



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

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

Vol 32 • Nº 4
Outubro/Dezembro 2007

*Med*farma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

Maria José Parreira Santos

Editores Associados (Associated Editors)

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

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

EDITOR TÉCNICO

J. Cavaleiro

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

Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

Redacção

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

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

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.

Preço: 10 €

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 2665-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

Revista referenciada no Index Medicus, Medline, Pubmed desde Janeiro 2006.
Journal referred in Index Medicus, Medline, Pubmed since January 2006.



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).

ORGÃOS SOCIAIS DA SPR

BIENIO 2007-2008

DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Domingos Araújo
Secretário	Dr. ^a Paula Valente de Oliveira
Vogal	Dr. ^a Ana Cristina Cordeiro

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. Armando Malcata
Relator	Dr. ^a Cláudia Margarida Cruz
Vogal	Dr. ^a Cândida Almeida Silva

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Rui André Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- The Potentials and Challenges of Patient Registries** 313
Os Potenciais e os Desafios das Bases de Dados de Doentes
Elizabeth Benito Garcia, Frederick Wolfe

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- C-Reactive Protein and its implications in Systemic Lupus Erythematosus** 317
Proteína C Reactiva e suas Implicações no Lúpus Eritematoso Sistémico
Jozélio Freire de Carvalho, Beatriz Hanaoka, Martine Szyper-Kravitz, Yehuda Shoenfeld
Os níveis de Proteína C Reactiva (PCR) têm sido tradicionalmente utilizados na detecção de infecções, inflamações ou processos necróticos e para monitorização da eficácia do tratamento dessas situações. Com o aparecimento de técnicas de alta sensibilidade, a PCR surge agora como um marcador prognóstico de doença cardiovascular e como um mediador de aterosclerose.

- Fetal Safety Profile of Drugs Used in the Treatment of Inflammatory Rheumatic Diseases** 323
Perfil de Segurança Fetal dos Principais Grupos Farmacológicos Utilizados no Tratamento das Doenças Reumáticas Inflamatórias
Sandra Falcão, Ana Filipa Mourão, J. Bravo Pimentão, Jaime C. Branco
É apresentada uma revisão da literatura sobre o perfil de segurança fetal dos principais fármacos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias, salientando-se a importância da monitorização da gravidez nas doentes com este tipo de patologia reumática.

- Surgical Procedures for Treatment of the Rheumatoid Knee** 333
Procedimentos Cirúrgicos do Joelho na Artrite Reumatóide
Fernando Judas, Portela da Costa, Luís Teixeira, Maria João Saavedra
Os avanços na terapêutica medicamentosa e a melhoria significativa da qualidade da intervenção médica levada a cabo pelos reumatologistas conduziu a uma modificação assinalável dos tipos de procedimentos cirúrgicos mais recomendados para o tratamento do joelho reumatóide.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist: Cross-Cultural Adaptation to Brazilian Portuguese Language and Reliability Evaluation** 341
Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist: Adaptação Cultural Para a Língua Portuguesa do Brasil e Avaliação da sua Fiabilidade
Eutílica AM Freire, Eugénia Guimarães, Inês Maia, Rozana M Ciconelli
Este estudo descreve a tradução, adaptação cultural e reprodutibilidade do questionário Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist para a língua portuguesa.

SUMÁRIO / CONTENTS

Diagnostic Performance of Anti-Cyclic Citrullinated antibodies and IgM Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis 345

Avaliação do Comportamento dos Anticorpos Anti-Citrulina e do Factor Reumatóide IgM na Artrite Reumatóide

Ana Lemos, Maria Piedade Ramos, Maria José Furtado, Carla Carvalho, Maria José Santos, J Canas da Silva, Humberto Ventura

São comparadas a sensibilidade e especificidade de dois marcadores de diagnóstico serológico em doentes portugueses com artrite reumatóide estabelecida: os anticorpos anti-citrulina de 2ª geração e o factor reumatóide IgM.

Perceived Pain and Weather Changes in Rheumatic Patients 351
A Percepção da Dor e Alterações Climáticas em Doentes Reumáticos

L Cunha Miranda, M Parente, C Silva, P Clemente-Coelho, H Santos, S Cortes, D Medeiros, J Saraiva Ribeiro, F Barcelos, M Sousa, C Miguel, R Figueiredo, M Mediavilla, E Simões, M Silva, J Vaz Patto, H Madeira, J Ferreira, M Micaelo, R Leitão, V Las, A Faustino, R Figueiredo, A Teixeira

Os autores aplicaram um questionário a 955 doentes com diferentes doenças reumáticas com o objectivo de avaliar a percepção da influência de condições climáticas nas queixas dos doentes.

PRÁTICA CLÍNICA / CLINICAL PRACTICE

Portuguese Guidelines for the Use of Biological Agents in Rheumatoid Arthritis – December 2007 update 363

Consensos para a Utilização de Terapêuticas Biológicas na Artrite Reumatóide – Actualização de Dezembro de 2007

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêuticas biológicas na artrite reumatóide, elaborados por um grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. São discutidos os critérios para início e manutenção de terapêutica biológica, contra-indicações para a sua utilização e actuação se o doente for não respondedor.

Protocol for Clinical Monitoring of Rheumatoid Arthritis (PMAR) – December 2007 update 367

Protocolo de monitorização clínica da Artrite Reumatóide (PMAR) – Revisão de Dezembro de 2007

JE Fonseca, H Canhão, P Reis, H Jesus, JA Pereira da Silva, Jaime Branco, M Viana Queiroz

É apresentada a versão actualizada do Protocolo de Monitorização clínica da Artrite Reumatóide (PMAR), o qual visa contribuir para a padronização da observação clínica destes doentes, particularmente quando submetidos a terapêuticas biológicas.

SUMÁRIO / CONTENTS

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Acute Rheumatic Fever Associated With Henoch-Schönlein Purpura. 377
Case Report and Review of the Literature

Febre Reumática Associada a Púrpura de Henoch-Schönlein:
Relato de Caso e Revisão de Literatura

Juliana Torres, Sheila Oliveira, Rozana Almeida, Christina Pelajo, Flávio Sztajnbok, Marta Cristine Rodrigues

Uma variedade de microorganismos têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos da Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS). Este caso acrescenta mais uma evidência à hipótese de estreptococos serem agentes desencadeantes da PHS.

Cystic Rheumatoid Arthritis – case report 381

Artrite Reumatóide Quística – a propósito de um caso clínico

Ana Filipa Mourão, Fernando Pimentel dos Santos, Sandra Falcão, Teresa Laura Pinto, Rita Barros, António Alves de Matos, Jaime Cunha Branco

Os autores descrevem a evolução clínica de uma doente de 55 anos com Artrite Reumatóide seronegativa que desenvolveu um quisto gigante no fémur com acentuada destruição articular.

Fibrous Dysplasia of Bone – A case of Polyostotic Fibrous Dysplasia 387

Displasia Fibrosa Óssea – Um caso clínico de Displasia Fibrosa Poliostótica

Filipa Ramos, Ricardo Figueira, José Carlos Romeu, Mário Viana Queiroz

É apresentado um caso de displasia óssea fibrosa poliostótica de longa evolução e expressão clínica tardia, discutida a importância da avaliação da actividade e extensão da doença, assim como eventuais alterações endócrinas associadas, que permitam definir o prognóstico e o tratamento mais adequado.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Adverse Cutaneous Reaction to Sulfasalazine 393

Reacção Adversa Cutânea à Sulfassalazina

Clarinda Neves, Bárbara Fernandes, Anabela Barcelos

Camurati-Engelmann Disease 395

Doença de Camurati-Engelmann

J. Garcia, P. Monteiro, M. J. Saavedra, J. Silva, A. Malcata

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

Increased IL-18 Serum Levels in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus 397

Elevação dos Níveis Séricos de IL-18 em Doentes com Lúpus Eritematoso Juvenil

Alessandra Areas, Flávia Braga, Letícia A Miranda, Ricardo G Fischer, Carlos Marcelo S Figueredo, Vivian Miceli, Anders Gustafsson, Flavio R Sztajnbok

THE POTENTIALS AND CHALLENGES OF PATIENT REGISTRIES

Elizabeth Benito Garcia,* Frederick Wolfe**

Patient registries organize scattered data to be analyzed to answer one or more scientific questions and are a valuable contribution to research.

lidity, have the advantage of capturing real life situations in unselected patients and can evaluate multiple questions, not merely drug-related ones.

Randomized controlled trials versus observational studies

Randomized controlled trials (RCTs) are the most rigorous way of scientifically studying drug efficacy.¹⁻³ Through randomization, they have the advantage of controlling both recognized and unrecognized covariates. This unique feature makes RCTs a powerful design in epidemiology, providing data of such high quality that they closely resemble the controlled experiment done by basic science researchers.^{1,3}

The main disadvantages of RCTs include high costs; limitations in the number of questions analyzed; feasibility due to the necessity of large numbers of subjects that are willing to forego a treatment or practice believed to be beneficial for the duration of a trial; and limitations to the generalizability of results and their application in actual clinical practice because of strict inclusion and exclusion criteria.^{1,4-7} In addition, ethical concerns preclude the allocation of treatments that are known or suspected to be hazardous, frequently limiting the evaluation of many treatments or procedures in RCTs.^{1,4,5} RCTs are also prone to various selection biases, for example, patients who are unsatisfied with current treatment strategies may volunteer to enter a trial more often than those who are not.¹ Lastly, RCTs are not useful for detecting long-term therapeutic side effects and effectiveness because of insufficient length of follow-up time of the majority of trials.^{6,8}

Observational studies, although associated to higher scientific uncertainty and requiring more complex methodology to deal with threats to va-

Importance and potentials of patient registries

Registries and longitudinal observational studies have the potential to overcome the limitations observed in RCTs as well as in retrospective, cross-sectional and observational studies that collect data in a specified time point or interval. The basic idea of a registry is to systematically follow rheumatic disease patients without intervening in any way in their treatment.

