	86	5-34 U/L
CK	24220	29-168 U/L
Hgb	13.0	11.5-16.5 g/dl
Leukocytes	8.4x10 ³	4-11x10 ³ /μL
Lymphocytes	1.1x10 ³	>1.5x10 ³ /μL
Platelets	57x10 ³	150-400x10 ³ /μL

tal sclerosis without active lesions (Figures 3 and 4). Intradermal skin tests confirmed type IV hypersensitivity to amoxicillin, ampicilin and dicloxacillin.

The patient was discharged at the 28th hospital day treated with prednisolone 10 mg qid, furosemide 40 mg bid, enalapril 5 mg qid and azathioprine 50 mg bid. After discharge, the Nephrologist decided to change azathioprine for mycophenolate mofetil 1 g bid, stopped after one year due to lack of benefit. She continues her follow-up at the Rheumatology and Nephrology Outpatient Clinics. She maintains mild chronic renal insufficiency with a SLAM-R score of 3 (low disease activity) at last visit.

Discussion

In this patient several diagnoses had to be considered. These were in order of likelihood: 1) amoxicillin hypersensitivity; 2) sepsis; 3) rhabdomyolysis from simvastatin precipitated by amoxicillin hepatotoxicity; 4) sepsis causing a lupus flare; 5) amoxicillin-induced lupus flare or 6) some combina-

tion of the above.

Drug allergy (DA) to amoxicillin was the most probable precipitating event considering the patient's previous history, the temporal sequence of events and because allergic reactions to β -lactamic drugs are common. Our patient presented a type IV hypersensitivity reaction, which can occur from one hour to several days after re-exposure to the drug, more commonly 48-72 hours after.¹⁰ This reaction differs from an immediate hypersensitivity reaction, which generally appears within 12 minutes and no longer than one hour of an antigen challenge with urticaria with or without angioedema or anaphylaxis.¹ There is evidence that the longer the interval between drug intake and appearance of the reaction the less the probability of being IgE mediated. The patient had no family or personal history of atopy, which has been associated with an increased risk of DA.² The onset of maculopapular lesions occurring after the re-exposure to antibiotics is typical of Type IV hypersensitivity reactions.³ As the mechanism is not IgE-mediated, measuring IgE specific to amoxicillin would not help confirm the diagnosis. The use of skin testing, such as in-

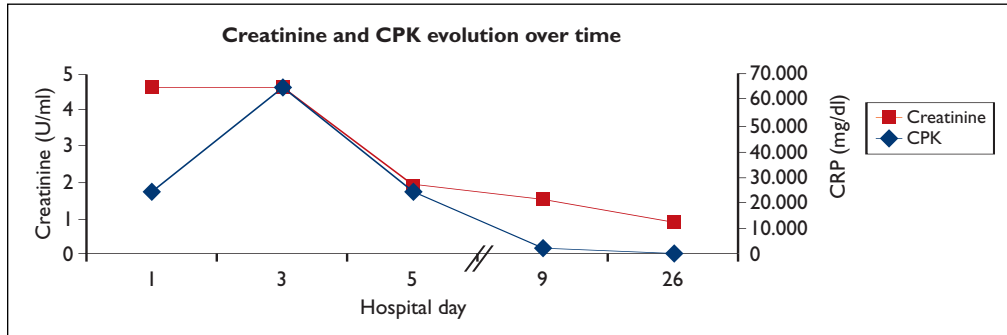


Figure 1. Evolution of creatinine and CPK over time

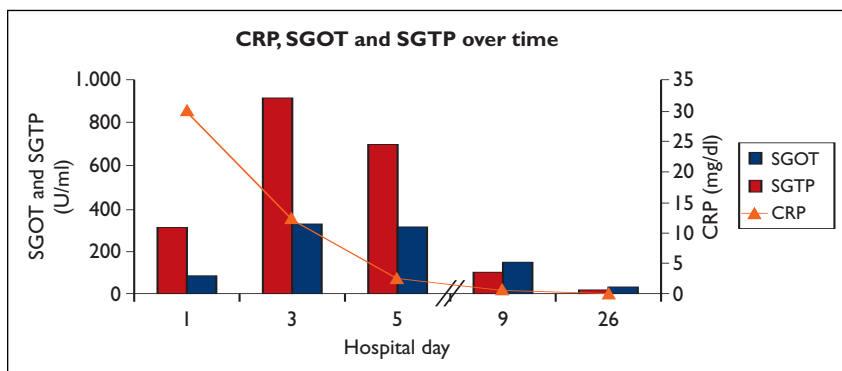


Figure 2. Evolution of creatinine and CPK over time

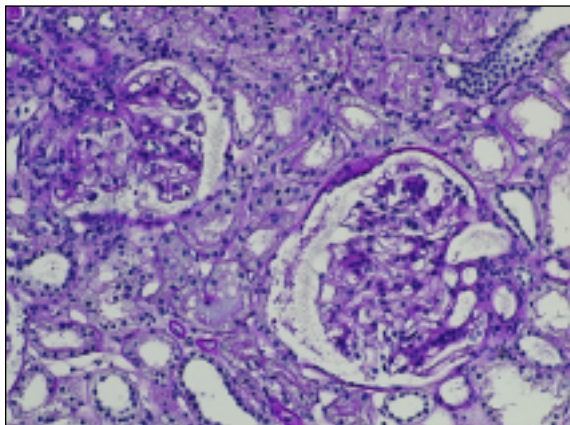


Figure 3. Two hyaline glomeruli with global sclerosis; chronic interstitial nephritis with fibrosis (PAS staining; magnification: 20x)

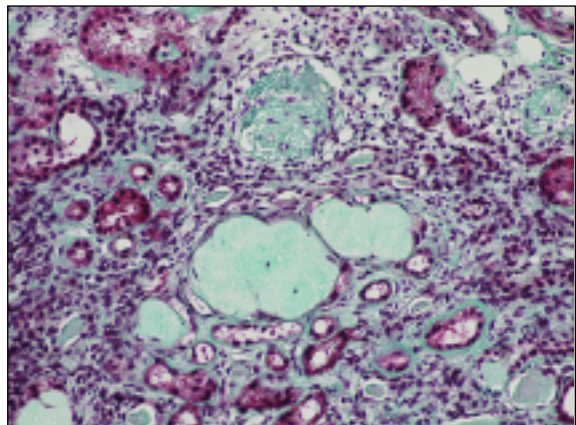


Figure 4. Two hyaline glomeruli and peritubular sclerosis with epithelial atrophy (Masson trichrome staining; magnification: 20x)

tradermal or patch testing is somewhat controversial and some contend that is particularly not helpful in autoimmune diseases like SLE.³

Oral challenge test with amoxicillin is the diagnostic gold standard test,⁴ but in this patient it was contraindicated because she had a severe event and testing was potentially dangerous or even fatal. In this case, the positive intradermal test to amoxicillin helped to confirm the diagnosis.

The other major differential was sepsis from her dental infection. High fever, hypotension and elevated CRP made sepsis diagnosis very likely and thus the decision to treat her immediately with antibiotic. Knowledge of a previous allergy to Benzyl penicillin could have prevented this hospitalization; penicillin, amoxicillin and, to a lesser extent cephalosporins share extensive cross-reactivity.⁵ One might also question the use of imipenem during her hospitalization as it is a β -lactamic and its cross-reactivity is not fully known.^{6,7} Rhabdomyolysis is uncommon in amoxicillin DA, but is a known and rare adverse effect of simvastatin and thought to be dose-related. Hepatotoxicity has been described in amoxicillin and liver injury could interfere with the metabolism of simvastatin resulting in higher drug levels leading to muscle necrosis. Acute renal failure develops in 30-40% of patients with rhabdomyolysis. Suggested mechanisms include precipitation of myoglobin and uric acid crystals within renal tubules, decreased glomerular perfusion, and the nephrotoxic effect of ferrihemate (formed upon dissociation of myoglobin in the acidic environment of the renal parenchyma).⁸

Infection^{2,7} and drugs,⁹ including antibiotics can trigger a systemic lupus flare or the patient could have had a lupus flare not related to these. The presence of chills, neutrophilia, leucocytosis are thought to be markers of infection rather than SLE¹¹ and our patient had these features. The patient had SLE class IV diffuse glomerulonephritis since ten years before. On this admission, presence of fever, hypocomplementemia, lymphopenia, thrombocytopenia, elevated anti-dsDNA and almost nephrotic-range proteinuria (compared to her baseline) favours a lupus flare. A non-renal lupus flare is likely to have occurred. The reversal of acute renal failure could relate to improvement of the drug reaction but a lupus nephritis flare could also have improved with the increase in steroid therapy. However, the argument for a lupus nephritis flare is weak, since the renal biopsy showed no evidence of active lesions. Furthermore, the trial with mycophenolate mofetil produced no improvement, as expected from the biopsy.

In conclusion, the most likely causal pathway for the most severe manifestations was a type IV hypersensitivity reaction due to amoxicillin causing hepatotoxicity leading to increased simvastatin precipitating rhabdomyolysis and acute renal failure. Also, a non-renal lupus flare and possibly an infection likely occurred in this complex clinical case.

Correspondence to:

Maura Couto
Department of Rheumatology,
Coimbra University Hospital,
Coimbra, Portugal
E-mail: maura_couto@yahoo.com

Acknowledgments

We are extremely grateful to Dr Matthew Liang for his insightful comments that much contributed for the case discussion.

References

1. Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Drug Allergy. In Middleton's Allergy, principles and practice. New York: Mosby Co, 2003: 1679-1694.
2. Pope J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2003; 30: 480-484.
3. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
4. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
5. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005; 38: 473-485.
6. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Demoly P, DeWeck A. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:261-266.
7. Kishiyama JL, Adelman DC. The cross-reactivity and immunology of beta-lactam antibiotics. *Drug Saf* 1994; 10:318-327.
8. Craig S. Rhabdomyolysis. *eMedicine: Specialties: Emergency Medicine*. Updated in 2008.
9. Rubin RL. Drug-induced lupus. In Wallace, D J.; Hahn, BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 874-875.
10. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-Cell activation. In *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007: 168-189.
11. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979; 67:935-940.

V Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve

Algarve, Portugal
30 a 31 de Outubro de 2009

4th European Workshop on Immune Mediated Inflammatory Diseases

Cascais, Portugal
18 a 20 de Novembro de 2009

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADO EM DOENTE COM DERMATOMIOSITE

C Duarte,* P Monteiro,* S Serra,* M João Salvador,** A Malcata***

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 54 anos de idade com o diagnóstico de Dermatomiosite estabelecido dois meses antes. Apresentou-se, após uma resposta parcial à imunossupressão, com um quadro de Síndrome Febril Indeterminado. Após extensa avaliação diagnóstica foi estabelecido o diagnóstico de tuberculose pulmonar resistente.

Os autores apresentam o caso clínico salientando os diferentes diagnósticos diferenciais perante um caso de Síndrome febril indeterminado num doente com Dermatomiosite.

Palavras-Chave: Dermatomiosite; Febre de Origem Indeterminada; Infecção; Tuberculose.

Abstract

The authors present a clinical case of a male, 54 year-old with the diagnosis of Dermatomyositis 2 months ago. The patient, after a partial response to immunosuppressive therapy, presents with Fever of unknown origin. After a deep clinical evaluation it was established the diagnosis of resistant pulmonary tuberculosis.

The differential diagnosis of fever of unknown origin in patients with dermatomyositis is discussed.

Keywords: Dermatomyositis; Fever of Unknown Origin; Infection; Tuberculosis.

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

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

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

Introdução

A Dermatomiosite é uma miopatia inflamatória crónica associada a alterações cutâneas características que requer terapêutica imunossupressora adequada. O Síndrome Febril Indeterminado pode surgir como manifestação de doenças do tecido conjuntivo, mas outras causas podem estar associadas.¹ Infecções, incluindo oportunistas, são a causa mais frequente de Síndrome Febril indeterminado.¹

Diversas doenças autoimunes, entre as quais a Dermatomiosite, têm sido associadas a um maior risco de infecções devido à terapêutica imunossupressora, frequentemente necessária ao controlo da doença e por alterações do sistema imunitário.²

A presença de um Síndrome Febril Indeterminado num doente com uma doença autoimune constitui um desafio, implicando uma abordagem multidisciplinar do doente.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 54 anos, raça branca, sem antecedentes relevantes e previamente saudável, transferido do Hospital da área de residência com o diagnóstico de Dermatomiosite estabelecido 2 meses antes, com base na presença de *rash* fotossensível localizado ao decote e região proximal dos braços, mialgias proximais associadas a sensação de défice de força muscular proximal, disfagia alta para líquidos e sólidos, elevação de CK e de marcadores de fase aguda (VS e PCR), anticorpos antinucleares (ANAs) positivos, anti-mitose positivos, EMG com alterações compatíveis com lesão da fibra muscular e biopsia muscular compatível com o diagnóstico de Dermatomiosite. Foi medicado com metilprednisolona (3 pulsos de 1 g/dia ev), seguido de prednisolona 1 mg/kg/dia em esquema de redução e azatioprina (2mg/kg/dia) com boa evolução clínica e laboratorial. Posteriormente apresentou elevação de transaminases, motivo pelo qual a azatioprina foi suspensa e iniciou terapêu-

tica com Ig ev (400 mg/kg/dia, 5 dias /mensal). Dois meses após o diagnóstico o doente inicia quadro febril, motivo pelo qual é transferido para o nosso Serviço para esclarecimento diagnóstico.

À entrada no Serviço de Reumatologia o doente referia febre (38-39°) de predomínio vespertino, sudoração intensa e emagrecimento (11Kg/3meses), sem qualquer sintoma ORL, respiratório, gastrointestinal ou genitourinário associado. Referia défice de força muscular de predomínio proximal mais intenso na coxa direita. Melhoria das queixas cutâneas e da disfagia referida no início do quadro.

No contexto epidemiológico apenas a referir tratar-se de um guarda prisional, sem viagens recentes, negava transfusões sanguíneas ou comportamentos de risco.