Registries may study a wide variety of important rheumatology questions. These include 1) disease prevalence among specific populations; 2) comorbidities; 3) family history; 4) environmental exposures (i.e. diet, climate, etc.); 5) longitudinal disease outcomes; 6) cost-effectiveness and quality of care, and 7) management strategies. Additionally, they may study questions that for ethical reasons may not be considered in RCTs. Registries have the capability of studying these issues because the investigator is a passive observer.

Behind the ostensible simplicity of registries, however, is the requirement for difficult, costly methodology, as well as specialized knowledge in many areas of epidemiology, biostatistics, medicine and other sciences as well as multidisciplinary teams that must collaborate to achieve an ultimate common goal.

Methodology and difficulties

The first step in creating a registry, as in all studies, is the formulation of the underlying clinical question(s). The objective of the registry should be defined as well as who will use the registry and what the data will be used for. Sometimes it helps to start from the end. What do I want the data to tell me?

*BioEPI, Clinical & Translational Research Center, Oeiras, Portugal

**National Data Bank for Rheumatic Diseases, Wichita, Kansas, USA

Am I collecting the most appropriate data to answer my question?

The next step is defining the variables. Seek the help of an epidemiologist and biostatistician in this very early stage. Valid results depend on the correct definition of variables and their adequate measurement.

The data collection instrument should be designed with the help of experienced professionals. Questions, and the variables that define them, should be adequate, clear, simple, and formulated in such a way that little doubt remains as to interpretation of responses. The formulation of questions is important, and much science is available to guide question development.

The method of data collection is determined in part by feasibility. In subjects with limited literacy, it is useful to collect data through personal interviews, whereas auto-administered questionnaires might work in subjects who have higher levels of education.

Standardizing data collection methods and training interviewers to ask questions in a constant way is essential. The way a question is read may influence a subject's response, therefore an interviewer must ask questions in a very clear, nonsubjective manner ideally blinded to study objectives to avoid data collection biases.

Investigators must work diligently to minimize missing data. Objective data should be confirmed and validated through medical charts and test results where applicable.

The creation of a data dictionary (a book of variable codes that permit the interpretation of collected data) should be assembled and contain information on the type of variable (i.e. continuous, categorical, ordinal, etc.), values for the each variable (i.e., "Yes", "No", "Missing"), and permitted values (i.e., all fields should only contain dates after Jan 1, 2004).

An extremely important task preceding statistical analyses consists in the coding of non-numeric into numeric variables. Coding is an act of translation and summarizing. For example, "Have you ever smoked?" (1) 1= "Yes"; (2) 0= "No"; (3) 9= "Don't know"

Quality control must be thoroughly planned. Some responses in the registry should include logical relationships with others. For example, subjects whose response to sex was "Male" should not have answered the question pertaining to whether they were ever pregnant. Another example of qua-

lity control consists in only accepting values that are permissible. For example, for age, it should not be permissible to enter 0.

Data entry consists of efficiently entering data in a reliable way, minimizing time spent, errors, and simplifying the work for the biostatistician. There are several methods to enter data into the registry, from manual data entering and optical scanning, to electronic links between questionnaires and the registry, and web-based questionnaires. For example, in manual data entry, double data entry can be accomplished. This consists in entering data in 2 copies of the same data base, either by two people or the same person twice, and then comparing the discrepancies and correcting them. Checking data after optical scanning is another way to control errors.

Training of all personnel involved in data collection and data entry and having a project manager throughout the process to coordinate the project is important.

The most tedious task in data management is data cleaning. Before statistical analysis begins, errors, unclear data and missing data should be searched for and corrected in the registry. This may require going back to the instrument of data collection, or may require re-contacting subjects and searching other sources of information. Sometimes it is impossible to improve all variables and some data will be missing or contain errors.

It is useful to test methods before the start of the study: the instrument, data collection and how to register, code it and enter information it should be pilot tested. Validation strategies and corrections in the data dictionary should also be undertaken.

Other difficulties

Determining the periodicity and frequency of data collection should be defined in registry planning phase. For example, it might be adequate to collect DAS28 measures every 4 months and dietary intake every 4 years. Also, over time, data should be collected for all patients in the same time frames, for comparability reasons. It might be easier for a physician to collect data in his clinic each time his patients are seen, however, for research purposes, it is necessary to determine the time frames of data collection for all patients and not by the convenience of clinic visits. For example, a specific patient with rheumatoid arthritis may have been seen

by a rheumatologist 6 times in a specific year, in 2 month intervals and another only twice, in that same year, once at the beginning and once at the end of the year. For research purposes it should be defined that for each of these patients data collection should be performed in specific months.

Losses to follow-up or a subject's reluctance to participate in a study are common problems in registries. Motivation and techniques to avoid subject loss are necessary.

Data preparation for statistical analyses and exporting of the content of a registry should be undertaken into a statistical software package.

Legal technicalities, such as confidentiality agreements, informed consent, ethics committees and local laws should be taken into account. Often these procedures take more time than all others.

Finally, I give you the recipe for success. A successful registry needs the good will and collaboration of many individuals. Wanting to do it is not sufficient. One must have the time, the knowledge, the experience, and a professionalized team to assemble such a registry. Finally, one must not forget to focus on the science.

Correspondence to

Elizabeth Benito Garcia
BioEPI, Clinical & Translational Research Center
Taguspark, Núcleo Central, 232
2740-122 Oeiras - PORTUGAL

References

1. Simon SD. Is the randomized clinical trial the gold standard of research? *J Androl* 2001; 22:938-943.
2. Gough S. Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:565-570.
3. Olsson J, Terris D, Elg M, Lundberg J, Lindblad S. The one-person randomized controlled trial. *Qual Manag Health Care* 2005; 14:206-216.
4. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *Bmj* 1997; 315:1059.
5. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *Jama* 1992; 268:1417-1422.
6. Vijan S, Kent DM, Hayward RA. Are randomized controlled trials sufficient evidence to guide clinical practice in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus? *Diabetologia* 2000; 43:125-130.
7. Sokka T, Pincus T. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor alpha agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:313-318.
8. Farahani P, Levine M, Gaebel K, Thabane L. Clinical data gap between phase III clinical trials (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12:e254-263.

C-REACTIVE PROTEIN AND ITS IMPLICATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Jozélio Freire de Carvalho,^{*,**} Beatriz Hanaoka,^{*} Martine Szyper-Kravitz,^{**} Yehuda Shoenfeld^{**,***}

Abstract

C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein known as a biomarker for inflammation. As such, CRP levels have been traditionally used to detect and predict the outcome of infections, inflammatory and necrotic processes and to monitor the efficacy of treatment in these conditions. With the development of high sensitivity assays, CRP has resurfaced as a very strong predictor in cardiovascular disease and as a mediator of atherosclerosis. The Centers for Disease Control and American Heart Association have elaborated guidelines for the use of CRP in the primary prevention setting and in patients with stable coronary disease or acute coronary syndromes. CRP has been used for differentiation between Systemic Lupus Erythematosus activity and infection, in individuals without serositis. More recently, CRP has also elicited interest as a therapeutic option in lupus. Murine lupus models treated with CRP have been reported to present delayed Lupus onset, decreased antibody levels, enhanced survival and reversal of ongoing proteinuria. In this paper, we reviewed the multiple roles of CRP particularly in lupus.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; C-Reactive Protein; Cardiovascular Disease; Infection; Diagnosis.

Resumo

A proteína C reactiva (PCR) é uma proteína de fase aguda conhecida como biomarcador de inflamação. Como tal, os níveis de PCR têm sido tradicio-

nalmente utilizados para detectar infecções, inflamações ou processos necróticos, avaliar o prognóstico e monitorizar a eficácia do tratamento destas situações. Com o desenvolvimento de técnicas de alta sensibilidade, a PCR ressurgiu como um marcador predictivo de doença cardiovascular e como mediador da aterosclerose. O *Center for Disease Control* e a *American Heart Association* elaboraram *guidelines* para o uso da PCR na prevenção primária e em doentes com doença coronária estável ou síndromes coronárias agudas. A PCR tem sido utilizada para distinguir a actividade do Lúpus Eritematoso Sistémico da infecção, em doentes sem serosite. Mais recentemente a PCR também despertou interesse como uma possível opção terapêutica no lúpus. Em modelos murinos tratados com PCR houve um atraso no início da doença, redução dos níveis de anticorpos, melhoria da sobrevida e regressão da proteinúria. Neste artigo fazemos uma revisão dos múltiplos papéis desempenhados pela PCR, no lúpus em particular.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Proteína C Reactiva; Doença Cardiovascular; Infecção; Diagnóstico.

Introduction

In 1930, Tillett *et al*¹ identified C-reactive protein (CRP) for the first time in the serum of patients with *Streptococcus pneumoniae* infection. CRP was described as a factor that could precipitate pneumococcal cell wall "C" polysaccharide.¹ For more than sixty years, CRP has been known to be an acute-phase protein and it has been traditionally used as a biomarker for inflammation.² The term "acute-phase" refers to increase in specific serum protein levels following infection, tissue injury and/or inflammation. This takes place in most vertebrates several hours after cellular insult.³ In response to such diverse stimuli as infection and injury, CRP is synthesized in the liver and its serum concentration

*Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Center for Autoimmune Diseases and Department of Medicine B, Chaim Sheba Medical Center Tel-Hashomer, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel.