Ao exame objectivo, à entrada no serviço, apresenta-se consciente, orientado, colaborante, Tax: 38.5°, TA: 130/80 mmHg, Lesões eritematosas na região lateral do tronco e pescoço. Sem adenopatias periféricas palpáveis. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen: mole, depressível e indolor, sem organomegalias. Edema dos membros inferiores com sinal de Godet. Força muscular proximal grau 3/5 nos membros inferiores, grau 4/5 nos membros superiores, sem défices de força muscular distal.

Dos Exames Complementares do diagnóstico realizados destaca-se: anemia normocrômica normocítica (Hb: 9g/dL), sem leucocitose, neutrofilia ou alterações plaquetares. Sem elevação de CK ou aldolase, provas hepáticas normais. PCR: 8.27 mg/dL, VS: 73 mm, Ferritina: 1460, Ferro sérico 45 e Saturação de Transferrina: 31%. Sumária de Urina: sem alterações. Proteinograma electroforético: hipergamaglobulinémia policlonal. Hemoculturas, Uroculturas e cultura de expectoração negativas. Serologias víricas (HIV1 e 2; CMV, EBV, HSV) sem sinais de infecção aguda. ANA´s: positivos (++++), padrão granular fino denso, ENA´s negativos. RX do Torax: sem alterações pleuroparenquimatosas. Ecocardiograma: derrame pericárdico ligeiro, sem outras alterações. Ecografia abdominal: sem alterações. TAC torácica: sem imagens em vidro despoilado, sem outras alterações pleuroparenquimatosas, sem adenopatias mediastínicas.

Cintigrama Osteoarticular: sem sinais de localizações secundárias, sem alterações. Cintigrama com Leucócitos marcados: hipercaptação a nível da região inguinal e coxa direita (Figura 1). Cintigrama com Octreótido: «Hipercaptação a nível de diferentes grupos musculares, mais intenso no mem-



Figura 1. Cintigrama com leucócitos marcados: hipercaptação a nível da região inguinal e coxa direita.

bro inferior direito, estendendo-se desde a raiz da coxa até a porção média e externa da perna. Hipercaptação sugerindo adenopatias mediastínicas, bronco-hilares e inguinais. Sem alterações sugestivas de tumor neuroendócrino» (Figura 2).

Tomografia com emissão de positrões (PET): «marcado envolvimento hipermetabólico em diversos grupos musculares, adenopatias mediastínicas, bronco-hilares, axilares e mediastínicas e baço».

Ao longo do internamento o doente manteve-se febril, com picos de temperatura axilar de 38-39° de predomínio vespertino, acompanhados de arrepios e tremores das extremidades. Apresentou ainda durante o internamento quadro de tumefacção difusa da coxa direita acompanhado de sinais inflamatórios. Apesar de não se ter identificado nenhum agente infeccioso, foram feitas várias antibióterapias empíricas (Ciprofloxacina, Linezolide, Vancomicina) sem qualquer melhoria clínica ou laboratorial. Realizou RMN da coxa que evidenciou infiltração e edema difuso de todos os grupos musculares da coxa direita em relação com miosite (Figura 3). A biopsia muscular da coxa mostrou sinais de miosite inflamatória inespecífica. Culturas de músculo (bacteriologia, micologia e parasitologia) negativas.

Após 1 mês de internamento é identificado no

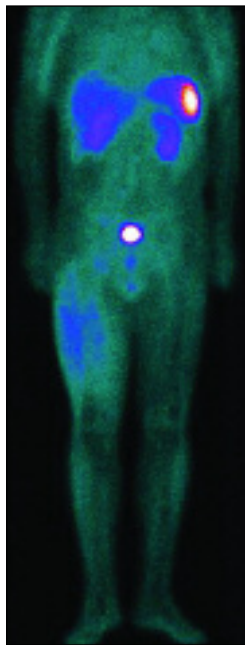


Figura 2. Cintigrama com octreótido: hipercaptação no membro inferior direito, estendendo-se desde a raiz da coxa até a porção média e externa da perna.

lavado broncoalveolar, realizado à entrada, *Mycobacterium tuberculosis complex*. Após discussão do caso com o consultor de Infecçiology, o doente iniciou terapêutica com tuberculostáticos (pirazinamida, etambutol, izoniazida e rifampicina). Apesar da terapêutica com tuberculostáticos o doente manteve quadro clínico, sem resolução da síndrome febril. Por provável resistência do *Mycobacterium* à rifampicina, a qual se veio posteriormente a confirmar no antibiograma, foi associada Levofloxacina 500 mg id. Após 3 dias o doente encontrava-se apirético, com redução progressiva da tumefacção da coxa direita. Teve alta para o domicílio medicado com tuberculostáticos mantendo a realização de pulsos mensais de Ig ev (total de 6) com boa evolução clínica.

Discussão

A Dermatomiosite é uma miopatia inflamatória crónica associada a alterações cutâneas características. O seu diagnóstico baseia-se na presença de 4 dos seguintes critérios definidos por Bohan e Peter em 1975:^{3,4} 1) fraqueza muscular proximal e simétrica; 2) miopatia inflamatória demonstrada por biopsia; 3) elevação dos níveis séricos de enzi-

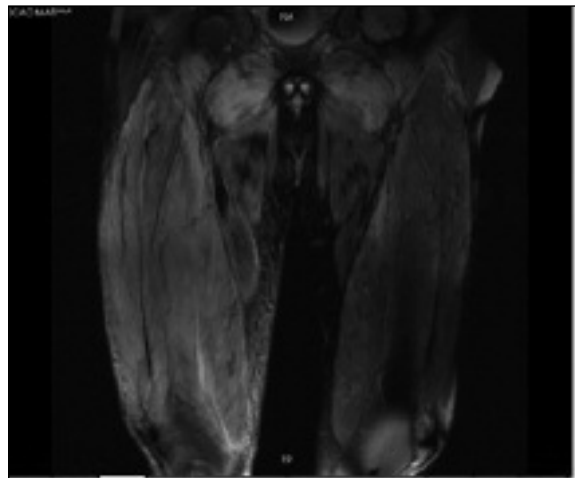


Figura 3. RMN da coxa direita: infiltração e edema de forma difusa de todos os grupos musculares da coxa direita em relação com miosite

mas musculares; 4) evidência electromiográfica de miopatia e 5) achados cutâneos característicos. Mais recentemente, com um melhor conhecimento de autoanticorpos associados as doenças autoimunes, novos critérios de classificação têm sido propostos.^{5,6} O doente apresentado neste caso clínico cumpria, à data de diagnóstico, os critérios de Bohan e Peter.

A presença de uma Síndrome Febril Indeterminado, definido como a persistência documentada de febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) por mais de três semanas e sem diagnóstico estabelecido apesar de investigação complementar adequada por uma semana,¹ continua a constituir um desafio clínico, apesar de todos os avanços em meios complementares e terapêutica. As causas de Síndrome Febril Indeterminado são múltiplas, contudo podem ser incluídas nas três principais categorias definidas por Petersdorf and Beeson:⁷ 1) Infecções; 2) Doenças do colagénio e granulomatosas; 3) Neoplasias.

O doente apresentado neste caso clínico tem o diagnóstico de Dermatomiosite baseado em critérios clínicos, laboratoriais, electromiográficos e histológicos. Iniciou terapêutica imunossupressora com boa resposta clínica e laboratorial. Iniciou já sob terapêutica imunossupressora, um quadro de Síndrome Febril Indeterminado. De acordo com o referido anteriormente, vários diagnósticos diferenciais poderiam ser considerados perante este caso clínico. As hipóteses de actividade da Dermatomiosite, infecção e neoplasia foram colocadas *ab initio*.

A actividade da doença é muitas vezes acompanhada de uma síndrome febril. Algumas revisões têm identificado as doenças do colagéneo como uma das causas mais frequentes de Síndrome Febril Indeterminado.^{8,9} A melhoria progressiva da força muscular e mialgias, apresentando neste momento assimetria dos sintomas musculares, normalização de enzimas musculares, biopsia de músculo sem sinais específicos de Dermatomiosite/Polimiosite são achados não favoráveis a esta hipótese.

As neoplasias constituem uma causa frequentemente de Síndrome Febril Indeterminado (7-31%), sendo as neoplasias hematológicas, em particular os linfomas, as mais frequentes.¹ Entre os tumores sólidos, a neoplasia de células renais é a que mais comumente se associa a Síndrome Febril Indeterminado.¹ A Dermatomiosite tem sido frequentemente associada a neoplasias. O diagnóstico de neoplasias em doentes com Dermatomiosite com mais de 50 anos ocorre em cerca de 25%¹⁰ dos casos, atestando a sua forte associação com malignidade. Alguns estudos sugerem que o risco de malignidade é superior na Dermatomiosite que na Polimiosite, especialmente nos primeiros anos de doença.^{10,11} As neoplasias podem ocorrer antes, concomitantemente ou após o aparecimento da miosite.¹² Uma série de neoplasias têm sido referidas em doentes com Dermatomiosite. Neoplasias ginecológicas, nomeadamente neoplasia do ovário, tem sido frequentemente associada.^{13,14} Contudo, outras, incluindo do pulmão, estômago, colorrectal e Linfomas não Hodgkin têm sido associadas.¹³ A Dermatomiosite/Polimiosite associada a neoplasia surge particularmente numa idade mais tardia, no sexo masculino,^{15,16} os anticorpos são frequentemente negativos¹⁷ e resistente à terapêutica imunossupressora habitualmente utilizada.^{18,19} Uma avaliação dirigida a neoplasias deveria ser considerada em todos os doentes adultos com Dermatomiosite.^{20,21} A pesquisa exaustiva de neoplasia está indicada nos 2-3 primeiros anos após o diagnóstico, teoricamente o período de maior risco, ou se novos sintomas/sinais surgirem,¹² devendo a investigação ser orientada pela história clínica e exame objectivo completo.²²

A existência de uma neoplasia oculta foi sempre um dos diagnósticos diferenciais colocado e que orientou a estratégia diagnóstica. O facto de ser um doente do sexo masculino, com mais de 50 anos, com Dermatomiosite recém diagnosticada, com resposta parcial à terapêutica imunossupres-

sora convencional constituíam potenciais factores de risco.

A presença de um Síndrome Febril Indeterminado num doente imunodeprimido, associado a sintomas constitucionais e elevação de marcadores inflamatórios de fase aguda eram achados favoráveis à existência de uma infecção, nomeadamente oportunista. As infecções são a causa mais frequente de Síndrome Febril Indeterminado.^{23,24,25} As infecções mais comuns são a tuberculose, endocardite, abscessos e infecções por CMV.¹ A Tuberculose, sobretudo nas suas formas miliar ou extrapulmonar, deve ser sempre considerada num doente com Síndrome Febril.⁵

Infecções têm sido associadas a Dermatomiosite/ Polimiosite,^{2,26,27} entre as quais infecções oportunistas.^{2,29,30} Alguns estudos têm evidenciado um risco superior de infecções por micobactérias, entre as quais por *Mycobacterium tuberculosis*.³¹⁻³³ Vários factores como a imunossupressão, disfunção do sistema imunitário, envolvimento da musculatura torácica, risco de aspiração por envolvimento esofágico, têm sido associados a este maior risco de infecções nestes doentes.²⁵⁻²⁸

Miofascite tuberculosa, uma situação clínica grave e rara, caracterizada por uma infecção de músculos e fáscia por *Mycobacterium tuberculosis*, poderia ter sido o caso deste doente. A presença de um processo de miosite localizado à coxa direita com sinais inflamatórios e a resolução do quadro clínico com a terapêutica tuberculostática adequada fazem-nos pensar nesta possibilidade. Contudo a ausência de granulomas na biopsia muscular, assim como a pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* negativa tornam esta possibilidade mais remota. Contudo, segundo alguns autores,³⁴ a ausência de granulomas na biopsia e cultura negativa não excluem o diagnóstico devendo proceder-se a outras técnicas como *polimerase chain reaction*. A ausência de resposta clínica à terapêutica inicial com tuberculostáticos é justificada pela resistência do microrganismo à rifampicina. Nestes casos está descrito o uso de quinolonas, nomeadamente de levofloxacina. Contudo, o uso nestes doentes e sua eficácia mantém-se controverso.³⁵

A apresentação deste caso clínico evidencia a complexidade da abordagem de um doente com Dermatomiosite que se apresenta com um quadro de Síndrome Febril Indeterminado, salientando a importância de uma avaliação clínica e complementar adequada e multidisciplinar.