***Incumbent of the Laura Schwartz-Kipp chair for autoimmunity, Tel Aviv University.

can increase as much as 1000-fold in just two days.⁴ Induction of CRP synthesis in hepatocytes is regulated by pro-inflammatory cytokines, interleukin-6 (IL-6), IL-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α).⁵ In humans, the gene for CRP, as well as for serum amyloid P component (SAP), another very similar acute phase protein, have been mapped to an interval, 1q23-24, on the long arm of chromosome 1.⁶ CRP belongs to a family of proteins known as pentraxins. These proteins consist of five identical, noncovalently associated ~ 23 kDa protomers, arranged symmetrically around a central pore. Native pentameric CRP can dissociate into monomers (mCRP) in acidic as well as alkaline conditions, and also when exposed to high-to-high urea and/or low calcium concentrations.⁷ This implies that mCRP may expose neo-epitopes, which can elicit immune responses.⁸ However, mCRP levels are difficult to estimate *in vivo*, because unlike CRP, mCRP is expressed on cell membranes rather than in the plasma.⁸ Insight of biologic functions of CRP can be gained by observing which ligands and effector molecules interact with it. CRP binds phosphocholine found in many bacterial species and in eukaryotic membranes.⁹ However, in normal cells, phosphocholine is not accessible to CRP, so CRP can only bind to this molecule in damaged and apoptotic cells.¹⁰ CRP can also bind several nuclear constituents such as chromatin, histones and small nuclear ribonuclearproteins (snRNP), thus it may have a role in recognition and clearance of damaged nuclear material.¹¹ Ligand-bound or aggregated CRP activates the classical complement pathway through direct interaction with C1q. However, classical pathway activation is limited to the initial stage of complement activation, which generates opsonins, C1-C4. There is little activation of late complement proteins C5-C9, so the strong inflammatory responses associated with C5a and the C5-C9 membrane attack complex are limited. CRP also inhibits activation of C5b-9 by the alternative pathway and deposition of C3b and mannan-binding lectin (MBL)-initiated complement cytolysis by the lectin pathway.¹² The net result is that CRP can participate in host defense while limiting potentially damaging inflammatory effects of complement activation. CRP is also capable of interacting with immunoglobulin receptors, Fc γ RI and Fc γ RII, which elicit response from phagocytic cells. Different pathologic processes cause variable increase in serum CRP, which is clinically useful in the differential diagnosis of diseases.

CRP, cardiovascular disease and SLE

Steady state concentration of inflammatory markers such as CRP, SAP, IL-6, soluble intercellular adhesion molecule-1, and P-selectin have shown association to future coronary events in apparently healthy men and women.¹³ This is in accordance with the well-established role of chronic inflammation in the atherosclerotic disease process.¹⁴ It has been demonstrated that individuals with CRP concentrations in the highest quartile are at two to four times higher risk of future myocardial infarction (MI), ischemic stroke, peripheral artery disease and sudden cardiac death compared with those with CRP in the lowest quartile. Based on these findings, the Center for Disease Control of the USA and the American Heart Association issued guidelines for the use of CRP in the primary prevention setting, and in patients with stable coronary disease or acute coronary syndromes.¹⁵

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death among SLE patients with disease duration of more than five years. Women with SLE aged 35-44 years have a 52-fold increase in the incidence of myocardial infarction compared with healthy women of the same age group.¹⁶ The pathogenesis of cardiovascular disease in this population is multifactorial. It involves traditional cardiovascular risk factors (hypercholesterolemia, diabetes mellitus, obesity, sedentary lifestyle, hypertension and smoking), similar to the general population, and vascular disease secondary to inflammation and antiphospholipid antibodies. Corticosteroid treatment, underlying renal disease and immune dysregulation may also be important.¹⁷ In addition, Nuttal *et al*¹⁸ found women with SLE tend to have an atherogenic lipid profile, characterized by elevated total cholesterol and triglycerides, and small, dense LDL sub fractions, which further accelerate atherosclerosis. These changes were shown to correlate with moderately increased CRP and oxidative damage. Our group has demonstrated a "lupus dyslipoproteinemia" characterized by high levels of triglycerides and low HDL-c in lupus patients without external factors that affect lipid metabolism.¹⁹ Indeed it was confirmed by demonstration of lipoprotein lipase (LPL) inhibition, responsible for triglyceride hydrolysis, in these patients.²⁰ More recently, we described antibodies to LPL strongly associated to CRP in lupus patients.²¹ Corroborating with the role of inflammation in cardiovascular disease in lupus, Tomita *et al*²² reported that

proinflammatory cytokine genes are constitutively overexpressed in the heart of mice with clinical features of SLE. Surprisingly, the cytokines encoded by these genes (IL-1 β , IL-6, IL-10 and gamma interferon) originated from the cardiomyocytes and not from infiltrating mononuclear cells, as conventionally thought.²³ Cardiomyocyte derived proinflammatory cytokines may contribute to high levels of CRP that may be assessed to predict future cardiovascular risk.²²

In the clinical setting, whether high sensitivity CRP (hsCRP) can be used to assess cardiovascular risk in SLE patients is still unclear. While in one study²⁴ no significant difference in CRP levels was seen between patients with carotid plaque and those without it, two other studies found an association between intima-media wall thickness and CRP levels.^{25,26} Plaque and intima-media wall thickness are subclinical measures of cardiovascular disease and strong predictors of future cardiovascular events and mortality.²⁶ A third study supporting the use of hsCRP in lupus patients showed that, in Caucasians, the proportion of patients with hsCRP values in the highest quintile was significantly higher among those who developed vascular events than among those who did not.²⁷

Although, as Roman stated, it is possible that inflammatory markers lose their discriminatory power with respect to cardiovascular outcome among patients with chronic inflammatory diseases²⁴, we believe there is evidence to support hsCRP as an independent predictor of vascular events in patients with SLE. Small yet significant variations in CRP structure, under different pathological conditions, could be useful in the interpretation of altered inflammatory markers in such complex cases.²⁸

CRP in systemic lupus erythematosus

In lupus and in other autoimmune disorders, CRP may have a protective role because of its ability to bind autoantigens and contribute to apoptotic cell clearance.²⁹ Characteristically, in human SLE there is relative failure of the acute phase CRP response during active disease despite evident tissue inflammation.³⁰ It is not completely clear why in contrast to other rheumatic diseases such as rheumatic arthritis (RA), ankylosing spondylitis, and gout, SLE is a disorder of low CRP response, in spite of apparently comparable degree of tissue inflammation.³¹

Table 1. CRP levels in different clinical settings

Clinical setting	CRP concentration increase (mg/L)
Mild inflammation and viral infections	~10-50
Active inflammation and bacterial infection	50-200
Severe infections and trauma	> 200

As previously mentioned, induction of CRP synthesis in hepatocytes is regulated by IL-6, IL-1 β and tumor necrosis factor- α . Liou *et al*³² demonstrated that serum levels of these pro-inflammatory cytokines in patients with newly diagnosed, untreated SLE were significantly higher than in controls. But interestingly, cytokine levels in lupus sera were lower than corresponding cytokines in RA sera ($p < 0.005$). Cytokine levels and serum CRP were not proportionally correlated.³²

To further understand why CRP levels are lower in SLE compared to RA, in a subsequent study, Liou *et al*³³ went on to discover that, in SLE, two different monocyte populations produce CRP-inducing cytokines (IL-6, IL-1 β and TNF- α). They found that one set of monocytes responded only to lipopolysaccharide (LPS) stimulation while the other set responded only when challenged with immune complexes. This is in contrast to homogeneous RA monocytes, which uniformly produced cytokines in response to both LPS and immune complexes.³³

At the genetic level, Russel *et al*³⁰ investigated the role of human CRP gene polymorphisms in CRP levels and their contribution to SLE susceptibility. Five common CRP haplotypes were identified. Two of these, CRP 2 and CRP 4, were associated with lower CRP levels. Moreover, of the two polymorphisms associated with lower CRP levels, the CRP 4 allele was linked with the development of SLE and antinuclear antibodies production.³⁰

In a further attempt to understand the relationship between CRP levels and SLE, autoantibodies to CRP are discussed. Sjöwall *et al*³⁴ investigated patients diagnosed with SLE and autoimmune hepatitis who were also anti-dsDNA antibody positive, as well as patients with Sjögren's Syndrome, RA, Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) for serum anti-CRP autoantibodies. Anti-CRP autoantibodies were found in 13 of 27 SLE patients

(48%), but only in 13% of sera from patients with Sjögren's syndrome. No anti-CRP antibodies were found in any of the samples from patients with RA, CD or UC. In a further study, Sjowall *et al*³⁵ collected serial blood samples of 10 SLE patients. Among the samples, 40% contained anti-CRP antibodies and 7 out of 10 patients were positive at least in one occasion during the study period. All patients with active lupus nephritis were positive for anti-CRP at disease flare. Anti-CRP antibody levels correlated with disease activity (SLEDAI scores) and with anti-DNA levels, and inversely correlated with levels of complement factors such as C1q, C3, C4 and lymphocyte counts.³⁵ Similar results were recently published by Figueredo *et al*³⁶ who found that 51% of SLE patients had elevated levels of anti-CRP antibodies compared to 5% of controls. Again increased levels of these antibodies were associated with active nephritis and with lower levels of C3, suggesting complement consumption. The authors thus concluded that anti-CRP antibodies may be implicated in the pathophysiology of SLE, but in their opinion, these antibodies are not a likely cause for the relative failure of CRP response in patients with active SLE. Our group tested 328 SLE patients for the presence of anti-SAP antibodies. Among them anti-CRP antibodies were tested in a random sample of 28 SLE patients (where 62% of patients harbored elevated anti-SAP antibody titers). Elevated anti-CRP antibody titers were detected in 24% of SLE patients. All patients with elevated anti-CRP antibody titers also harbored elevated titers of anti-dsDNA antibodies.³⁷

What is the role of anti-CRP antibodies in SLE? Our group has recently suggested that anti-CRP antibodies, by binding or inactivating a molecule involved in the clearance of apoptotic cells, may serve as the «*perpetuum mobile*» or the promoter of the vicious cycle of autoimmunity in SLE.³⁸ Clearly, more studies regarding the immune dysregulation in SLE are needed to fully explain why CRP levels are not as elevated as they are expected to be in this pathology.