Correspondência para

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

Referências

- Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgraduate Medicine* 2003;114: 69-75
- Jaurez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lúpus erythematosus, scleroderma and polimyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:163-184
- Bohan A, Peter JB. Polimyositis and Dermatomyositis (first of two parts). *N Eng J Med* 1975; 292:344-347
- Bohan A, Peter JB. Polimyositis and Dermatomyositis (second of two parts). *N Eng J Med* 1975; 292:403-407
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:231.
- Hoogendijk, JE, Amato, AA, Lecky, BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:337
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases; *Medicine (Baltimore)* 1996;40 :1-30
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicentre study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76 :392-400
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152:51-55
- Abu Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 433-441
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with Polimyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855-18-59
- Callen JP, Wortman RL. Dermatomyositis. *Clinics in Dermatology* 2006; 24363-24373
- Hill CI, Zang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polimyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96-100
- Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73:153-160
- Chen YJ, Wu Cy, Shen JL. Predicting factors in dermatomyositis and polimyositis: a case control study. *Br J Dermatol* 2001;144:825-831
- Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polimyositis and Dermatomyositis associates with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2003;41:729-734
- Chinoy H, Fertug N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis antibody testing for predicting the risk of cancer associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-1349
- Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360-372
- Fam SG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000; 14:515-533
- Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:253-259
- Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol* 2002; 138: 969-971
- Jesus G, Barcelos A, Neves C, Crespo J. Manifestações Reumáticas e Neoplasias. *Acta Reum Port* 2006;31: 305-321
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nuclear Medicine Communications* 2006; 27:205-211
- Knockaert DC, Vandersghueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-275
- Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575-580
- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-57
- Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:35-42
- Marie I, Hachulla E, Hantrin PY, et al. Polimyositis and Dermatomyositis: short term and longterm outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-2237
- Viguier M, Fouere S, de la Salmoniere P, et al. Peripheral Blood Lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 82-86
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infection in Polimyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:155-165
- Hernandez Cruz B, Sifuentes-Orsanio J, Ponce de Leon Rosalrds S, Ponce de Leon Garduno A, Diaz Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:289-296
- Mukhopadhyay C, Garg A, Ayyagari A. First documented cured of a suggestive exogenous reinfection in polimyositis with same but multidrug resistant; tuberculosis. *BMC infect Dis* 2004; 4:63
- Airio A, Kinnula V, Kauppi M, Koutiainen H, Hakala M. High association of mycobacterial infection with polimyositis in a non endemic country for tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1404-1405
- Liu CH, Liu WC, Chen LW, Chen JS. Tuberculous myofasciitis in dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2008;27:S7-S9
- Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1, Art No CD004795, DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub3

DERMATOSE NEUTROFÍLICA AGUDA FEBRIL – SÍNDROME DE SWEET

Ana Ribeiro,* José Costa,* Mónica Bogas,** Lúcia Costa,** Domingos Araújo****

Resumo

Em Reumatologia várias são as patologias que podem cursar com manifestações cutâneas criando frequentemente dificuldades diagnósticas. A síndrome de Sweet surge como protótipo das dermatoses neutrofilicas, que são um grupo de doenças não infecciosas, caracterizadas pela presença de um infiltrado neutrofilico e angiocêntrico da derme. São quatro as características principais que definem esta síndrome: erupção cutânea, febre, neutrofilia periférica e infiltrado dérmico neutrofilico não vasculítico na biópsia cutânea. Os autores descrevem um caso clínico típico de Síndrome de Sweet, salientando a multiplicidade de situações clínicas que podem simular esta patologia, dificultando o seu diagnóstico, e chamam a atenção para a necessidade de estar alerta perante doentes com envolvimento cutâneo e músculo-esquelético simultâneo.

Palavras-chave: Dermatose Neutrofilica; Síndrome de Sweet.

Abstract

In Rheumatology there are several diseases that frequently develop cutaneous manifestations creating diagnostic difficulties. The Sweet's syndrome appears as archetype of the neutrophilic dermatosis, which is a group of not infectious illnesses, characterized for a dermic neutrophilic and angiocentric infiltrated. The four main features that define this syndrome are: cutaneous eruption, fever, peripheral neutrophilia and dermic neutrophilic in-

filtrated without vasculitis on skin biopsy. The authors describe a typical clinical case of Sweet's syndrome, pointing out the multiplicity of clinical situations that can simulate this pathology, making difficult its diagnosis and highlighting the need for suspicious in patients with both musculoskeletal and cutaneous involvement.

Keywords: Neutrophilic Dermatitis; Sweet's Syndrome.

Introdução

As dermatoses neutrofilicas são um grupo de doenças não infecciosas, caracterizadas pela presença de um infiltrado neutrofilico e angiocêntrico.

Este termo foi inicialmente usado por R.D. Sweet, que em 1964 descreveu um grupo de doentes com um ou vários episódios de placas eritematosas cutâneas dolorosas, acompanhadas de febre, artralguas e leucocitose. Histopatologicamente apresentavam um infiltrado neutrofilico maciço da derme, na ausência de vasculite ou infecção demonstrável. Este processo foi descrito como dermatose neutrofilica aguda febril ou síndrome de Sweet, representando o protótipo das dermatoses neutrofilicas.¹⁻³

A síndrome de Sweet surge como uma patologia incomum, mais frequente entre os 30 e 60 anos com um claro predomínio do sexo feminino (4:1).^{1,4} A etiopatogenia é desconhecida, mas a associação a infecções, doenças autoimunes, doença inflamatória intestinal, neoplasias e fármacos, sugere uma reacção de hipersensibilidade subjacente.

São quatro as características principais que definem esta síndrome: erupção cutânea, febre, neutrofilia periférica e infiltrado dérmico neutrofilico não vasculítico na biópsia cutânea.⁵

Os autores descrevem um caso clínico típico de Síndrome de Sweet e salientam a multiplicidade de situações clínicas que podem simular esta patologia, chamando a atenção para a elevada frequên-

Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima

*Interna Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Assistente Graduada de Reumatologia

****Chefe e Director de Serviço de Reumatologia

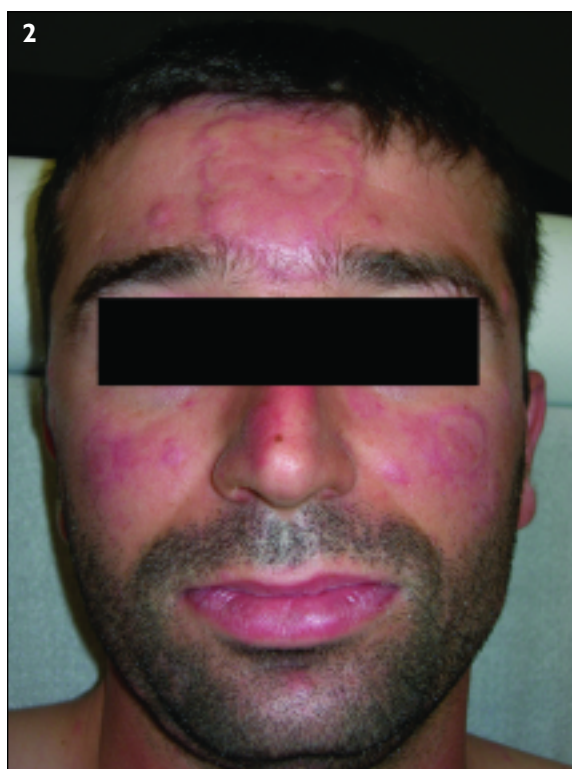


Figura 1, 2, 3 e 4. Lesões cutâneas de Síndrome de Sweet

cia do envolvimento cutâneo nas doenças reumáticas, criando frequentemente dificuldades diagnósticas.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 28 anos de idade, caucasiano, sem antecedentes patológicos de relevo, que inicia quadro de lesões cutâneas maculopapulares eritematosas e dolorosas, de aparecimen-

to súbito, em forma de alvo nos membros inferiores, predominantemente nas coxas. Recorreu ao serviço de urgência tendo sido colocado o diagnóstico de reacção alérgica e, por isso, medicado com anti-histaminico. Por agravamento das lesões cutâneas, com extensão ao tronco, face, pescoço e mãos (Figuras 1, 2, 3 e 4) e aparecimento de sinais inflamatórios articulares dos joelhos e tibiotársicas, de forma assimétrica e migratória, com incapacidade funcional marcada, recorreu novamente ao serviço de urgência e foi medicado com anti-histaminico e corticóide (100 mg de succinato de prednisolona ev). Apesar de melhoria clínica inicial, com regressão da sintomatologia, o quadro clínico reapareceu 2 dias depois, acompanhado de febre (tax:38,2). Foi orientado para o internamento de Reumatologia. Negava outros sintomas constitucionais, queixas cardiorrespiratórias, alterações do trânsito intestinal, queixas genitourinárias, outras alterações das mucosas ou queixas oculares.

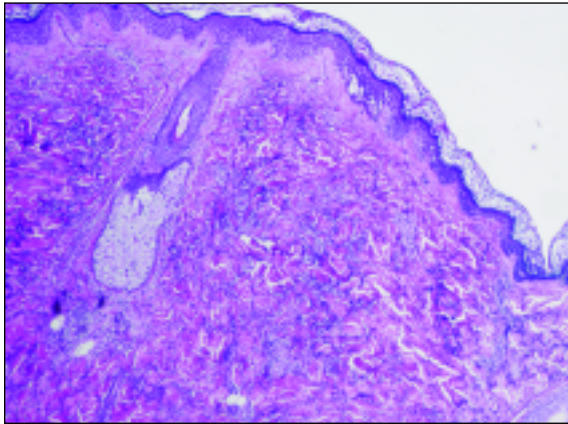


Figura 5. A derme papilar apresenta edema intersticial e o epitélio malpighiano não apresenta alterações

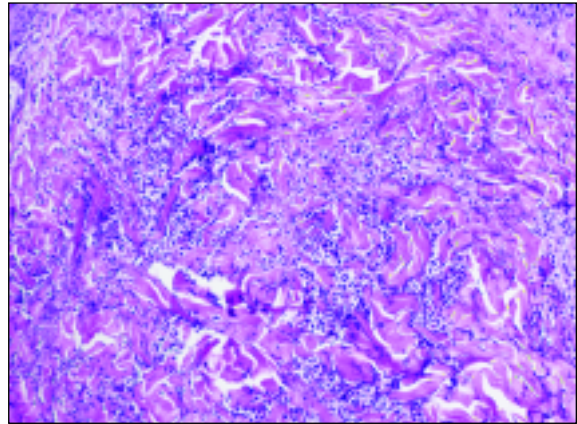


Figura 6. Na derme infiltrado inflamatório com densidade moderada e de padrão perivascular, constituído por população de neutrófilos e ocasionais células eosinofílicas

De salientar, que cerca de 15 dias antes do início do quadro clínico o doente tinha sido medicado com penicilina IM em toma única por uma infecção respiratória alta. Não tinha história de contacto com agentes potencialmente alergéneos ou existência de queixas semelhantes nos familiares.

Laboratorialmente apresentava leucocitose com neutrofilia ($17,03 \times 10^9/L$ com 90,7% de neutrófilos), elevação da proteína C reactiva (4,99 mg/dL), da TGP (132U/L) e da gama-GT (130U/L), serologias (HIV 1 e 2, HCV, HBV, *Chlamydia trachomatis* e *Borrelia burgdoferi*) negativas, anticorpos anti-nucleares negativos (ANA) e anticorpos anti-parvovírus (B19) IgM negativos e IgG positivo, hemoculturas negativas. Radiologicamente (tórax e articulações envolvidas) sem alterações. Realizou biópsia cutânea por «punch» de uma das lesões da face ventral do antebraço esquerdo, cujo exame histológico revelou um infiltrado inflamatório da derme com padrão predominantemente perivascular, constituído por uma população de neutrófilos, ausência de infiltrado com envolvimento perifolicular ou sinais de vasculite, sendo a histologia consistente com o diagnóstico de dermatose neutrofílica, Síndrome de Sweet (Figuras 5 e 6).

Iniciou tratamento com prednisolona 40mg/dia *per os*, com melhoria clínica significativa, traduzida na rápida regressão dos sintomas constitucionais, articulares e cutâneos.

Discussão

O diagnóstico da síndrome de Sweet é estabelecido pela presença de 2 critérios *major* e dois *minor* (Tabela I).

As manifestações cutâneas caracterizam-se essencialmente por pápulas eritematovioláceas dolorosas, que podem aumentar e formar placas com uma superfície pseudovesicular irregular. Mais frequentemente surgem na face, pescoço e extremidades superiores, mas podem surgir em qualquer localização,^{2,6,7} criando por vezes dificuldades diagnósticas, com várias doenças reumáticas que podem envolver simultaneamente a pele e as articulações, como o lúpus eritematoso sistémico, sar-

Tabela I. Critérios de diagnóstico

Critérios major	Critérios minor
Início súbito de placas cutâneas ou nódulos eritematosos dolorosos	Febre $>38^\circ$
Evidência histopatológica de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica	Associação com doença neoplásica, inflamatória ou gravidez ou infecção respiratória alta ou gastrointestinal prévia ou vacinação
	Resposta excelente ao tratamento com corticóides orais ou cloreto de iodeto
	Anomalias laboratoriais na apresentação (3 de 4): VS >20 , PCR elevada, leucocitose, $>70\%$ neutrófilos

Tabela II. Diagnósticos diferenciais da síndrome de Sweet³

Condições cutâneas	Eritema acral Erupções por fármacos	Halogenoderma Rosácea fulminante
Infecções ou doenças inflamatórias	Sépsis bacteriana Celulite Erisipela Vírus herpes simples Vírus herpes zoster Lepra Linfangite Paniculite	Pioderma gangrenoso Sífilis Micose sistémica Tromboflebite Tuberculose Exantema vírico
Neoplasias	Cloroma Leucemia cutânea Linfoma	Tumor metastático Exantema vírico
Eritemas reactivos	Eritema multiforme Eritema nodoso Urticária	
Doenças sistémicas	Doença de Behçet Síndrome do <i>bypass</i> intestinal Dermatomiosite	Febre mediterrânea familiar LES
Vasculites	Eritema elevatum diutinum Granuloma facial	Vasculite leucocitoclástica Periartrite nodosa

coidose, síndrome de Behçet, entre outros.²

Apesar de Sweet, no seu relato inicial, ter focado os aspectos cutâneos da doença, a reacção vascular neutrofílica é um processo sistémico. O exame histopatológico é típico e caracteriza-se por um infiltrado dérmico difuso predominantemente neutrofílico.

Uma infecção respiratória superior frequentemente precede o aparecimento das lesões cutâneas, tal como acontece no caso descrito, e associa-se habitualmente a um melhor prognóstico com uma evolução geralmente auto-limitada.

No entanto, a Síndrome de Sweet tem sido associada a uma grande variedade de outras infecções e doenças inflamatórias, doenças neoplásicas, uso de fármacos, vacinação e mesmo a gravidez. Estas condições apenas são identificadas em cerca de 30% dos casos.¹⁻³

O tratamento padrão na doença de Sweet é a corticoterapia, numa dose inicial entre 0,5 e 1 mg/Kg/dia de prednisolona (habitualmente 30 a 60 mg) como dose única matinal com desmame progressivo em 4 a 6 semanas.

Após início do tratamento com corticóides sistémicos há habitualmente uma rápida resposta, com uma melhoria significativa quer das lesões

cutâneas quer dos sintomas sistémicos, o que aconteceu no caso descrito.⁶

O diagnóstico diferencial em Reumatologia exige frequentemente uma avaliação cuidadosa de múltiplas lesões cutâneas que podem associar-se a queixas músculo-esqueléticas. No caso clínico apresentado, apesar de típico, cursou com manifestações clínicas que simulavam outras patologias na área da Reumatologia ou uso de fármacos, obrigando ao seu diagnóstico diferencial (Quadro II), nomeadamente com patologia infecciosa ou reactiva e reacção alérgica a fármacos.

Correspondência para

Ana Sofia Roxo Ribeiro
Serviço de Reumatologia
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima
E-mail: anaroxo79@iol.pt

Referências

1. Jeffrey P. Callen. Miscellaneous Disorders that commonly affect both skin and joints. In: Sontheimer R., Provost T. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; 221-223.
2. Anacleto EB, Petri V. Dermatose neutrofílica aguda febril - Síndrome de Sweet, caso clínico. An Bras Dermatol 1991; 66: 259-260.

3. Nischal KC, Khopkar U. An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatoses: a histopathological perspective. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2007; 73: 222-230.
4. Leclech C, Peria P. Syndromes divers à manifestations dermatologiques et rhumatologiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 14-249-A-10.
5. Cabanillas M, Suárez-Amor O, Sánchez-Aguilar D, Pereiro MM, Toribio J. Chronic recurrent neutrophilic dermatosis: a possible variant in the spectrum of neutrophilic dermatoses-case reports. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:61-63.
6. Philip R Cohen. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis-review. *Orphanet Journal of rare diseases* 2007; 2: 34.

Mediterranean Congress of Rheumatology

**Dubrovnik, Croácia
18 a 21 de Novembro de 2009**

22e Congrès Français de Rhumatologie

**Paris, França
29 de Novembro a 02 de Dezembro de 2009**

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL COM SINOVITE SECA:
CASO CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA

Bruno Leonardo Scofano Dias,* Érica Ueno Imamura,* Ana Paula Izumi,*
Lúcia Virgínia de Melo Pinheiro,** Eliana Valverde Magro Borigato*

Resumo

Artrite idiopática juvenil é um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos de idade, persistem por mais de 6 semanas e não têm causa conhecida. A sinovite seca é ainda pouco estudada e pouco relatada. Tem sido associada à artrite idiopática juvenil e deve ser considerada naqueles pacientes que apresentam achados articulares de edema mínimo, dor, rigidez, contraturas em flexão, podendo ter evidências de um processo inflamatório (alterações laboratoriais geralmente mínimas e/ou outros sintomas como uveíte e *rash*) e comumente segue um curso destrutivo.

Os autores apresentam um caso de artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatóide negativo compatível com o subtipo sinovite seca em uma criança brasileira, no qual houve grande melhora clínica e funcional após a participação nas atividades de reabilitação e o início do tratamento medicamentoso habitualmente usado na artrite idiopática juvenil, incluindo terapia imunossupressora.

Palavras-Chave: Sinovite; Artrite idiopática Juvenil.

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis is a term that encompasses all forms of arthritis that begin before the age of 16 years, persist for more than 6 weeks and are of unknown cause. Dry synovitis is still not completely understood nor commonly described. It is associated with juvenile idiopathic arthritis and must

be considered in patients with minimal swelling but pain and stiffness along with flexion contractures as well as other evidence of an inflammatory process (lab changes and/or other symptoms, such as uveitis or rash), and often follow a destructive course.

The authors present a case of a Brazilian child with a rheumatoid factor-negative polyarthritis compatible with the subtype dry synovitis, who had great clinical and functional improvement after participation in rehabilitation activities and beginning of pharmacological treatment usually used in Juvenile idiopathic arthritis, including immunosuppressive therapy.

Keywords: Synovitis; Juvenile Idiopathic Arthritis.

Introdução

Artrite idiopática juvenil é um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos de idade, persistem por mais de 6 semanas e não têm causa conhecida.¹ Sua ocorrência é mundial, mas há variação regional devido a diferenças na distribuição dos alelos de antígeno leucocitário humano e na presença de fatores precipitantes ambientais. Em geral é mais comum no sexo feminino e a incidência é de 5-18 por 100.000 com prevalência de 1 para 1.000 crianças.²

Sua fisiopatologia é complexa e envolve componentes celulares do sistema imunológico inato e do adaptativo, ativação de células endoteliais, de fibroblastos e de mediadores solúveis (citocinas, complemento e vias fibrinolíticas da coagulação). Apesar da participação de células do sistema adaptativo (células B e T), muitos aspectos da artrite podem ser atribuídos aos mediadores inflamatórios. As citocinas derivadas de monócitos parecem ser as principais mediadoras da lesão articular em crianças.³

*Pediatra da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, Brasil

**Terapeuta Ocupacional da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, Brasil

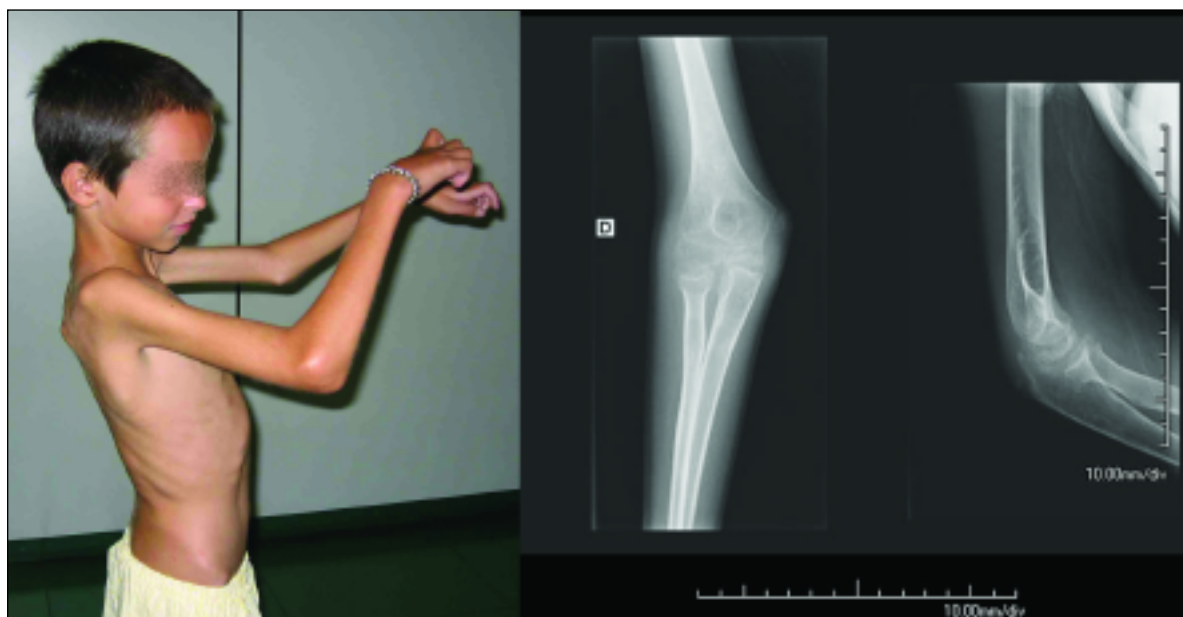


Figura 1. Limitação para elevação de ombros, extensão de cotovelos e flexão de punhos e radiografia de cotovelo direito.

A *International League of Associations for Rheumatology* compilou a mais recente classificação da doença. Sete categorias foram reconhecidas, com base nos achados clínicos presentes nos primeiros 6 meses de evolução: sistêmica, oligoarticular, poliarticular com fator reumatóide negativo, poliarticular com fator reumatóide positivo, artrite psoriática, artrite relacionada à entesite e artrite não diferenciada.^{1,4}

A sinovite seca é ainda pouco estudada e pouco relatada. Tem sido associada à artrite idiopática juvenil e deve ser considerada naqueles pacientes que apresentam achados articulares de edema mínimo, dor, rigidez, contraturas em flexão, podendo ter evidências de um processo inflamatório (alterações laboratoriais geralmente mínimas e/ou outros sintomas como uveíte e rash) e comumente segue um curso destrutivo.^{1,5}

Os autores apresentam um caso de artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatóide negativo compatível com o subtipo sinovite seca em uma criança brasileira.

Caso clínico

Criança do sexo masculino, 10 anos de idade, com histórico de ter iniciado há 3 anos dificuldade para deambulação com dor ascendente nas articulações

do tornozelo direito, joelho direito, quadril bilateralmente e ombros. Em todo o período, negava edema, calor e rubor articulares. Não apresentava sinais ou sintomas sistêmicos.

No último ano havia evoluído com maior dificuldade para a movimentação global dos membros superiores e inferiores, rigidez matinal de mais de 1 hora de duração com melhora parcial com o passar do dia, dores articulares intensas, inclusive com dificuldade para a conciliação do sono e deformidades ortopédicas principalmente de membros superiores. Nesta altura, era incapaz de subir escadas, o que só fazia com o auxílio de um corrimão, tinha grande dificuldade para atividades manuais e necessitava de auxílio para: vestuário (vestir-se e despir-se), alimentação (cortar pedaços de alimentos e os levar à boca), ingestão hídrica (levar o copo à boca) e higiene (banhar-se). Devido ao quadro, estava ausente da escola.

Apresentava-se emagrecido, com limitações para flexão, extensão e lateralização da região cervical, para elevação de ombros, extensão de cotovelos, flexão de punhos, com postura em extensão das metacarpofalangeanas e em flexão das interfalangeanas proximais e distais e tinha os polegares posicionados em adução (Figuras 1 e 2). Eram restritas também: a abdução do quadril bilateralmente, a flexão dos joelhos e a mobilidade global dos tornozelos. Não havia edema, calor e rubor ar-



Figura 2. Postura em flexão do punho, extensão das metacarpofalangeanas, flexão das interfalangeanas, polegares em adução e radiografias dos punhos.



Figura 3. Participação ativa e treino nas tarefas de vida diária.

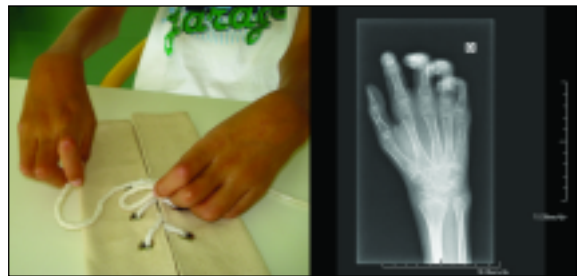


Figura 4. Participação ativa e treino nas tarefas de vida diária e radiografia da mão direita.

ticulares e o tecido sinovial era minimamente palpável nas articulações acometidas. A marcha era independente, com claudicação, secundária a diminuição do tempo da fase de apoio do membro inferior esquerdo, associada a movimento látero-lateral de tronco, com passos curtos e com os joelhos em semi-flexão durante todo o ciclo da marcha.

Foram realizados os seguintes exames, todos sem alterações ou negativos: hemograma, função renal, função hepática, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, fator anti-nuclear (FAN), fator reumatóide, anti-peptídeo citrulinado cíclico. As radiografias da coluna cervical e da coluna total não apresentaram alterações. As radiografias dos ombros evidenciaram osteopenia leve e discreta redução do espaço articular, enquanto que nas radiografias dos cotovelos, punhos e mãos havia osteopenia importante com redução dos espaços articulares de um modo geral (Figuras 1 e 2). Nas mãos, encontramos também posicionamento em flexão das falanges, mais acentuadamente à

esquerda e os polegares em adução (Figura 4). As radiografias da pelve, dos joelhos e dos pés evidenciaram osteopenia menos pronunciada do que a dos membros superiores, com espaços articulares preservados. A avaliação oftalmológica não mostrou alterações e não foi identificada uveíte na biomicroscopia.

De acordo com os achados clínicos e de exames complementares, foi aventada a hipótese diagnóstica de artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatóide negativo subtipo sinovite seca.

Foi iniciada prednisona 1 mg/Kg/dia (retirada gradativamente em 45 dias), naproxeno 20 mg/Kg/dia e metotrexate 10 mg/m²/semana. A criança esteve inserida em programa de reabilitação: utilizou adaptações para participação ativa e treino nas tarefas de vida diária (Figuras 3 e 4) e em atividades lúdicas; realizou hidroterapia com o objetivo de melhorar o condicionamento físico e a movimentação ativa das articulações; esteve em uso de órteses para ganho de amplitude das articulações metacarpofalangeanas; recebeu orientação nutricional visando recuperação, com dieta hiperproteica e hipercalórica.



Figura 5. Independência para usar o copo.

O paciente evoluiu com melhora clínica e funcional. Após 45 dias de uso das medicações e do início das atividades de reabilitação não apresentava dor e rigidez articular. Apesar de já ter deformidades ortopédicas estruturadas evidenciadas no início do tratamento, obteve ganhos em algumas amplitudes articulares. Após 60 dias readquiriu independência para usar o copo (Figura 5) e para levar os alimentos à boca. Com aproximadamente 75 dias recuperou capacidade para subir escadas alternando os pés sem necessidade de apoio no corrimão e para sentar e levantar de cadeira baixa. Num período de 3 meses passou a realizar algumas atividades facilitadas com adaptações (cabos alongados em gancho para vestir membros inferiores, escova de dentes e esponja para o banho).