CRP therapy in SLE: increased survival, decreased nephritis treatment

To our knowledge, three studies have so far investigated CRP's beneficial role in SLE. Since CRP is known to clear nuclear antigens and it is relatively deficient in SLE, Du Clos *et al*³⁹, hypothesized that

CRP treatment could modify the course of autoimmune disease by preventing the exposure of nuclear antigens to the immune system. In the first set of experiments, (NZBxNZW)F1 murine lupus models were subjected to either repetitive injections of CRP and chromatin-coated latex beads, chromatin-coated latex beads alone or latex beads (control group). Chromatin was used to stimulate the disease process, as it was perceived as an important factor for continuous antigenic stimulation in SLE. Indeed, the group that received only chromatin-coated beads had the lowest median survival age, whereas the group treated with CRP had the highest median survival age. This difference was statistically significant. The mean IgG levels against DNA, histones, and DNP (a marker of polyclonal B cell activation) also decreased transiently.³⁹

The second study, that was conducted by Szalai *et al*⁴⁰, showed that (NZB/NZW)F1 mice carrying a human CRP transgene (hCRPtg), the development of autoimmune glomerulonephritis and death were delayed. In SLE, renal involvement is a major cause of morbidity and mortality. The explanation for CRP's ability to limit renal damage was that it prevented glomerular and extra-glomerular deposition of immune complexes, and/or enhanced phagocytosis of immune complexes by mesangial cells.

Finally, in a recent study, Rodriguez *et al*⁴¹ reported that a single dose of 200 µg of human-derived CRP significantly improved renal function and survival in lupus prone (NZBxNZW)F1 mice. CRP not only delayed proteinuria onset in a group of mice treated before renal disease onset, but also reversed ongoing proteinuria in another group that received CRP only at a late stage of disease. CRP also prevented and reversed accelerated nephrotoxic nephritis (NTN), which is an immune complex disease in non-autoimmune mice injected with anti-glomerular basement membrane antibody. Interestingly, CRP showed no benefit when used to treat NTN in interleukin-10 (IL-10) deficient mice. This last finding coupled with the fact that CRP produces a long-lasting effect on the autoimmune process led the authors to believe CRP's exerts its protective effect through IL-10 dependent anti-inflammatory process, rather than on continued clearance of antigens as previously thought.⁴¹ As Ogden and Elkon point out, these studies lead us to consider the possibility of using CRP in the treatment of human SLE, but whether it is a safe and ef-

Table II. An overview on how to interpret CRP increases in patients with SLE⁴⁶

Clinical Setting	Median CRP level
SLE flare without serositis	4-16 mg/l, with a range of 0-60 mg/l
SLE with infection	60 and 82 mg/l, with a range of 1-400 mg/l
SLE with active serositis	76 mg/l with a range of 2-375 mg/l

fective therapeutic option still needs to be determined.⁴²

Systemic lupus erythematosus, infection, and CRP

CRP levels above 60 mg/l in febrile SLE patients without serositis almost always indicate infection; whereas in SLE alone, CRP levels are only moderately raised even in patients with very active disease.³¹ CRP is significantly increased in patients suffering from intercurrent infection.⁴³ SLE patients have higher incidence of infection in a Korean study, and the CRP is a marker for infection⁴⁴, which is a major cause of morbidity and mortality in these patients.⁴⁵ This study also found CRP levels were significantly elevated in SLE patients with infection compared to non-infected controls (66mg/l vs. 5.4 mg/l, $p < 0.001$)⁴⁴. Roy *et al*⁴⁶ suggested escalating levels of CRP as predictive of infection or active serositis (see Table II). Hence, measurement of CRP can be helpful in differentiating SLE flares without serositis from infections.

Summary

C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein known as a biomarker for inflammation. Nowadays, the study of this pentraxin has incorporated and discovered many important functions, such as a marker and an active player in atherosclerosis, complement activation and possible therapeutic use in SLE. CRP inappropriate response in lupus' activity continues to be a mystery, but it can favor its future use as a marker of atherosclerosis, since only infections and serositis are the sufficient stimulus for a significantly increase in its serum levels.

Address for correspondence

Prof Yehuda Shoenfeld
Sheba Medical Center, Tel Hahsomar, Israel.
Fax 00 972 5352855
E mail: shoenfel@post.tau.ac.il

References

1. Tillett W and Francis TJ. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-571.
2. Gewurz H, Mold C, Siegel J and Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Int Med* 1982;27:345-372.
3. Macfarlane CM. C-reactive protein. Properties and biological action with particular reference to systemic lupus erythematosus. *S Afr Med J* 1985;67:890-892.
4. Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol* 1988;163:373-383.
5. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R and Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-1186.
6. Walsh MT, Divane A and Whitehead AS. Fine mapping of the human pentraxin gene region on chromosome 1q23. *Immunogenetics* 1996;44:62-69.
7. Potempa LA, Siegel JN, Fiedel BA, Potempa RT and Gewurz H. Expression, detection and assay of a neoantigen (Neo-Crp) associated with a free, human C-reactive protein subunit. *Mol Immunol* 1987;24:531-541.
8. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA and Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004;109:2016-2022.
9. Volanakis JE and Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;136:612-614.
10. Gershov D, Kim S, Brot N and Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-1364.
11. Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol* 1989;143:2553-2559.
12. Suankratay C, Mold C, Zhang Y, Potempa LA, Lint TF and Gewurz H. Complement regulation in innate immunity and the acute-phase response: inhibition of mannan-binding lectin-initiated complement cytolysis by C-reactive protein (CRP). *Clin Exp Immunol* 1998;113:353-359.
13. Ridker PM, Stampfer MJ and Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-2485.
14. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for he-

- althcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
16. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-415.
 17. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:353-359.
 18. Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U and Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus—Evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:758-762.
 19. Borba EF and Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6: 533-539.
 20. Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JA and Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1033-1040.
 21. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP and Bonfa E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004;50:3610-3615.
 22. Tomita M, Dragoman M, Worcester H, Conran P and Santoro TJ. Proinflammatory cytokine genes are constitutively overexpressed in the heart in experimental systemic lupus erythematosus: a brief communication. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:971-976.
 23. Wijetunga M and Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002;113:419-423.
 24. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349: 2399-2406.
 25. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-1077.
 26. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-159.
 27. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort (Lumina). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-3957.
 28. Das T, Sen AK, Kempf T, Pramanik SR and Mandal C. Induction of Glycosylation in Human C-Reactive Protein under Different Pathological Conditions. *Biochem J* 2003;373:345-355.
 29. Szalai AJ. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Clin Dev Immunol* 2004;11: 221-226.
 30. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004;13:137-147.
 31. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH and Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642-1648.
 32. Liou LB. Serum and in Vitro Production of IL-1 Receptor antagonist correlate with C-reactive protein levels in newly diagnosed, untreated lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:515-523.
 33. Liou LB. Different Monocyte Reaction patterns in newly diagnosed, untreated rheumatoid arthritis and lupus patients probably confer disparate C-reactive protein levels. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:437-444.
 34. Sjowall C, Eriksson P, Almer S and Skogh T. Autoantibodies to C-reactive protein is a common finding in SLE, but not in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis or inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2002;19:155-160.
 35. Sjowall C, Bengtsson AA, Sturfel G and Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R87-R94.
 36. Figueredo MA, Rodriguez A, Ruiz-Yague M, et al. Autoantibodies against c-reactive protein: Clinical associations in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:1980-1986.
 37. Zandman-Goddard G, Blank M, Langevitz P, et al. Anti-serum amyloid P (SAP) antibodies in SLE patients correlate with disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 1698-1702.
 38. Szyper-Kravitz M and Shoenfeld Y. Autoimmunity to protective molecules – is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:481-490.
 39. Du Clos TW, Zlock LT, Hicks PS and Mold C. Decreased autoantibody levels and enhanced survival of (Nzb X Nzw) F1 mice treated with C-reactive protein. *Clinical Immunol Immunopathol* 1994;70:22-27.
 40. Szalai AJ, Weaver CT, McCrory MA, et al. Delayed lupus onset in (Nzb X Nzw)F1 mice expressing a human C-reactive protein transgene. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1602-1611.
 41. Rodriguez W, Mold C, Kataranovski M, Hutt J, Marnell LL and Du Clos TW. Reversal of ongoing proteinuria in autoimmune mice by treatment with C-reactive protein. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):642-650.
 42. Ogden CA and Elkon KB. Single-dose therapy for lupus nephritis: C-reactive protein, nature's own dual scavenger and immunosuppressant. *Arthritis Rheum* 2005; 52:378-381.
 43. Becker GJ, Waldburger M, Hughes GR and Pepys MB. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39:50-52.
 44. Suh CH, Jeong YS, Park HC, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:191-194.
 45. Zandman-Goddard G and Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:29-40.
 46. Roy S and Tan KT. Pyrexia and normal C-reactive protein (CRP) in patients with systemic lupus erythematosus: always consider the possibility of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus regardless of CRP levels. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:349-350.