Discussão

A literatura referente à sinovite seca é escassa, tendo sua primeira descrição sido feita entre as décadas de 70 e 80 do século passado e já naquela época foi estabelecida relação com a artrite idiopática juvenil poliarticular.⁶ Mais recentemente, em uma vasta revisão sobre Artrite Idiopática Juvenil, o tipo poliarticular com fator reumatóide negativo foi dividido em 3 subtipos. O primeiro seria associado à FAN positivo e teria evolução semelhante à oligoartrite com FAN positivo (exceto por ter mais de 4 articulações acometidas nos primeiros 6 meses de doença), inclusive com maior incidência de uveíte. O segundo subtipo teria curso parecido com a artrite reumatóide iniciada na idade

adulta, com fator reumatóide negativo. O terceiro subtipo seria a sinovite seca.¹

Não encontramos trabalhos relativos a diferenças fisiopatológicas entre a artrite clássica caracterizada por sinovite com efusão, edema, calor e rubor e a sinovite seca. Também não achamos na literatura estudos epidemiológicos multicêntricos, relatando predominância de sexo, idade, subtipo de artrite idiopática juvenil e ocorrência em outras doenças, exceto pelo termo ter sido usado em um relato de caso de fasciíte eosinofílica no qual o diagnóstico diferencial era artrite idiopática juvenil com sinovite seca publicado em 1984.⁷

Apenas um estudo específico sobre sinovite seca foi encontrado. Foi descrita uma análise retrospectiva dos prontuários de uma coorte de pacientes acompanhados e tratados por artrite idiopática juvenil por pelo menos 6 meses em um centro de referência. Das 50 crianças, 34 tinham sinovite seca (17%), 8 pacientes eram do grupo poliarticular (30%) e 1 paciente tinha doença sistêmica (14%), todos apresentavam concomitantemente artrite clássica em outras articulações. Nessa amostra, a sinovite seca ocorreu quase exclusivamente em articulações das mãos, o acometimento em geral foi grave, com necessidade de uso de terapia biológica anti-fator de necrose tumoral. Neste mesmo trabalho foram propostos critérios diagnósticos preliminares para a sinovite seca (Tabela I).⁵

No caso por nós descrito, a criança preencheu todos os critérios preliminares propostos no estudo acima descrito e, de forma concordante com os casos já relatados, no nosso paciente o acometimento mais grave se deu nas articulações de membros superiores. Contrariamente à casuística publicada até o momento, nosso paciente não apresentava concomitantemente artrite clássica (com

Tabela I. Critérios diagnósticos de sinovite seca propostos por Ostrov (2004)⁵

Artralgia e rigidez articular por pelo menos 3 meses, edema articular mínimo e tecido sinovial minimamente palpável, associado aos 3 seguintes critérios:

- Rigidez matinal por mais de 1 hora
- Perda do arco de movimentação articular, com ou sem contraturas
- Melhora dos sintomas e dos achados ao exame físico com tratamento apropriado

sinais flogísticos) em outras articulações. Houve grande melhora clínica e funcional após a participação nas atividades de reabilitação e o início do tratamento medicamentoso habitualmente usado na artrite idiopática juvenil, incluindo terapia imunossupressora.

Nosso relato pode ser interpretado como mais um indício de que realmente o achado clínico de sinovite seca (preenchidos todos os critérios diagnósticos) se enquadra no grande espectro da artrite idiopática juvenil, inclusive com indicação de terapêutica pertinente, facilitando a classificação e o tratamento de futuros novos casos de sinovite seca.

Correspondência para

Bruno Leonardo Scofano Dias
Rua Mario Agostinelli 150 Bloco 1
Apartamento 507, Barra da Tijuca
Rio de Janeiro (RJ) – Brasil - CEP 22775-046
E-mail: brunoscofano@sarah.br

Referências

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369:767-778.
2. Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective. *Pediatr Radiol* 2006; 36:734-742.
3. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port* 2007; 32:15-26.
4. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:413-442.
5. Ostrov BE. What is the Significance of Dry Synovitis? *Pediatr Rheumatol Online J* 2004;2:114-118.
6. Ansell BM. Juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1987;66: 47-50.
7. Patrone NA, Kredich DW. Eosinophilic fasciitis in a child. *Am J Dis Child* 1984; 138:363-365.

XVII Jornadas Internacionais de Reumatologia do IPR

**Lisboa, Portugal
11 a 12 de Dezembro de 2009**

DERMATOMIOSITE JUVENIL E TOXOPLASMOSE: UMA RARA ASSOCIAÇÃO

Bárbara Santos Pires da Silva,^{*} Rosa Maria Rodrigues Pereira,^{**} Jozélio Freire de Carvalho^{***}

Resumo

A dermatomiosite é uma doença de causa desconhecida, que em geral caracteriza-se por inflamação e fraqueza muscular e lesões cutâneas típicas (heliótrope e pápulas de Gottron). Neste artigo, os autores descrevem o caso de uma adolescente de 13 anos de idade com dermatomiosite juvenil associada à toxoplasmose. A miosite foi tratada com corticóide e imunossupressor, mas só obteve uma resposta satisfatória após a introdução da droga anti-parasitária.

Palavras-chaves: Dermatomiosite; Miopatias; Miosites; Toxoplasmose.

Abstract

Dermatomyositis is an unknown cause's disease that in general is characterized by muscular inflammation with weakness and typical skin rash (heliotrope and Gottron's papules). In this article we describe a 13-year-old girl with juvenile dermatomyositis associated with toxoplasmosis. Myositis was treated with corticosteroids and immunosuppressive drugs, but she had good response only after anti-parasitary drug was started.

Keywords: Dermatomyositis; Myopathy; Myositis; Toxoplasmosis.

Introdução

A dermatomiosite é uma doença idiopática de causa desconhecida,¹⁻³ com uma prevalência de 1 a 3,2

casos por milhão em crianças,³ caracterizada pela inflamação muscular não-supurativa associada à presença de lesões cutâneas características (heliótrope e pápulas de Gottron). A inflamação acomete a musculatura esquelética dos músculos proximais no início da doença e, num estágio final, pode acometer também os músculos distais, ocasionando mialgia. Pode ser observado fraqueza muscular, e em conseqüência o paciente apresenta disfagia, disfonia e fadiga. A dermatomiosite pode também acometer o sistema cardiovascular, apresentando arritmias, insuficiência cardíaca entre outros, e o sistema gastrointestinal, levando a refluxo esofágico, disfagia, incontinência fecal, dismotilidade.⁴ O diagnóstico é realizado pela combinação de alguns dos elementos seguintes: exame físico que demonstra fraqueza proximal simétrica além das lesões cutâneas, pelas enzimas musculares elevadas, biópsia muscular demonstrando atrofia e infiltrado inflamatório perifascicular e vasculite, eletro-neuromiografia que confirma o padrão miopático. A ultra-sonografia e ressonância nuclear magnética podem auxiliar na visualização dos grupos musculares afetados, demonstrando hipersinal e edema.³⁻⁵

O diagnóstico diferencial, em pacientes com suspeita de dermatomiosite, é extremamente importante se excluir causas secundárias de miopatias, tais como hipotireoidismo, uso de estatinas ou fibratos, distrofias musculares, e a presença de doenças infecciosas como a infecção pelos vírus do HIV, hepatite B e C, além da infestação por toxoplasmose.⁴⁻⁷

A dermatomiosite pode estar associada à toxoplasmose. As manifestações da infecção por *Toxoplasma gondii* incluem linfadenite e febre, acompanhadas de astenia, mialgia e miosite. Em alguns casos também pode ocorrer o acometimento do sistema nervoso com sintomas inespecíficos e alguns transtornos psíquicos.⁸

No presente artigo, os autores relatam o quinto caso publicado em literatura internacional de dermatomiosite juvenil associada à toxoplasmose, e

*Acadêmica de Biomedicina da Universidade Cidade de São Paulo

**Professora Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

***Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Figura 1. Heliótopo, edema palpebral e labial.

realizam uma revisão da literatura relacionada ao assunto.

Caso Clínico

Paciente feminina, 13 anos, previamente saudável, iniciou em Outubro de 2002 quadro de edema periorbital, violáceo, bipalpebral e bilateral, compatível com heliótopo (Figuras 1 e 2), fraqueza muscular proximal e edema dos membros superiores e inferiores, associado ainda a edema em parede abdominal, mialgia difusa e disfagia. O exame físico inicial da internação demonstrou edema dos membros inferiores e superiores, com força proximal grau 2 tanto da cintura escapular quanto da pélvica. Os exames laboratoriais mostravam: CPK 474 U/L (Valores de Referência: 24 – 173 U/L); DHL 188 U/L (Valores de Referência: 240 – 480 U/L); AST 258 U/L (Valores de Referência: inferior a 31 U/L); ALT 102 UI/L (Valores de Referência: inferior a 31 U/L). O hemograma revelou Hb 12,2g/dL (Valor de Referência: 12 – 16 g/dL); Ht 38,7% (Valor de Referência: 35 – 47%); leuco 15.110/uL (Valor de Referência: 4 a 11 mil/mm³); plaq 318.000/mm³ (Valor de Referência: 150 – 450 mil/mm³). A velocidade de hemossedimentação estava um pouco aumentada, VHS 25mm/1^ahora (Valor de Referência: 2 – 12 mm/1^ahora). Os hormônios tireoidianos es-

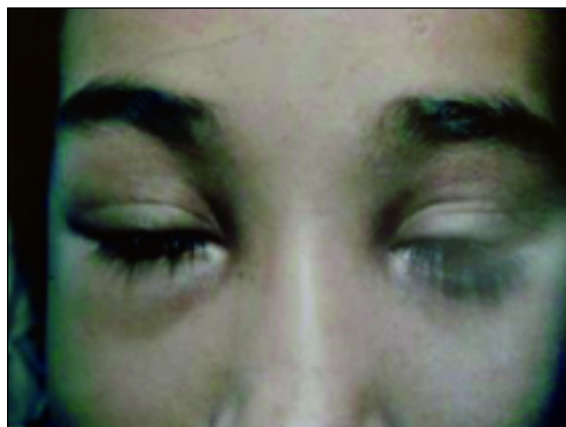


Figura 2. Edema palpebral e heliótopo.

tavam normais, T4 livre 1,7ng/dL (Valor de Referência: 0,7 a 1,5 ng/dL); TSH 2,69mU/mL (Valor de Referência: 0,50 a 4,90 μ U/mL). A sorologia para toxoplasmose foi positiva para IgG no valor de 1552UI/mL. A IgM foi negativa. Sorologias para citomegalovírus, HIV, hepatites B e C foram negativas. A eletroneuromiografia revelou um padrão miopático dos quatro membros. A biópsia muscular apresentou atrofia das fibras em topografia periférica dos fascículos, caracterizando atrofia perifascicular e houve também presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear endomisial, perimisial e perivascular, sendo compatível com dermatomiosite. Foi iniciado tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona 1g/dia por 3 dias devido à gravidade do quadro associado à disfagia e, em seguida, mantida com 60mg/dia (1,5mg/Kg/dia) de prednisona. Evolui com piora da disfagia (inclusive para líquidos), necessitando de sonda naso-enteral para proteção de vias aéreas e substituída prednisona para metilprednisolona intravenosa numa dose maior de 2mg/kg/dia. Mesmo com essas medidas, a paciente não apresentou melhora clínica e laboratorial, sendo optado por imunoglobulina intravenosa (1g/kg/dia por dois dias), onde não apresentou melhora, e iniciado tratamento para toxoplasmose com sulfadiazina (4g/dia), pirimetamina (15mg/dia), e ácido fólico (15mg/dia). Recebeu este esquema antiparasitário por 30 dias. Após a instituição destas últimas terapias, a paciente evoluiu com melhora gradual da força muscular e queda gradativa das enzimas musculares (CPK 1502U/L até 129U/L), houve também melhora dos sinais cutâneos e da disfagia. A sorologia quantitativa para toxoplasmose IgG

também revelou uma queda de 1121UI/mL a 515,9UI/mL, em quarenta dias, ao final do tratamento desta parasitose. O corticóide foi mantido até fevereiro de 2006 e em seguida iniciado desmame após associação com metotrexato (MTX). Atualmente, encontra-se em seguimento ambulatorial, em uso de metotrexato (15mg/sem) e cloroquina (250mg/dia), em remissão clínica e laboratorial da doença.

Discussão

A dermatomiosite infantil é uma doença idiopática de origem desconhecida,¹⁻³ porém a lesão tecidual parece ser mediada por mecanismos imunológicos, onde os capilares parecem ser os alvos principais, sendo atacados por anticorpos e complemento.⁹

Essa doença é caracterizada por inflamação muscular não-supurativa associada à presença de lesões cutâneas características,³⁻⁵ como o heliótrofo, que são erupções eritematosas sobre a área palpebral e malar, e as pápulas de Gottron, que são lesões eritematosas sobre as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas que também podem aparecer nos cotovelos, joelhos, maléolos e pálpebras.¹⁰ A ausência de alterações cutâneas na doença muscular inflamatória é incomum em crianças,¹¹ sendo observada no caso relatado por nós. Há presença também de calcificações subcutâneas ou musculares, que ocorrem devido a presença de cálcio e fósforo em fluídos extracelulares devido às alterações nos tecidos ou perda do local de inibição da calcificação, por exemplo, o pirofosfato inorgânico no fluido extracelular.¹¹ Além das lesões cutâneas e as calcificações, estão presentes inflamações musculares que atingem inicialmente a musculatura esquelética dos músculos proximais caracterizando-se por fraqueza, elevação das enzimas musculares,¹⁰ e por meio de biópsia muscular é encontrado necrose das fibras, regeneração e infiltrado celular mononuclear com ou sem atrofia perivascular.¹² Segundo Quilis, foi encontrado também na biópsia depósito de imunocomplexos nos vasos sanguíneos.¹³ Alguns dos processos inflamatórios musculares podem ser decorrentes de infecções por protozoários, como o *Toxoplasma gondii*.¹⁴

É encontrado na literatura o relato de caso de uma paciente que apresentava sinais típicos de dermatomiosite, porém sem alterações bioquímicas. A sorologia para toxoplasmose foi positiva, su-

gerindo que os sintomas foram causados pela infecção pelo protozoário.¹⁵

Em outros relatos de casos, também foram diagnosticados pacientes com dermatomiosite onde apresentavam sorologia positiva para toxoplasmose.^{1,5-19} Segundo Saberin *et al*, foi reportado um caso de dermatomiosite sob a infecção por *Toxoplasma gondii*, de acordo com exames laboratoriais foi observado aumento de IgM e IgG e alterações nas enzimas musculares.¹⁷

Na literatura são encontrados quatro casos prévios de dermatomiosite juvenil associada a toxoplasmose.²⁰ Lapetina *et al* relataram um caso de uma paciente com 10 anos que apresentava características clínicas, cutâneas e musculares da doença e sorologia positiva para toxoplasmose com complicações neurológicas (hemiplegia e dores de cabeça), sugerindo que os pacientes com dermatomiosite devam ter o diagnóstico diferencial para toxoplasmose, especialmente se fizerem uso de esteróides ou imunossupressores.¹⁶ Em outro relato, a paciente teve a doença induzida pela toxoplasmose, tendo melhora do quadro após quatro semanas de tratamento com anti-protozoário.²¹ Neste caso, não havia cistos de *T. gondii* no tecido muscular e a sorologia IgM para toxoplasmose foi negativa. Mas o fato de IgG ter títulos elevados e queda dos títulos após o tratamento com anti-protozoários associados com a melhora clínica, fortalece a hipótese da associação entre dermatomiosite e toxoplasmose. Segundo Kawakami *et al*, em seu relato o paciente teve aumento de IgG e IgM, sugerindo toxoplasmose aguda, foi tratado com prednisolona para a dermatomiosite e acetilpiramicina para a toxoplasmose.¹⁸ Segundo o relato de Heide *et al*, o seu paciente teve as mesmas características relatadas por Kawakami *et al*, e o tratamento também foi uma associação de prednisolona e acetilpiramicina, com sutil melhora. Após quatro semanas foi introduzido uma associação de pirimetamina e sulfadiazina, tendo melhora completa após um ano de tratamento.²¹ Os relatos prévios da literatura e o presente caso demonstram um bom prognóstico evolutivo após o tratamento anti-parasitário.