PERFIL DE SEGURANÇA FETAL DOS PRINCIPAIS GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS

Sandra Falcão,* Ana Filipa Mourão,* J. Bravo Pimentão,* Jaime C. Branco*

Resumo

A elevada prevalência das doenças reumáticas inflamatórias em doentes com idade reprodutiva, em que a terapêutica farmacológica pode ser exigida, associa-se ao risco acrescido para a sua exposição durante a concepção, gravidez e amamentação.

O início da terapêutica deve ser ponderado após a avaliação do risco/benefício materno-fetal, sendo reservado para o controlo de manifestações graves da doença materna.

O presente artigo tem como objectivo apresentar uma revisão da literatura sobre o perfil de segurança fetal dos principais fármacos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias, salientar a importância da monitorização da gravidez nas doentes com patologia reumática inflamatória e incentivar a investigação numa área em que muito continua por conhecer.

Palavras-chave: Gravidez; Fármacos; Segurança Fetal; Doenças Reumáticas.

Abstract

The high prevalence of inflammatory rheumatic diseases in women of childbearing age increases the risk of exposure to antirheumatic agents during conception, pregnancy and breast feeding.

The decision for pharmacological treatment initiation/maintenance should be the result between the severity of maternal disease and the risk/benefits with treatment.

The aim of this paper was to review recent literature about drug fetal safety profile, strength the importance of monitoring the pregnancy in pa-

tients with inflammatory rheumatic diseases and stress the need for further research in this area.

Keywords: Pregnancy; Pharmacological Treatment; Fetal Safety; Rheumatic Diseases.

Introdução

As doenças reumáticas inflamatórias ocorrem frequentemente em mulheres na idade reprodutiva, o que as coloca em risco de exposição a fármacos anti-reumáticos no momento da concepção, bem como durante a gravidez. Idealmente a gravidez deve ser programada, a doente deverá ser esclarecida quanto às condições de uma gravidez de risco e à importância do acompanhamento regular em consulta durante a gestação. A cooperação entre o reumatologista e o obstetra é essencial para o controlo da actividade da doença materna e para garantir o normal desenvolvimento fetal. No pós-parto esta articulação deverá abranger o pediatra.

Discutimos em seguida o perfil de segurança fetal de cada um dos grupos farmacológicos mais utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. Faremos igualmente referência às recomendações actuais da sua utilização na amamentação. Os fármacos serão apresentados segundo o grau de segurança fetal.

Maior grau de segurança fetal

A determinação do perfil de segurança fetal em humanos, na maioria das vezes, surge da avaliação retrospectiva de mães expostas ocasionalmente ao fármaco durante a gestação ou em situações clínicas graves, materna ou fetal, em que o tratamento é exigido para controlo da doença.

Os glicocorticóides, anti-inflamatórios não este-

*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO), Hospital Egas Moniz (HEM)

róides, anti-TNF α e a sulfassalazina são considerados como os fármacos com menor risco de utilização durante a gravidez. Fármacos como a hidroxiclороquina, colchicina, ciclosporina A e azatioprina, apesar de serem classificados como pertencentes à categoria C e D pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Quadro I e II), serão incluídos neste grupo uma vez que nos vários anos de utilização a evidência não tem demonstrado aumento do risco fetal quando comparado com a população controlo.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides são frequentemente utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. As suas propriedades anti-inflamatórias e imu-

nossupressoras conferem-lhe especial importância no tratamento de base de doenças como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, as vasculites ou as miosites.¹

Relativamente ao perfil de segurança na gravidez são classificados como fármacos de categoria B pela FDA.²

Nas doses habitualmente utilizadas (5-10 mg/dia de prednisolona ou equivalente *per os*) são considerados fármacos seguros para a mãe e para o feto.³

A prednisolona é metabolizada por um enzima placentário, a β -11 desidrogenase, no seu metabolito inactivo, atingindo doses cerca de nove vezes inferiores no feto, comparativamente com as doses maternas. O mesmo não se verifica com outros

Quadro I. Categorias de segurança dos fármacos segundo a *Food and Drug Administration* (FDA)

Categoria FDA	Definição
A	Estudos controlados em grávidas demonstraram não haver risco para o feto
B	Dados em humanos não evidenciam risco (utilização em animais com evidência de risco para o feto) ou Estudos em humanos insuficientes, mas evidência em animais negativa
C	Dados em humanos insuficientes ou Estudos em animais positivos ou não conclusivos
D	Dados em humanos demonstram risco Benefícios podem justificar possíveis riscos
X	Estudos animais, humanos, investigacionais e <i>pós-marketing</i> demonstraram claramente risco para o feto, sem importante benefício para o paciente

www.fda.org

Quadro II. Resumo das características de segurança dos fármacos durante a gravidez e amamentação

Fármaco	Categoria FDA na gravidez	Amamentação
Glicocorticóides	B	Sim
AINEs	B $\ddagger$	Sim*
Colchicina	C	Não
Hidroxiclороquina	C	Sim
Metotrexato	X	Não
Leflunomida	X	Não
Sulfassalazina	B	Sim+
Azatioprina	D	Não
Ciclofosfamida	D	Não
Ciclosporina A	C	Não
Micofenolato mofetil	C	Não
Anti-TNF α	B	Não

$\ddagger$ suspender às 32 semanas gestação; * casos descritos de icterícia e kernicterus; + precaução
Adaptado www.fda.org e Temprano KK et al. Semin Arthritis and Rheum 2005; 35 (2): 112-21

fármacos desta classe, como a dexametasona e betametasona, em que as doses fetais e maternas são equivalentes.³ Assim, em situações clínicas em que é exigido o tratamento materno, a prednisolona deve ser o fármaco de escolha, sendo a dexametasona e a betametasona remetidas para os casos de necessidade de tratamento fetal.

O uso de glicocorticóides em doses altas, 1-2 mg/Kg/dia de prednisolona ou equivalente, durante o primeiro trimestre da gravidez, está associado a aumento do risco de fendas palatinas.⁴ Em doses mais baixas, 5 a 10 mg/dia, os efeitos adversos descritos não diferem da população em geral, para o grupo em causa,⁵ ou seja, associa-se a elevação da pressão arterial, retenção de sódio, edemas, diabetes gestacional, ruptura prematura da membrana amniótica e osteoporose. Na terapêutica crónica as medidas preventivas, como a suplementação de cálcio e vitamina D, não devem ser esquecidas.⁶

A concentração de prednisolona no leite materno é baixa pelo que é considerada segura a sua utilização durante a amamentação.^{2,3} Alguns Autores recomendam que doentes que estejam medicadas com doses superiores a 20 mg/dia, amamentem 4 horas após a toma da medicação.⁴

Anti-inflamatórios não esteróides

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são frequentemente utilizados na prática clínica diária pela sua eficácia anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

O seu efeito farmacológico é exercido pela inibição directa da ciclooxigenase. Na artrite reumatóide e na osteoartrose estes fármacos têm um efeito benéfico comprovado pelo alívio doloroso e pela diminuição da rigidez.⁸ A sua eficácia também foi comprovada noutras patologias reumáticas, como: febre reumática, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artropatia por deposição de cristais de monourato de sódio, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Reiter, artrite psoriásica e reumatismos periarticulares.

Os AINEs não selectivos são considerados fármacos de categoria B segundo a FDA, quando utilizados até às 32 semanas de gestação. A escassez de dados relativamente à utilização dos inibidores selectivos da Cox2 durante a gravidez remete-os para a categoria C.²

Os AINEs não selectivos não são teratogénicos, mas quando utilizados no final da gravidez podem estar associados a encerramento prematuro do

ductus arteriosus, hipertensão pulmonar fetal, aumento do risco de hemorragia fetal no período peri-parto, oligoamnios e inibição das contracções uterinas.⁴ Sempre que utilizados recomenda-se a sua suspensão 6-8 semanas antes do parto, idealmente às 32 semanas.⁸

A maioria dos AINEs estão aprovados na amamentação, mas podem estar associados a icterícia e *kernicterus*.^{2,8}

O uso de doses baixas de aspirina (80 mg/dia) não interfere com a agregação plaquetária fetal, função renal ou fluxo sanguíneo no *ductus arteriosus*.²

Sulfassalazina

A sulfassalazina é um fármaco modificador de doença aprovado pela FDA e recomendado pelo *American College of Rheumatology* no tratamento da artrite reumatóide e é eficaz na artrite psoriásica, nas espondiloartropatias e nas formas oligo e poliarticulares da artrite idiopática juvenil.⁹

A sulfassalazina é classificada pela FDA como fármaco de categoria B na gravidez.^{2,10} Na literatura não existe descrição de estudos controlados relativos à sua utilização na gravidez e amamentação. Contudo, estudos de reprodução em animais com doses seis vezes superiores à dose terapêutica, não evidenciaram anomalias fetais e, ao longo de mais de 30 anos de utilização em humanos, não foram descritos efeitos teratogénicos *major*.^{11,12} Mogadam e colaboradores foram responsáveis pela revisão retrospectiva de 186 grávidas com doença inflamatória intestinal tratadas com sulfassalazina durante a gestação, tendo concluído que a morbilidade e mortalidade fetal não diferiu da população controlo (mulheres com doença inflamatória intestinal não tratadas), bem como da população em geral.¹³

As concentrações deste fármaco no leite materno são muito reduzidas o que a torna um fármaco relativamente seguro durante a amamentação.²

Fármacos biológicos anti-factor de necrose tumoral α (anti-TNF α)

Os anti-TNF α são fármacos que foram desenvolvidos para bloquear componentes específicos da resposta inflamatória, identificados como essenciais no desencadear e na manutenção do processo patológico. No mercado estão disponíveis três agentes: o infliximab, etanercept e adalimumab. Estes fármacos foram aprovados para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondili-

te anquilosante, artrite idiopática juvenil, psoríase cutânea e doença inflamatória intestinal crónica. Contudo, a sua utilização noutras patologias, como a Granulomatose de Wegener, a doença de Still do adulto, a doença de Behçet, a esclerose sistémica, a síndrome de Sjögren, a sarcoidose, o pioderma gangrenoso, a dermatomiosite e a polimiosite, tem-se mostrado promissora.¹⁴

Os anti-TNF α são classificados como fármacos de categoria B pela FDA. Estudos conduzidos em animais com anticorpos análogos inibidores selectivos da actividade TNF animal não revelaram toxicidade embrionária, fetal ou efeitos teratogénicos. A insuficiência de estudos controlados, relativamente à utilização em humanos durante a gravidez, obriga a precaução na sua prescrição.¹⁵⁻¹⁷

Roux, Katz, Vasiliauskas e colaboradores foram alguns dos Autores responsáveis pela descrição de um importante número de doentes (99) que foram expostos, previamente e durante a gravidez, a terapêutica anti-TNF- α . A evidência não tem demonstrado toxicidade fetal, teratogenicidade ou aumento de perdas fetais.¹⁸⁻²⁰

Mahadevan e colaboradores publicaram recentemente os resultados da primeira revisão, retrospectiva multicêntrica, de 10 doentes com doença de Crohn tratadas intencionalmente com infliximab durante a gravidez. Nesta casuística não foram identificadas malformações congénitas, bem como aumento do risco de complicações obstétricas comparativamente com a população norte-americana em geral.²¹

A avaliação da semi-vida do infliximab em recém-nascidos de mães expostas a este fármaco durante a gravidez, poderá vir a ser utilizado no sentido de tentar identificar o melhor momento para a infusão terapêutica materna. A detecção de níveis de infliximab clinicamente significativos em recém-nascidos de mães expostas a este fármaco durante a gravidez e a não identificação no leite materno permitiu uma melhor compreensão relativamente à forma de transferência materno-fetal do infliximab.²⁰ O conhecimento da forma de transferência materno-fetal do fármaco, da sua metabolização e tempo de eliminação pelo recém-nascido e dos efeitos a médio e longo termo da exposição fetal poderá trazer novas pistas de forma a minimizar a transferência de fármaco para o feto e, assim, diminuir os seus potenciais efeitos deletérios no recém-nascido.

Apesar dos dados recentes não evidenciarem anomalias fetais a curto/médio prazo, as implica-

ções a longo prazo permanecem desconhecidas. Investigação adicional será necessária no sentido de identificar os potenciais efeitos a longo prazo da exposição fetal a estes agentes terapêuticos antes da sua utilização com segurança.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um fármaco frequentemente utilizado, tanto em adultos como em crianças, no tratamento da artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, artrite periférica em doentes com espondilite anquilosante ou psoríase, osteoartrite erosiva e na artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.⁹

A hidroxicloroquina atravessa a placenta. Contudo, nos vários anos de utilização, nas doses recomendadas no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias (6,5 mg/Kg/dia), não foram descritos efeitos adversos fetais atribuíveis à sua exposição.^{11,22} A FDA classifica-o como pertencente à categoria C.²

Nas doentes com lúpus eritematoso sistémico a interrupção deste fármaco está associada a exacerbações da doença no período peri-parto, pelo que o risco da sua interrupção é comparativamente maior do que os hipotéticos riscos para o feto.²³⁻²⁵ A grávida deve ser esclarecida dos benefícios da sua utilização, bem como encorajada a mantê-la durante a gravidez.

Na literatura encontram-se descritos mais de 250 filhos de mães expostas, durante a gravidez, a este fármaco não se tendo detectado alterações oftalmológicas, auditivas ou do desenvolvimento no período pós-parto atribuíveis à sua exposição.²⁶⁻²⁸

Os dados disponíveis relativamente à sua utilização durante a amamentação são mais escassos. Motta e colaboradores publicaram recentemente os resultados de um estudo prospectivo observacional que envolveu 40 filhos de mães expostas à hidroxicloroquina durante a gravidez. Não foram detectadas malformações congénitas, infecções neonatais, alterações visuais ou do desenvolvimento, incluindo no grupo de filhos amamentados (13 dos 40). A hidroxicloroquina é considerada um fármaco seguro durante a amamentação.²⁹

Colchicina

A colchicina é eficaz na prevenção das crises agudas e da amiloidose em doentes com febre mediterrânica familiar e no tratamento de outras patologias como a doença de Behçet, sarcoidose, tendinite calcificante, artropatia por deposição de cris-

tais de monourato de sódio e pirofosfato de cálcio, vasculite necrotizante cutânea e síndrome de Sweet.⁷

A colchicina atravessa a barreira placentária, é teratogénica em animais e está associada a maiores índices de infertilidade feminina e masculina.^{30,31} Apesar de ser um inibidor das mitoses, a evidência tem demonstrado que a sua utilização, durante a concepção e gravidez, não se encontra associada a um aumento do risco de anomalias fetais, sendo considerado um fármaco relativamente seguro durante a gravidez.³² Contudo, a escassez de estudos nesta área faz com que algumas autoridades continuem a recomendar a realização de amniocentese de rotina, para determinação de cariótipo fetal, em mulheres expostas a este fármaco durante a gravidez.³³

A excreção de colchicina no leite materno desaconselha a sua utilização durante a amamentação.

Ciclosporina A

A ciclosporina A demonstrou eficácia no tratamento da artrite reumatóide, no controlo das lesões cutâneas e articulares psoriásicas, no tratamento do lúpus eritematoso sistémico e de outras doenças reumáticas inflamatórias, como na doença de Behçet, nas vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e na síndrome de activação macrofágica associada à artrite idiopática juvenil.³⁵

Os vários anos de experiência com a utilização deste fármaco em doentes transplantadas, têm demonstrado vários casos de gravidezes bem sucedidas, apesar de descrições na literatura sobre o risco teórico de falência renal fetal secundária ao atraso de crescimento intra-uterino ou a nefrotoxicidade directa.^{36,37}

A FDA classifica este fármaco como pertencente à categoria C. Os estudos em animais, com doses 2 a 5 vezes a utilizada em humanos, evidenciaram efeito tóxico embrionário e fetal. Contudo, apesar da escassez de estudos controlados a longo tempo, não foram descritos efeitos deletérios fetais significativos em 119 filhos de mães expostas à ciclosporina A durante a gestação.³⁸

A ponderação da utilização deste imunossupressor, bem como de outros anteriormente descritos, deve passar pela avaliação criteriosa da gravidade da situação clínica, da necessidade da imunossupressão e da razão risco/benefício com a sua utilização.³⁹

A excreção de ciclosporina A no leite materno

contra-indica a sua utilização durante a amamentação.³⁸

Azatioprina

A azatioprina é um agente imunossupressor utilizado na prevenção da rejeição de transplantes, no tratamento de neoplasias e de várias doenças reumáticas inflamatórias, como o lúpus eritematoso sistémico, a doença de Behçet, as miosites, as vasculites e a artrite reumatóide.³⁵

A azatioprina é considerada um fármaco de categoria D pela FDA.⁴⁰ Estudos em modelos animais revelaram risco teratogénico. Contudo, até à data não existem dados clínicos que suportem os mesmos efeitos em humanos. Atraso de crescimento intra-uterino, neutropenia e linfopenia neonatal, hipogamaglobulinemia e infecções a citomegalovírus e a gram negativos, foram alguns dos efeitos descritos no período neonatal de filhos de mães expostas à azatioprina durante a gravidez. No sentido de reduzir alguns dos efeitos descritos, em situações em que a imunossupressão é exigida para controlo de doença materna grave, alguns autores recomendam a diminuição da dose após as 32 semanas de gestação.²

Langagergaard e colaboradores, no sentido de contribuir para o melhor esclarecimento dos efeitos fetais da exposição da azatioprina durante o período gestacional, foram responsáveis pelo estudo de coorte que envolveu 76 gravidezes em 69 mulheres dinamarquesas. Os Autores concluíram que os efeitos adversos fetais registados (parto pré-termo, baixo peso à nascença e anomalias congénitas) não foram estatisticamente significativos quando ajustados para a doença materna de base.⁴¹

Algumas das razões apontadas para a relativa segurança na utilização da azatioprina durante a gravidez relacionam-se com a barreira placentária para este fármaco e seus metabolitos e à ausência do enzima inosinato pirofosforilase no fígado fetal necessário para a conversão nos seus metabolitos activos.^{2,42}

A excreção, embora que em doses baixas, no leite materno desaconselha a sua utilização durante a amamentação.⁴⁰

Menor grau de segurança fetal

Neste grupo serão incluídos os fármacos em que a evidência tem demonstrado menor perfil de segu-

rança fetal e/ou que são classificados pela FDA como tal.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é o fármaco de escolha para a maioria dos doentes com vasculite sistémica necrotizante ou síndrome de Goodpasture, para doentes com lúpus eritematoso sistémico e para alguns doentes com doença do interstício pulmonar ou doença inflamatória do olho associada a doença reumática inflamatória.³⁵

Relativamente à sua utilização durante a gravidez a FDA classifica-a como pertencente à categoria D.⁴³

Este fármaco interfere com a ovulogénese e a espermatogénese, podendo estar associado a infertilidade em ambos os sexos. Esta parece estar relacionada com a dose, duração da exposição ao fármaco e função das gónadas na altura do tratamento. Nalguns casos pode ser irreversível.²

Apesar de ser classificado pela FDA como pertencente à mesma categoria que a azatioprina, a evidência tem demonstrado que a exposição a este fármaco durante o período gestacional, para controlo de doença materna grave, afecta de forma significativa a sobrevivência fetal, tendo sido descritos vários casos de perdas fetais e malformações, como por exemplo defeitos cranio-faciais, hipoplasia dos membros e oligodactilia.⁴⁴