Essa relação entre dermatomiosite e toxoplasmose tem sido muito discutida na literatura e pode ser explicada pela suscetibilidade do paciente com dermatomiosite reativar uma infecção latente, talvez pela própria doença ou pelo tratamento imunossupressor.²² Uma das causas também discutidas, porém não confirmadas, é o miotropismo do *To-*

xoplasma gondii, que deixaria o indivíduo infectado suscetível à dermatomiosite.²³ Existem relatos onde não foi encontrado o toxoplasma em algumas áreas onde haviam imunocomplexos circulantes, além do depósito de imunoglobulina e componentes do sistema complemento em vasos sanguíneos, sugerindo que além da destruição muscular pela ação direta do toxoplasma, haveria uma resposta com a participação de auto-anticorpos, sendo um estopim ou estímulo desencadeante para a formação de complexos imunes, que poderiam causar ou exacerbar a miosite.^{10,14,24}

Talvez o *Toxoplasma gondii* possa ser a causa de uma miopatia inflamatória ou os pacientes com dermatomiosite têm risco aumentado para o desenvolvimento desta infecção.¹ Por isso é que existe a dificuldade em se definir a toxoplasmose como causa, associação ou mesmo desencadeante desta.

A toxoplasmose em pacientes imunocompetentes geralmente apresenta-se de forma assintomática, mas a infecção latente pode persistir por toda a vida. Em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida, o parasita pode reativar e causar a doença quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ é menor que 100 células/μL. Esses pacientes têm 30% de probabilidade de reativar a toxoplasmose se não estiverem recebendo profilaxia efetiva, sendo um dos locais mais comuns desta reativação o sistema nervoso central. O prognóstico da toxoplasmose em paciente imunossuprimidos é ruim, e usualmente fatal se não tratado. A toxoplasmose não é associada à soroconversão do HIV.²⁴ Sugere-se que nos indivíduos imunossuprimidos por doença auto-imune ou medicações, mecanismo similar possa ocorrer.

O presente estudo relata o quinto caso da associação dermatomiosite juvenil e toxoplasmose e reforça a necessidade de solicitar rotineiramente a sorologia quantitativa para toxoplasmose em caso de dermatomiosite e, se positivo, associar a terapia anti-protozoária ao esquema imunossupressor para a miosite.

Correspondência para

Dr. Jozélio Freire de Carvalho
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190, Cerqueira César, São Paulo-SP, Brazil
01246-903
Tel./Fax.: 55-11-30617490
E-mail: jotafc@gmail.com

Agradecimentos

JF Carvalho recebeu um Grant da Federico Foundation. Os autores agradecem ao Sr. Luiz Brito de Assis pela correção ortográfica realizada no presente artigo.

Referências

1. Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1998;39:899-920
2. Kimball AB, Summers RM, Turner M, et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum 2000;43:1866-1873.
3. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. AM Fam Physician 2001;64:1565-1572.
4. Ortigosa LCM, Reis VMS. Dermatomiosite. An. Bras. Dermatol. [online]. 2008;83:247-259.
5. Callen JP. Dermatomyositis: diagnosis, evaluation and management. Minerva Med 2002;93:157-167.
6. Adams-Gandhi LB, Boyd AS, King LE Jr. Diagnosis and management of dermatomyositis. Compr Ther 1996;22:156-164.
7. Kaeser HE. Dermatomyositis and Polymyositis. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1975; 116:281-289.
8. Silva LA, Vieira RS, Serafini LN, Junior CGC, Figueiredo JFC. Toxoplasmose do sistema nervoso central em paciente sem evidência de imunossupressão: relato de caso. Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34: 487-490.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Contran. Patologia – Bases Patológicas das Doenças. In: Kumar, Abbas, Fausto. Inflamação aguda e Crônica. São Paulo: Elsevier; 2005. p.73.
10. González MEM, López-Laso E, Reinob JG, Herasa RS, Beatoa FM. Dermatomiositis en la infancia. An Esp Pediatr 2000;52:424-429.
11. Ahmed EL, Balint G, Ceulaer K, et al. Dermatomyositis: observations on the use of immunosuppressive therapy and review of literature. Postgraduate Medical Journal 1978;54:516-527.
12. Strauss KW, Gonzalez-Buritica H, Khamashta MA, Hughes GRV. Polymyositis-dermatomyositis: a clinical review. Postgraduate Medical Journal 1989; 65:437-443.
13. Quilis MR, Damjanov I. Dermatomyositis as an immunologic complication of toxoplasmosis. Acta Neuropathologica 2004;58:183-186.
14. Ferreira MDA, Abreu AC, Vianna MAG, Marie SKN, Pereira RMR, Neto EFB. Dermatomiosite e toxoplasmose. Rev Bras Reumatol 1999;39:346-348.
15. Santiago MB, Maeda LC, Gonçalves CR, Baltazar PA, Carvalho C, Takagaki T. Miosite e toxoplasmose. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo 1988;43:121-123.
16. Lapetina F. Toxoplasmosis and dermatomyositis: a causal or casual relationship? Pediatr Med Chir 1989;11:197-203.
17. Saberlin A, Lutgen C, Humbel RL, Hentges F. Dermatomyositis-like syndrome following acute toxoplasmosis. Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb

- 2004;2:109-119.
18. Kawakami Y, Hayashi J, Fujisaki T, Tani Y, Kashiwagi S, Yamaga S. A case of toxoplasmosis with dermatomyositis. *Kansenshogaku Zasshi* 1995;69:1312-1315.
 19. Harland CC, Marsden JR, Vernon SA, Allen BR. Dermatomyositis responding to treatment of associated toxoplasmosis. *British J Dermatol* 2006;125:76-78.
 20. Pollock JL. Toxoplasmosis appearing to be dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1979;115:736-737.
 21. Heide MS, Harvey BS, David SM, Seland TP. Juvenile Dermatomyositis Induced by Toxoplasmosis. *J Child Neurol* 1987;2:101-104.
 22. Magid SK, Kagen LJ. Serologic evidence for acute toxoplasmosis in polymyositis-dermatomyositis. Increased frequency of specific anti-toxoplasma IgM antibodies. *Am J Med* 1983; 75:313-320.
 23. Serratrice G. Role of toxoplasma and viruses in polydermatomyositis. *Presse Med* 1988;17:953-956.
 24. Behan WMH, Behan PO, Draper IT, Williams H. Does Toxoplasma Cause Polymyositis? *Acta Neuropathol* 1983;61:246-252.
 25. Williams SL, Burton EC. Disseminated toxoplasmosis in a patient with undiagnosed AIDS. *Bayl Univ Med Cent* 2009;22:20-22.

Musculoskeletal Ultrasound. Hands-on Training

**Brussels, Bélgica
11 a 13 de Dezembro de 2009**

RASBURICASE NO TRATAMENTO DE GOTA TOFÁCEA

Ana Ribeiro,* Mónica Bogas,** José Costa,* Lúcia Costa,** Domingos Araújo****

Resumo

O obstáculo principal ao tratamento da hiperuricemia em pacientes com alergia ao alopurinol é a disponibilidade limitada de fármacos alternativos igualmente eficazes.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com gota tofácea incapacitante, com alergia ao alopurinol e contra-indicação para o uso de uricosúricos, tratada com rasburicase, um recombinante da urato-oxidase, com base na experiência descrita para o uso deste fármaco no tratamento da hiperuricemia associada à lise tumoral e de alguns casos de gota tofácea. Realçam também o facto de se tratar de uma doente com hemiplegia sequelar de AVC prévio que apresentava tofos gotosos apenas no membro não parético. Concluem que a abordagem de doentes com alergia ao alopurinol é uma situação difícil, podendo as perfusões mensais de rasburicase ser uma terapêutica alternativa para o tratamento de gota grave não tratável por outros meios.

Palavras-chave: Gota Tofácea; Rasburicase; Alergia ao Alopurinol.

Abstract

The main obstacle to the treatment of hyperuricemia in patients with allergy to allopurinol is the limited availability of equally efficient alternative drugs.

The authors present a clinical case of a patient with incapacitant tophaceous gout, allergy to allopurinol and contraindication for uricosurics, who was

treated with rasburicase, an urato-oxidase recombinant, based on experience with this drug in tumoral lysis and in some cases reports of tophaceous gout. The authors also enhance the fact of being a patient with a sequelar hemiplegia of a previous cerebrovascular disease that presents tophus only in the not paretic member. The management of patients with allergy to allopurinol can be a clinical challenge, and the monthly rasburicase perfusions may be an alternative treatment of serious gout not treatable for other ways.

Keywords: Tophaceous Gout; Rasburicase; Allopurinol Allergy.

Introdução

A gota é um distúrbio causado pela deposição de cristais de monourato de sódio nos tecidos, responsável por lesões articulares agudas ou crónicas, nefropatia e incapacidade funcional.¹ Nas formas severas e de longa evolução a acumulação de cristais nos tecidos moles como a cartilagem e tecido subcutâneo ou vasos conduz ao desenvolvimento de tofos.¹ Até recentemente o alopurinol era o único inibidor da xantina-oxidase disponível para o tratamento da gota. No entanto, está associado a efeitos adversos importantes, sendo os mais sérios a necrólise epidérmica tóxica, a doença hepática severa e as vasculites.²

Cerca de 20% dos doentes que fazem alopurinol desenvolvem pelo menos um efeito lateral, sendo necessário descontinuar a terapêutica em cerca de 5% dos casos.²

O obstáculo principal ao tratamento da hiperuricemia em pacientes com alergia ao alopurinol é a disponibilidade limitada ou contra-indicação para a toma de fármacos alternativos.

O rasburicase, um recombinante da urato-oxidase, tem sido usado na profilaxia e no tratamento a curto prazo da hiperuricemia associada à síndrome de lise tumoral após tratamento com qui-

*Interna Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Assistente Graduada de Reumatologia

****Chefe e Director de Serviço de Reumatologia

Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima



Figura 1. Tofos gotosos apenas na mão não parética. Imagens antes das perfusões de rasburicase.

miotterapia.^{1,3-6}

A urato oxidase ou uricase é uma enzima hepática peroxisomal que cataliza a oxidação enzimática de ácido úrico em alantoina, que é 10 vezes mais solúvel que o ácido úrico e mais facilmente eliminada pelo rim.^{1,3,4} Desta forma, o rasburicase poderá ser usado para reduzir o ácido úrico sérico para níveis que facilitem a reabsorção dos tofos e melhorem a capacidade funcional em doentes com gota severa intolerantes ao alopurinol.¹ Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com artropatia gotosa tofácea e insuficiência renal crónica com alergia ao alopurinol, em que foi usada esta terapêutica.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 56 anos de idade, com antecedentes de AVC isquémico com hemiplegia esquerda sequelar de predomínio braquial, HTA medicada diariamente com losartan e hidroclorotiazida e insuficiência renal crónica de provável etiologia hipertensiva e por medicação com AINES, que fazia cronicamente por raquialgias mecânicas. Enviada à consulta de Reumatologia por valores de ácido úrico sérico persistentemente elevados e intolerância ao alopurinol, com desenvolvimento de reacção cutânea de hipersensibilidade grave em duas tentativas prévias. Foi considerado que a doente não apresentava condições clínicas para efectuar desensibilização ao alopurinol.

Do ponto de vista articular a doente negava episódios prévios de sinais inflamatórios articulares,

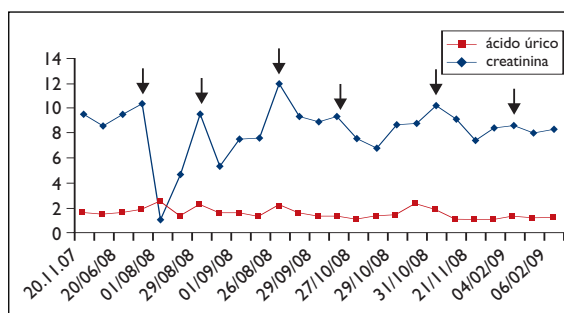


Figura 2. Evolução de ácido úrico no tratamento com rasburicase.

Registo dos valores de ácido úrico e creatinina séricos antes e após as perfusões de rasburicase. As setas assinalam as perfusões de rasburicase.

referindo apenas o aparecimento, desde há 2 anos, de pequenos nódulos esbranquiçados na face palmar de todos os dedos da mão direita, com impossibilidade progressiva de flexão da mesma, estando, na altura da observação, muito incapacitada, não só pelo défice motor, mas também pela presença de tofos gotosos apenas na mão não parética (Figura 1).