A excreção da ciclofosfamida no leite materno e os seus potenciais efeitos adversos (risco aumentado de infecções e neoplasias) contra-indica a sua utilização durante a amamentação.⁴³

Metotrexato

O metotrexato é um fármaco de extrema importância na abordagem terapêutica contemporânea das doenças reumáticas. É considerado o fármaco modificador de doença de primeira linha no tratamento da artrite reumatóide, bem como de outras doenças reumáticas inflamatórias.⁴⁵

O metotrexato está contra-indicado na gravidez e na amamentação.⁴⁶ Várias malformações foram descritas em fetos de mães expostas ao metotrexato durante a gravidez. Os defeitos do tubo neural, como a anencefalia, meningo mielopatia e a hidrocefalia, são alguns destes exemplos.⁴

As directrizes internacionais recomendam o uso de contracepção aquando da sua utilização e a descontinuação do fármaco 4 meses antes da concepção, bem como a manutenção de suplementos de ácido fólico antes e durante a gravidez.²

Leflunomida

A leflunomida é um fármaco modificador de doença aprovado para o tratamento da artrite reumatóide.⁴⁵ Estudos não controlados demonstraram a sua eficácia no lúpus eritematoso sistémico, na psoríase e na artrite psoriásica.^{47,48}

A eliminação sistémica da leflunomida é muito longa podendo atingir os 18 meses. A FDA classifica-o como pertencente à categoria X.⁴⁹

As recomendações actuais contra-indicam a sua utilização em grávidas e em mulheres na idade fértil que não estejam sob contracepção eficaz. Previamente ao início da terapêutica deve ser realizado um teste de gravidez e a contracepção deve ser mantida durante a terapêutica.²

A gravidez deverá ser sempre programada. Após interrupção do fármaco o doente deve fazer colestiramina (8 gramas três vezes por dia), durante 11 dias. A concepção poderá ocorrer após dois doseamentos seriados, com 14 dias de intervalo, inferiores a 0,02mg/l e, idealmente, após três ciclos menstruais. A leflunomida está igualmente contra-indicada na amamentação.⁴⁹

Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil foi inicialmente utilizado na protecção contra a rejeição aguda de transplantes. Mais recentemente, a sua utilização foi alargada, com sucesso, ao tratamento da miastenia *gravis*, penfigo *vulgaris* e bulhoso, epidermólise bulhosa adquirida, psoríase, miopatias inflamatórias, vasculites e lúpus eritematoso sistémico.⁵¹⁻⁵⁵ No tratamento do lúpus eritematoso sistémico a maior experiência de utilização restringe-se aos casos de glomerulonefrite proliferativa focal e difusa (classe III e IV da World Health Organization), uma vez que a maioria dos ensaios clínicos controlados, que comprovaram a sua eficácia, foram efectuados neste grupo de doentes.^{56,57} Estudos não controlados têm demonstrado resultados favoráveis no tratamento de lesões cutâneas refractárias e hematológicas graves em doentes com lúpus eritematoso sistémico.⁵⁸

A exposição ao micofenolato mofetil durante a gestação foi associada a perdas fetais, malformações cranio-faciais, como agenesia do corpo caloso e dismorfias faciais, malformações dos membros e do ouvido e manifestações hematológicas graves.⁵⁹⁻⁶¹

Actualmente, apesar de ser classificado pela FDA como fármaco da categoria C, não existe evidência de utilização segura na gravidez e ama-

mentação.³⁹ As recomendações internacionais aconselham o uso de contracepção até pelo menos 6 semanas após a suspensão deste fármaco.⁶²

Anakinra

O anakinra é um inibidor da actividade da IL-1 e tem sido utilizado com sucesso no tratamento da artrite reumatóide.¹⁴

Os estudos sobre a segurança da utilização na gravidez efectuados em animais (ratos e coelhos) não demonstraram qualquer toxicidade fetal. Contudo, não existem dados controlados em humanos. A escassez de evidência de utilização segura obriga a prescrição criteriosa somente em situações clínicas graves em que a imunossupressão é exigida.^{2,14}

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, utilizado no tratamento de linfomas indolentes refractários à terapêutica ou de linfomas recidivantes e no tratamento da artrite reumatóide refractária aos anti-TNF α .⁶³ No linfoma não-Hodgkin a sua indicação é alargada ao tratamento inicial, bem como ao de manutenção.⁶⁴ O rituximab tem sido utilizado com sucesso no tratamento de outras situações não neoplásicas. A anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia idiopática, miastenia *gravis*, polineuropatias e lúpus eritematoso sistémico, são alguns dos exemplos.^{65,66}

Na literatura estão descritos casos de linfopenia transitória neonatal em filhos de mães expostas ao rituximab durante a gravidez.⁶⁷ A escassez de casos descritos, sobre a experiência de utilização e o desconhecimento dos potenciais efeitos adversos remetem-no para o grupo de fármacos a evitar durante a gravidez e amamentação.

Conclusões

O início ou manutenção da terapêutica anti-reumática durante a gravidez e amamentação deve resultar da ponderação do binómio risco-benefício materno-fetal. A doença de base e as suas manifestações surgem como o factor determinante para o início de terapêutica, no sentido de controlar a actividade da doença materna e assegurar o bom termo da gravidez. Durante o primeiro trimestre de gestação devem ser evitadas as altas doses de corticóides e os AINEs, quando utilizados, devem ser

suspensos às 32 semanas. Entre os agentes modificadores de doença reumática a sulfassalazina, hidroxiquina, colchicina, azatioprina e ciclosporina A surgem como os fármacos com maior perfil de segurança. A suspensão prévia de medicamentos como o metotrexato, leflunomida e mofetil, é aconselhada antes da concepção. Até à data não existem dados suficientes que suportem a utilização com segurança de todas as terapêuticas biológicas. Investigação subsequente deve ser desenvolvida no sentido de avaliar o perfil de segurança dos vários grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias de forma a diminuir a morbilidade e mortalidade materno-fetal.

Correspondência para

Sandra Falcão – Serviço de Reumatologia
Rua da Junqueira nº 126
Hospital Egas Moniz
1349-019 Lisboa
Tlm: 914269750
E-mail: sfalcao76@gmail.com

Referências

1. Moreland LW, O'Dell Jr. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2553-2563.
2. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis and Rheum* 2005; 35: 112-121.
3. Jacobs J and Biljsma J. Glucocorticoid Therapy. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 859-876.
4. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 746-750.
5. Danesi R., Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 2004; 36: 705-707.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
7. Leslie J. Crofford. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 839-858.
8. Hyman Tannenbaum, Claire Bombardier, Paul Davis, Anthony S. Russell. Third Canadian Consensus Group. An Evidence-based approach to prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheum* 2006; 33: 140-157.
9. Gordon D, Klinkhoff A. Second Line Agents. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 877-899.
10. <http://www.fda.gov/cder/ogd/rld/07073s110.pdf>, acedido a 24.05.2007

11. Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, Brouwers JR, de Jing-van den Berg LT. Diseases-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf* 2006; 29: 845-863.
12. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1406-1413.
13. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76.
14. Tutuncu Z and Kavanaugh A. Anticytokine Therapies. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 940-950.
15. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/1999/enbrelpre.htm>, acedido a 20.05.2007
16. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/inflcan1109916.pdf>, acedido a 20.05.2007
17. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/adalabb123102LB.htm>, acedido a 20.05.2007
18. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology* advance access published December 7, 2006; 1 of 4
19. Katz JA, Antoni C, Keenan F, Smith D, Jacobs S, Lichtenstein G. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392
20. Vasiliauskas EA, Church J, Silverman N, Barry M, Targan S, Dubinsky M. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-1258
21. Mahadevan U, Kane S, Sandborn W, Cohen R, Hanson K, Terdiman J, Binion D. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738
22. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 685-694
23. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715-1718
24. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis and Rheum* 2006; 54: 3640-3647
25. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies. *Rer Med Interne* 2005; 26: 467-469
26. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; 47: 3207-3211
27. Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358 (9284): 813-814
28. Costedoat-Chalumeau, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rer* 2005; 4: 111-115
29. Motta M, Tincani A, Faden D et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-89
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916-919
31. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 549-552
32. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627
33. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicines treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1513-1516
34. <http://www.fda.gov/cder/foi/arda/pre96/84321.pdf>, acedido a 20.05.2007
35. Stein M. Immunoregulatory Drugs. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 920-939
36. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004; 36 (suppl 2): 208S-210S
37. Armenti VT, Radomshi JS, Moritz MJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1997; 101-112
38. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/505735027.pdf>, acedido a 20.05.2007
39. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson P et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1138-1143
40. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005016324s030.pdf>, acedido a 20.05.2007
41. Langagergaard V, Pedersen V, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73-81
42. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1390-1392
43. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/oncto->