Nos exames auxiliares de diagnóstico constatou-se para além da hiperuricemia (ácido úrico-12 mg/dL), uma insuficiência renal crónica com *clearance* da creatinina de 44,65 mL/min e ecografia renovesical que mostrava rins pequenos e sem evidência de litíase renal ou do tracto urinário.

Apesar da instituição de terapêutica com losartan, fenofibrato, da suspensão do diurético e das medidas dietéticas adequadas, os níveis de ácido úrico persistiram elevados.

Face à inexistência de fármacos alternativos ao alopurinol disponíveis em Portugal, a doente foi proposta para realizar tratamento com rasburicase na dose de 0,2 mg/Kg em perfusões mensais. Iniciou este tratamento, fazendo profilaxia da agudização da patologia articular com 1 mg oral de colchicina. Após a primeira e a quarta perfusão, apresentou discreto agravamento da insuficiência renal, que regrediu rapidamente. De realçar também, o aparecimento de sinais inflamatórios articulares da tibiotársica e joelho direitos, após a 4ª perfusão, que cederam bem ao tratamento com corticoesteróides (100 mg metilprednisolona ev). Não teve outras intercorrências.

Completo 6 perfusões de rasburicase com diminuição acentuada do ácido úrico nos dias pós-perfusão, mas com elevação progressiva dos valo-



Figura 3. Imagem após 6 perfusões de rasburicase.

res de uricemia até à perfusão mensal seguinte (Figura 2).

Objectivamente constatou-se discreta diminuição dos tofos gotosos da mão não parética (Figura 3), verificando-se no entanto, melhoria da flexão dos dedos dessa mão (flexão ~30°) e da capacidade de realizar tarefas como escrever e alimentar-se.

Após os 6 meses de tratamento com rasburicase, a doente mantém terapêutica com fenofibrato, losartan e medidas dietéticas e será considerada para tratamento compassivo com febuxostat logo que possível.

Discussão

A identificação de tofos como primeira manifestação de um quadro clínico de gota tofácea crónica é uma forma de apresentação rara, podendo tornar o diagnóstico difícil nestas formas de apresentação atípica, nomeadamente com neoplasias dos tecidos moles.^{10,11} Na doente descrita também não havia qualquer evidência clínica ou radiológica de artropatia gotosa, no entanto a presença de hiperuricemia elevada e a visualização de cristais de monourato de sódio após punção de um dos tofos, confirmaram o diagnóstico.

Nas formas ligeiras de hipersensibilidade cutânea ao alopurinol a dessensibilização oral pode ser tentada, havendo elevadas taxas de falência, o que pode atrasar as terapêuticas em doentes com gota refractária.³ Na nossa doente a dessensibilização ao alopurinol não foi tentada por ter apresentado previamente uma reacção grave ao fármaco, com desenvolvimento de lesões cutâneas papulares e

bolhosas exuberantes, dispersas por toda a superfície corporal.

Por se tratar de doente com contra-indicação para realização de alopurinol e de uricosúricos, bem como pela inexistência de outros fármacos alternativos em Portugal, e por se encontrar muito incapacitada, não só pelo défice motor, mas também pela presença de tofos gotosos apenas na mão não parética, foi proposta para tratamento com rasburicase, com base na experiência descrita com este fármaco no tratamento da hiperuricemia associada à lise tumoral e em alguns casos de gota tofácea.^{1,3-5}

Nestas situações tem sido preconizado a realização de perfusões mensais de 0,2 mg/Kg, segundo um esquema experimental, uma vez que o ritmo óptimo das perfusões ainda não é conhecido.^{4,6}

Nesta doente, após cada perfusão de rasburicase verificou-se uma redução rápida e marcada na concentração do ácido úrico sérico, aumentando ao longo de cada mês para valores próximos dos valores prévios à perfusão. No entanto, a sua eficácia foi transitória, não permitindo uma diminuição sustentada dos níveis de uricemia.

A redução abrupta da uricemia acompanha-se de um risco muito importante de crises de gota que convém prevenir sistematicamente.⁶ Estas agudizações do quadro articular ocorrem geralmente após as primeiras perfusões de rasburicase, mais frequentemente após as 3 primeiras perfusões e a sua frequência tende a diminuir ao longo do tempo, informação esta, baseada na descrição de alguns casos clínicos.^{3,4,5,7} O discreto agravamento da função renal, nas primeiras perfusões, neste caso clínico, poderá ser explicado pela fraca hidratação da doente e por uma infecção urinária.

O rasburicase tem potencial antigénico, podendo as administrações repetidas do fármaco, diminuir a sua eficácia e aumentar o risco de hipersensibilidade, o que pode ser explicado pelo aparecimento de anticorpos neutralizantes,^{3,4} podendo este facto constituir uma limitação importante à terapêutica a longo prazo.

Em doentes com hemiplegia ou hemiparesia, tem sido documentada a poupança do membro parético por várias doenças reumáticas.^{7,8,9} Este fenómeno pode ser explicado por um efeito protector da hemiplegia resultante do desuso das estruturas e de uma inflamação modificada por neuro-peptídeos e pelas lesões neurológicas estruturais.⁸

Os autores concluem que a abordagem de doentes com alergia ao alopurinol pode ser um desafio clínico, podendo as perfusões mensais de rasburicase ser uma terapêutica alternativa para o tratamento de gota grave não tratável por outros meios. Apesar de na nossa doente a diminuição dos tofos não ter sido significativa, ao contrário do que tem sido descrito em alguns casos experimentais, houve uma melhoria importante na capacidade funcional da doente. No entanto, a indicação primária para o uso de uricase no tratamento de doentes com gota permanece como uma alternativa limitada, em pacientes cuidadosamente selecionados.³ O elevado custo e a administração parental constituem outras limitações ao seu uso.⁵

Novos fármacos têm sido propostos para expandir as opções terapêuticas nos doentes com intolerância ou refractários ao alopurinol, entre eles o febuxostat (inibidor não purínico oral) e uma forma de uricase recombinante peguilada (pegloticase) que prolonga a semi-vida e reduz a imunogenicidade da uricase. Estas alternativas não foram opção antes do rasburicase, uma vez que não estão disponíveis no nosso país.

Correspondência para

Ana Sofia Roxo Ribeiro
Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho
Ponte de Lima
E-mail: anaroxo79@iol.pt

Referências

1. Voght B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 431-433.
2. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat lowered serum urate level and the rate of gout flares more than alopurinol. *Annals of internal Medicine* 2006; 145: 837-838.
3. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout- editorial. *The journal of Rheumatology* 2007; 34:10.
4. Richette P, Brière C, Hoene-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol : an exploratory study. *J. Rheumatology* 2007; 34: 2093-2098.
5. Richette P, Bardin T. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 338-342.
6. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme* 2007; 74: 160-167.
7. Donegan CF, Berman P, Doherty M. Rapid development of a tophus following ipsilateral hemiparesis. *Annals of Rheumatic Diseases* 1993; 52: 308-309.
8. Sethi S, Sequeira W. Sparing effect of hemiplegia on scleroderma. *Annals of the Rheumatic Disease* 1990; 49: 999-1000.
9. Glynn JJ, Clayton ML. Sparing effect of hemiplegia on tophaceous gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1976; 35: 534-535.
10. Agarwal K, Pahuja S, Agarwal C, Harbhanjanka A. Fine needle aspiration cytology of gout tophi with review of literature. Case report. *Journal of Cytology* 2007; 24: 142- 145.
11. Yu KH, Lien LC, Ho HH. Limited Knee joint range of motion due to invisible gout tophi. *Rheumatology* 2004; 43: 191- 194.

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE EXTENSOR POLLICIS LONGUS TENDON DUE TO A SMALL OSTEOPHYTE

Mustafa Kürklü,* Serkan Bilgic,* Yüksel Yurttaş,* İsmail Safaz,** Mahmut Komurcu*

A 36-year-old man was seen due to pain on the extensor side of the right wrist (dominant hand) and inability to extend the right thumb for the last two hours after he attempted to put his hand in his pocket. He described that he had suffered pain in the same area during the last six months and that it had been worse during thumb flexion and less during extension. The medical history was otherwise noncontributory. Physical examination revealed absence of extension at the level of the interphalangeal joint of the right thumb. Neurological exami-

nation of the right upper extremity was unremarkable. Radiographs of the right hand were normal. Sonographic evaluation was consistent with rupture of the extensor pollicis longus (EPL) tendon at the wrist level. During repair surgery for EPL, a small osteophyte was observed near the Lister tubercle (Figure A). Irregular ends of the tendon were excised; EPL was primarily sutured (Figure B) and the osteophyte was also excised. Minimal release was done at the origin of EPL for decreasing tension at the repair site. A static splint was used for four we-

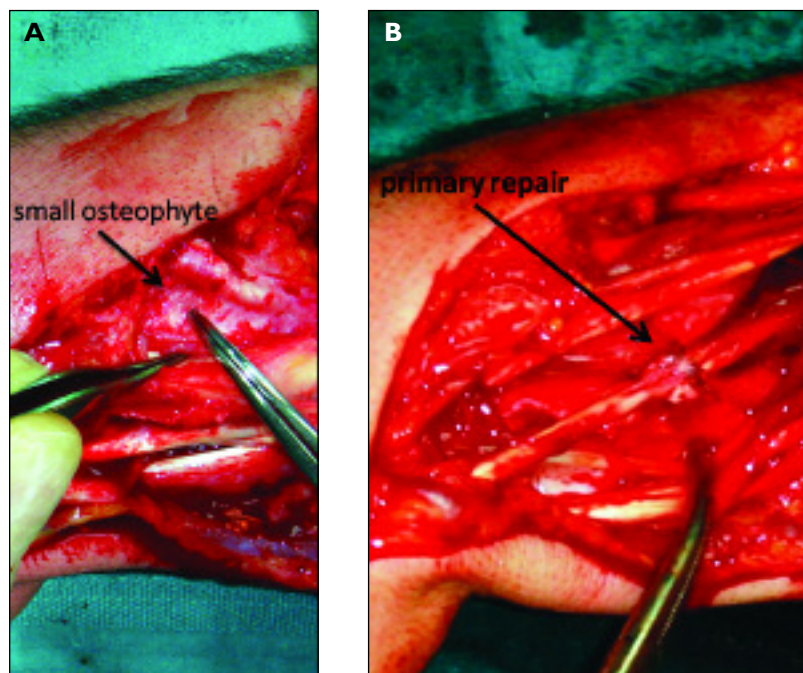


Figure. Surgical photographs presenting the small osteophyte near the Lister's tubercle (**Figure A**) and the extensor pollicis longus tendon after primary repair (**Figure B**).

Gülhane Military Medical Academy

*Department of Orthopedic and Traumatology,

**Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Ankara, Turkey

eks and then mobilization was started. At eight weeks, the patient had full range of motion and at 12 weeks, he returned to work.

Spontaneous rupture of the EPL has rarely been reported in the literature. Various mechanisms including necrosis caused by pressure, crush injury, nutrition impairment; attrition of the tendon on a sharp fragment of bone or callus or on a roughened area of the radius, from nonunion of Lister's tubercle; tenosynovitis from repetitive activities have been proposed to account for spontaneous tendon ruptures.^{1,2,3} In our case, the causative factor was a small osteophyte underlying the EPL at the level of Lister's tubercle.

Surgical treatment in relevant cases comprises three options: primary repair, tendon grafting, and tendon transfer.³ Primary repair is generally preferred in early cases. If there is a persistent gap, then tendon grafting or transfer is indicated. In patients with persistent pain at the wrist level, small osteophytes should be considered in the differential diagnosis. Further, physicians should also be alert

against the risk of a tendon rupture secondary to such osteophytes. Last but not least, surgical approach and early rehabilitation would be noteworthy for their prompt management.

Correspondence to

Mustafa Kürklü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ortopedi ve
Travmatoloji AD
Etlik, Ankara, TURKEY
Tlf: +90 312 3045515
Fax: +90 312 3045500
E-mail: kurklumd@yahoo.com

References

1. Stahl S, Wol TW. Delayed rupture of the extensor pollicis longus tendon after nonunion of a fracture of the dorsal radial tubercle. *J Hand Surg [Am]* 1988;13:338-341.
2. Zvijac JE, Janecki CJ, Supple KM. Non-traumatic spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon. *Orthopedics* 1988;16:1347-1350.
3. Gelb RI. Tendon transfer for rupture of the extensor pollicis longus. *Hand Clin* 1995;11:411-422.

VASCULITE LIVEDÓIDE

Almeida LA, Mota LMH, Kirchenheim RAV, Carneiro JN, Sousa FR, Simann CK, Lima RAC, Lima FAC*

A vasculite livedóide é uma condição rara, de difícil diagnóstico decorrente de um processo trombótico de vasos dérmicos de pequeno e médio calibre, com predomínio no sexo feminino. Acomete com mais frequência os membros inferiores, particularmente o terço inferior das pernas.

L.C.A, 52 anos, sexo feminino, apresentou nos membros inferiores nódulos eritemato-dolorosos que progrediram para lesões ulceradas, confluentes, crostosas, de aspecto geográfico, entremeadas por áreas de cicatrizes acastanhadas (Figura 1). A biópsia evidenciou uma derme fibrosada, acentuada hialinização de pequenos vasos, depósitos de fibrina em suas paredes com formação de trombos, obstruindo parcialmente ou totalmente o lumen, além de moderado infiltrado de linfócitos, com macrófagos e poucos neutrófilos. Os esquemas terapêuticos utilizados incluíram colchicina (1 mg/dia) associada ao metotrexato (20 mg/semana) e pulso com metilprednisolona (1g por dia durante 3 dias), com boa resposta terapêutica restando apenas manchas acastanhadas sequelares nos locais das antigas úlceras (Figuras 2 e 3).

Correspondência para

Luciana Alves Almeida
Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília
Brasília – DF
E-mail: draaluciana@hotmail.com



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília – Brasília – DF

PELVIS WITHOUT HIP JOINTS: FACT OR FICTION?

Emel Emlakçioğlu,* Levent Özçakar*

A 54-year-old woman was seen due to right leg pain for the last three months. She declared that the pain started from the right knee radiating towards the hip joint. She also had bilateral ankle pain that increased during walking. She did not complain of any weakness in the lower limbs. The medical history was unremarkable. Physical and neurological examinations of the low back region and the lower limbs were normal except a 4 cm length difference between the extremities (right > left) and bilaterally positive Trendelenburg sign. Pelvic x-ray of the patient revealed bilateral dislocation the femoral heads (Figure 1). The patient was consulted to the orthopedic surgery department. The surgeons did not recommend surgery and advised a control visit in case of hip pain.

The natural history of bilateral congenital hip dislocation in adults depends on the possible

development of a false acetabulum.¹ If there is no false acetabulum formation, femurs ride high, supported only by the gluteal musculature. Consequently, patients may complain of low back pain. As such, in our patient, we have prescribed a home-based exercise regimen that comprised strengthening of the low back in addition to the hip muscles.

Correspondence to

Levent Özçakar
Fakülteler mahallesi Yeni Acun sokak 11/2
Cebeci, Ankara, Turkey
Tel: 90 312 3094142
Fax: 90 312 3105769
E-mail: lozcakar@yahoo.com

References

1. Hasegawa Y, Iwata H. Natural history of unreduced congenital dislocation of the hip in adults. Arch Orthop Trauma Surg 2000;120:17-22.



Figure 1. Anteroposterior radiograph of the patient demonstrating bilateral dislocation of the femoral heads (**white arrows**) superiorly and empty acetabuli (**white arrow heads**).

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

CIRCULATING CD4+ T CELLS LEVELS
IN ACTIVE AND NON ACTIVE SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Ernesto Cairoli,^{*,**,*} Alfonso Cayota,^{***,****} María José Iriarte,^{***}
Sebastián Irureta,^{***} Alex Rocha^{***}

Dear Editor,

We read with great interest the article written by Ferreira et al¹ recently published in your journal. Considering the comments made in discussion by the authors, we highlight some differences obtained in our work. The objectives of the present study were to quantify the levels of circulating CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and further correlate their levels with the degree of disease activity. A prospective study was performed in the Unit of Systemic Autoimmune Disease, Hospital de Clínicas, School of Medicine, Uruguay. Thirty consecutive (hospitalized and ambulatory) patients with SLE were included. All patients fulfilled four or more of the revised classification criteria for SLE of ACR.² Disease activity was scored based on the SLE disease activity index (SLEDAI),³ with one group comprising patients with non active disease (SLEDAI < 5; n = 16) and another group with active disease (SLEDAI ≥ 5; n = 14) with or without immunosuppressive treatment. Peripheral blood samples were drawn for simultaneous measurements of total white blood cells and CD4+ T cells (theses by flow cytometry). In all cases informed consent was obtained according to local approved ethical rules. Comparison between the different groups was performed using Mann-Whitney U test and correlations between absolute number of CD4+ T cells and SLEDAI scores were assessed by nonparametric Spearman correlation. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

29 out of the 30 patients were female. The mean

age was 38.5 ± 15 years and duration of disease was 8.5 ± 10 years in the total of SLE patients included. 16 patients (53%) had non active disease (SLEDAI 1.0 ± 1) and 14 patients (47%) had active disease (SLEDAI 13 ± 6). No significant differences of age, disease duration, percentage and total number of lymphocyte among the groups were detected. A decrease in the concentrations of complement C3 and treatment with high doses of prednisone were found in SLE active group (Table I). The absolute number of CD4+ T lymphocyte (cell/ μ l) and the percentage in the non active and active SLE patients was 508 ± 153 and 471 ± 288 and $39.7 \pm 8.5\%$ and $36.5 \pm 11.0\%$ respectively. The active patients seemed to have lower mean levels of CD4+ T cells than inactive patients, however the difference was not statistically significant. No significant correlation between absolute cell numbers of CD4+ T cells and SLEDAI score in the active SLE patients was detected (Spearman $r = -0.347$). There were no opportunistic infections and only in 3 patients (with active disease) bacterial infection was confirmed.

Lymphopenia correlates with disease flares that may contribute to the development of susceptibility to infections,^{4,5} however, CD4+ T cells abnormalities were not generalized to all SLE patients.^{6,7}

In the context of a retrospective study, the results of Ferreira et al,¹ could be influenced by the inclusion of patients with severe immunosuppression. In our case, the prospective inclusion of consecutively patients could better reflect the status of CD4+ T cell deficits in SLE. Although the sample size is small, our series included only one male patient, better reflecting the gender distribution observed in the SLE in this age range. We have not found significant differences between CD4+ T cell number and either non active or active SLE patients. This result, could be explained at least in part, by changes induced by high doses of prednisone in patients with active disease. Our results do

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

**Clínica Médica «C», Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

***Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

****Instituí Pasteur, Montevideo, Uruguay.

Table I. Clinical features of SLE patients

	Total SLE	Non active SLE	Active SLE	p value
Total (n)	30	16	14	–
Age (years)	38.5 ± 15	38.3 ± 12	38.7 ± 18	0.471
SLE duration (years)	8.5 ± 10	7.8 ± 8	9.3 ± 12	0.359
SLEDAI	–	1 ± 1.4	13 ± 6.0	0.001
Complement C3	–	123 ± 26.8	65.1 ± 17.7	0.001
Prednisone dose (mg/day)	–	6.7 ± 11.4	44.3 ± 17.4	0.001
Total Lymphocytes	1572 ± 1033	1502 ± 791	1646 ± 1270	0.357
Absolute CD4+ T cell (n°/ µl)	492 ± 218	508 ± 153	471 ± 288	0.340
% CD4+ T cell	38.3 ± 9.6	39.7 ± 8.5	36.5 ± 11.0	0.195

not support the view that CD4+ T cell counts could constitute a marker of disease activity.

Correspondence to

Ernesto Cairoli.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Clínica Médica «C». Hospital de Clínicas. Avenida Italia
s/n. piso 8. telefax: +5982 487 87 02.

E-mail: ecairoli@hc.edu.uy

Acknowledgments

This work was supported in part by “Programa para la Investigación Biomédica” (PROINBIO) and Fundación Manuel Pérez. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

References

1. Ferrerira S, Vasconcelos J, Marinho A, et al. CD4 lymphocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2009; 34:200 - 206.
2. Tan E, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271 - 1277.
3. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. the Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630 - 640.
4. Duffy KN, Duffy CM, Gladman D. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol* 1991; 18:1180 - 1184.
5. Iliopoulos A, Tsokos G. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25:318 - 336.
6. Via C, Tsokos G, Bermas B, et al. T cell-antigenpresenting cell interactions in human systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1993; 151:3914 - 3922.
7. Wouters C, Diegenant C, Ceuppens J, et al. The circulating lymphocyte profiles in patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus suggest a pathogenetic relationship. *Br J Dermatol* 2004; 150:693 - 700.

DO MTHFR MUTATIONS KICK IN DURING
FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACKS?

Gürhan Dönmez,* Arzu Duygu Dönmez,** Levent Özçakar***

To the editor,

A 26-year-old woman had been admitted to the hospital with abdominal pain, fever (39 °C) and vomiting one year ago. She had also had myalgias in the lower extremities bilaterally. The medical history had otherwise been noncontributory. Physical examination had revealed generalized abdominal tenderness in the lower quadrants. Gynecological examination had yielded sensitivity in the cervix uteri. Laboratory tests had been as follows; leukocytes: 12900/ μ L hemoglobin: 12.9 g/dL C-reactive protein: 5.96 mg/dL, fibrinogen: 417 mg/dL. Pelvic ultrasonography had been unremarkable except minimal fluid in Douglas pouch. She had been hospitalized with a suspect diagnosis of pelvic inflammatory disease and a combination of i.v. ofloxacin plus metronidazole treatment had been started. One day later, she had been discharged with oral antibiotics as her complaints had subsided significantly.

One month later, she had been hospitalized again with the same (above quoted) complaints. She had been commenced clindamycine and sulbactam/ampicillin therapy again for pelvic inflammatory disease. On the 3rd day of her hospital stay, abdominal computed tomography, performed for persistent abdominal tenderness, had been inconclusive other than free pelvic fluid. In the meantime, as the patient had been planning pregnancy, further laboratory tests had been also performed. Hyperhomocysteinemia (15.4 μ mol/l, N:5.5-10) and increased antithrombin III activity (128%, N:80-120) had been detected. Thereafter, she had been found to be heterozygous for methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene mutations. Accordingly, she had given up using oral contraceptive drugs.

After an asymptomatic period for one year, she

was recently seen for fever and abdominal pain. Since her gynecologic examination was normal, and in the light of her previous history, she was clinically diagnosed to have familial Mediterranean fever (FMF). Oral colchicine treatment (1.5 mg/day) was then started. On detailed questioning, she also recalled six similar episodes during the last eight years. Currently, she is free of any attacks under colchicine treatment. Genetic analysis for FMF was inconclusive.

In patients with MTHFR mutations, folate metabolism is affected in several ways. Specifically, the methylation cycle seems to be impaired; reduced enzyme activity and decreased remethylation of homocysteine to methionine lead to elevated total homocysteine and reduced *de novo* methyl group supply for transmethylation reactions. Moreover, altered Th1/Th2 balance resulting from inhibition of the remethylation cycle is speculated to cause abnormal cellular immune response in relevant patients.¹ There are various reports on the relationship between hyperhomocysteinemia and common rheumatic diseases (Th1 immune response).²⁻⁶ A similar causal relationship has also been shown in atopy (Th2 immune response).¹ On the other hand, to the best of our knowledge, any linkage between homocysteine metabolism and FMF, whereby Th1 polarization is already known,⁷ has not been reported in the pertinent literature.

Overall, far from being able to exclude only a coincidence, we draw attention to the possible contribution of MTHFR mutations to the inflammatory cascade in FMF. Last but not least, if our observation can be substantiated with further studies, evaluation for MTHFR mutations and perhaps folate supplementation may become necessary in selected patients.

Correspondence to

Levent Özçakar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri FTR AD
Sıhıye, Ankara, Turkey
Tel: 90 312 3094142
Fax: 90 312 3105769
E-mail: lozcakar@yahoo.com

*Department of Sports Medicine, Hacettepe University Medical School, Ankara, Turkey

**Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

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

References

1. Husemoen LL, Toft U, Fenger M, Jorgensen T, Johansen N, Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int J Epidemiol* 2006; 35: 954-961.
2. Schroecksnadel K, Frick B, Kaser S, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chimica Acta* 2003; 338: 157-164.
3. Pettersson T, Friman C, Abrahamsson L, Nilsson B, Norberg B. Serum homocysteine and methylmalonic acid in patients with rheumatoid arthritis and cobalaminopenia. *J Rheumatol* 1998; 25: 859-863.
4. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 718-722.
5. Aksu K, Turgan N, Oksel F, et al. Hyperhomocysteinemia in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 687-690.
6. Marasini B, Casari S, Bestetti A, et al. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2000; 27: 2621-2623.
7. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaoglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30: 2011-2013.

■ II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários

Local e Data: Algarve, Portugal, 24 a 26 de Setembro de 2009

■ 10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

Local e Data: Brest, França, 1 a 3 de Outubro de 2009

■ Reunião de Outono SPR

Local e Data: Portugal, 3 a 5 de Outubro de 2009

■ Curso de Reumatologia dos HUC

Local e Data: Coimbra, Portugal, 9 a 10 de Outubro de 2009

■ European Rheumatology Conference For General Practitioners

Local e Data: Lisboa, Portugal, 9 a 10 de Outubro de 2009

■ ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

Local e Data: Filadélfia, Estados Unidos (EUA), 16 a 21 de Outubro de 2009

■ VIII Jornadas do Aparelho Locomotor. Novos Desafios em Reumatologia

Local e Data: Braga, Portugal, 30 a 31 de Outubro de 2009

■ V Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve

Local e Data: Algarve, Portugal, 30 a 31 de Outubro de 2009

■ 4th European Workshop on Immune Mediated Inflammatory Diseases

Local e Data: Cascais, Portugal, 18 a 20 de Novembro de 2009

■ Mediterranean Congress of Rheumatology

Local e Data: Dubrovnik, Croácia, 18 a 21 de Novembro de 2009

■ 22e Congrès Français de Rhumatologie

Local e Data: Paris, França, 29 de Novembro a 02 de Dezembro de 2009

■ XVII Jornadas Internacionais de Reumatologia do IPR

Local e Data: Lisboa, Portugal, 11 a 12 de Dezembro de 2009

■ Musculoskeletal Ultrasound. Hands-on Training

Local e Data: Brussels, Bélgica, 11 a 13 de Dezembro de 2009

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: helenacanhao@netcabo.pt.

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

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

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

Página 3 e seguintes

Artigos originais: O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.

Caso clínico: os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

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

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

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

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

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

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

– *Documento electrónico*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Acedido em 25 Janeiro de 2008

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

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

Tabelas: As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF.

Editoriais: Os editoriais serão solicitados por convite do Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos

editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

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

Imagens em reumatologia: Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

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

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

Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:

Enviar este documento com o manuscrito para:
helenacanhao@netcabo.pt

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa
O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____
(ref. ARP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.
Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.
Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

Acta Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2008 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest.

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

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

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

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to: helenacanhao@netcabo.pt

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

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

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

- Title in Portuguese and in English;
- Authors' names and affiliations;
- Institution(s) to which the work should be attributed;
- Source(s) of grants support;
- Name, address and e-mail of the corresponding author
- Short running title.

Page 2

- Title (without authors)
- Abstract

Abstract in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 350 words for original articles and 180 words for case reports.

- Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.

Case report: Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.

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

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

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

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– Journal article

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Article published Online (insert DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

– *Online document*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

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

The number of tables should be limited as described above.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles

published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

Images in Rheumatology: Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

Cover Letter draft:

Send with manuscript to The Editor: helenacanhao@netcabo.pt

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref ARP_____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____