- olds/labels.cfm, acedido a 25.05.2007
44. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14 : 593-597
 45. O'Dell J. Methotrexate, Leflunomide, and Combination Therapies. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 900-919
 46. Petri M. Immunossuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36 : 51-56
 47. Taurog J. The spondyloarthritides. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw Hill, 2006: 139-155
 48. Hahn B. Systemic Lupus Erythematosus. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw Hill, 2006: 69-83
 49. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/Arava.HTM>, acedido a 22.05.2007
 50. Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. *Lupus*. 2005; 14: s46-s49
 51. Vermersch P. Mycophenolate mofetil and neurological diseases. *Lupus*. 2005; 14: s42-s45
 52. Zierhut M. MMF and eye disease. *Lupus* 2005; 14: s50-s54
 53. Karim MY and Abbs IC. Mycophenolate mofetil in nonlupus glomerulonephropathy. *Lupus* 2005; 14: s39-s41
 54. D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil in systemic vasculitis. *Lupus* 2005; 14: s55-s57
 55. Hartmann M and Enk A. Mycophenolate mofetil and skin diseases. *Lupus* 14: s58-s63
 56. Ginzler EM and Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 59-64
 57. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14: 33-38
 58. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005; 14: 9-11
 59. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert E. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1091-1094
 60. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AE, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2006; 82 : 1698-1702
 61. Tjeertes IE, Bastiaans DE, van Ganzewinkel CJ, Zegers SH. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007; 27: 62-64
 62. Ioannou and Isemberg. Current concepts for the management of SLE in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J* 2002; 79: 599-606
 63. Grillo-Lopez AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 2): 105-112
 64. Pettengell R, Linch D, haemato-Oncology Task Force of the British Committee for standards in Haematology. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 121: 44-48
 65. Keystone E, Strand V. Emerging Therapies in Rheumatoid Arthritis. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 951-960
 66. Panayi GS, Hainsworth JD, Looney RJ, Keystone EC. Panel discussion on B cells and rituximab: mechanistic aspects, efficacy and safety in rheumatoid arthritis and non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 suppl 2: ii18-ii20
 67. Friedrichs B, Tiemann M, Salvender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91: 1426-1427

XIV Congresso Português de Reumatologia

Vilamoura, 02-06 de Abril de 2008

Data limite para envio de resumos: 15 de Janeiro de 2008

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DO JOELHO NA ARTRITE REUMATÓIDE

Fernando Judas,* Portela da Costa,** Luís Teixeira,*** Maria João Saavedra****

Resumo

Na última década assistiu-se a uma modificação assinalável dos tipos de procedimentos cirúrgicos mais recomendados para o tratamento do joelho reumatóide, devido tanto aos avanços alcançados na área da terapêutica medicamentosa, quanto a uma melhoria significativa da qualidade da intervenção médica desenvolvida pelos reumatologistas.

A sinovectomia articular e, particularmente, a artroplastia total representam os procedimentos mais usados no tratamento cirúrgico do joelho reumatóide.

Nas artrites de estágio radiológico Larsen I e II – a sinovectomia por via artroscópica, seguida por uma sinoviórtese radioisotópica, pode constituir uma solução eficaz. O candidato ideal deve apresentar-se num estágio inicial da doença, sem deformidades ou instabilidades articulares, com boas amplitudes dos movimentos articulares e, ainda, com a cartilagem articular preservada.

A artroplastia total do joelho constitui a única intervenção possível para o tratamento dos casos em que a destruição osteocartilagínea se apresenta em grau avançado, mesmo em doentes jovens – estágio radiológico Larsen IV e V. Apesar da artroplastia total do joelho representar uma intervenção de elevado sucesso clínico, os excelentes/bons resultados alcançados, a curto e médio prazo, não resistem à prova do tempo. À semelhança do que acontece com todas as outras artroplastias de substituição articular, as partículas provenientes do desgaste dos biomateriais incluídos na sua composição são causa de reacções de intolerância biológica, que podem conduzir à falência da prótese e à necessidade da sua substituição. Uma substituição protética levanta questões de ordem técnica rela-

cionadas com a reconstrução de perdas de substância óssea, onde os aloenxertos ósseos criopreservados podem estar indicados.

Palavras-chave: Joelho; Artrite Reumatóide; Cirurgia; Sinovectomia; Artroplastia Total.

Abstract

In the last decade, considerable modifications in the surgical procedures recommended for the treatment of rheumatoid knee have been observed. This was due to all the medical developments achieved in pharmacology and therapeutic as well as a significant quality improvement of the rheumatologist's intervention.

The synovectomy and, namely, the total knee arthroplasty represent the most commonly procedures used in the surgical treatment of the rheumatoid knee.

An arthroscopic followed by a radionuclide synovectomy can be an appropriate treatment in a knee with an inflammatory arthritis (Larsen radiograph grade I/II). The ideal patient for synovectomy must present an early disease, absence of deformity or instability, good range of motion and preserved articular cartilage.

On the other hand, a total knee arthroplasty represents the only possible operation to treat a rheumatoid knee with a severe bone and cartilage damage (Larsen radiograph grade IV/V), including younger patients.

Total knee arthroplasty is, actually, a successful operation providing pain relief and the restoration of the function. Nevertheless, the excellent/good short and medium-term results achieved, do not resist over time.

Similarly to what happens with every other arthroplasty joint replacements, the particles that come from the wear of the biomaterials included in its composition are the cause of biological intolerance reactions, which can lead to the need of a

*Chefe de Serviço de Ortopedia dos HUC

**Assistente Hospitalar do Serviço de Ortopedia dos HUC

***Assistente Hospitalar de Ortopedia dos HUC

****Interna do Internato Complementar de Reumatologia dos HUC

new implant. The replacement prosthesis raises technical issues related to the reconstruction of bone mass losses, where the cryopreserved bone allografts can be recommended.

Keywords: Knee; Rheumatoid Arthritis; Surgery; Synovectomy; Total Knee Arthroplasty.

Introdução

O envolvimento do joelho na AR, como manifestação inicial, é pouco comum. Contudo, 90% dos doentes acabam por apresentar uma artrite do joelho, unilateral em 30% a 35% dos casos.¹

A sinovite articular determina as destruições cartilágnea, óssea e ligamentar que, por sua vez, são agravadas pelas solicitações mecânicas durante a marcha, conduzindo, no seu conjunto, a um desalinhamento da articulação. Numa fase mais tardia, surgem as deformações fixas, por retracção das partes moles peri-articulares e eventualmente do *pivot* central, em valgo ou em varo, esta pouco frequente, e também as deformações em flexo, em rotação externa e, ainda, a retracção e sub-luxação do aparelho extensor.²

Assim que as medidas farmacológicas e a fisioterapia se manifestarem insuficientes para controlar o processo reumatóide, torna-se necessário recorrer à cirurgia. Quando indicada, a cirurgia constitui apenas uma das etapas do tratamento global do doente e deve ser efectuada em tempo útil, de forma a oferecer o melhor resultado.

O escopo primordial da cirurgia das doenças reumáticas reside não tanto na perfeição da execução técnica do acto operatório, condição a alcançar em toda a actividade cirúrgica, seja ela qual for, mas sobretudo no estabelecimento de um plano de tratamento que contemple a determinação das prioridades cirúrgicas.

De uma forma geral, procura-se com a cirurgia, e numa ordem de prioridades decrescentes, aliviar/suprimir a dor, melhorar a função, prevenir as destruições osteoarticulares, corrigir as deformidades e melhorar a estética. O objectivo central a alcançar deve ser funcional. É a função global que é necessário preservar ou restabelecer, sendo certo que os bons resultados analíticos obtidos articulação por articulação nem sempre reflectem uma verdadeira melhoria funcional.

No que concerne ao membro inferior, um doente que apresenta uma incapacidade funcional do-

lorosa originada por uma artrite de um ou dos dois joelhos, não levanta dificuldades na planificação da cirurgia, à semelhança do que acontece com a gonartrose. Porém, nas situações clínicas com envolvimento poliarticular, as mais frequentes, requerem um estudo clínico mais cuidadoso, de forma a determinar qual a articulação que deve ser operada em primeiro lugar. Para isso, pode ser necessária uma intervenção da equipa médico-cirúrgica que trata o doente, particularmente do reumatologista e do fisiatra.

A ordem das intervenções cirúrgicas mais recomendadas poderá ser a seguinte: em primeiro lugar, cirurgia do pé e do tornozelo, excepto se houver necessidade de corrigir um desvio axial do joelho; depois, a cirurgia da anca e, por último, a cirurgia do joelho.^{3,4,5} Todavia, a prática clínica ensina que cada doente constitui um caso particular, havendo necessidade de valorizar as interrelações biomecânicas das articulações e a fisiopatologia das deformidades, os imperativos de técnica cirúrgica e também a reabilitação pós-operatória. Neste contexto, o estudo das lesões do membro superior assume a maior importância, de forma a permitir uma recuperação funcional eficaz. Acresce, ainda, salientar que deve intervir-se em mais de uma articulação no mesmo tempo operatório, sempre que tal for possível, com a intenção de minimizar o sofrimento do doente e rentabilizar ao máximo os períodos de hospitalização.

Neste trabalho, pretende-se descrever os procedimentos cirúrgicos mais recomendados para o tratamento do joelho reumatóide, levando em conta os avanços terapêuticos mais recentes e também o resultado da nossa experiência clínica.

Procedimentos cirúrgicos

A sinovectomia articular e as artroplastias representam, actualmente, e num lugar de destaque, os procedimentos cirúrgicos mais usados no tratamento do joelho reumatóide. Com efeito, na última década assistiu-se a uma modificação assinalável em relação aos procedimentos cirúrgicos para o tratamento das doenças reumáticas. Assim, a cirurgia dos quistos poplíteos, denominados também por quistos de De Baker, a capsulotomia posterior do joelho, indicada na correcção de um flexo, o realinhamento da patela, a patelektomia e a osteotomia supracondiliana do fémur, para correcção de um flexo do joelho, encontram cada vez

menos indicações.

De forma semelhante, o princípio da osteotomia correctiva tibial no joelho varo e da osteotomia femoral no joelho valgo, torna-se contestável, uma vez que provocam a solicitação em carga de um compartimento que apresenta já alterações ou que poderá vir a apresentar no decurso da evolução da AR. Todavia, podem estar indicadas osteotomias femorais ou tibiais correctivas, em casos seleccionados, como é exemplo uma consolidação óssea viciosa justa-articular, na qual uma osteotomia correctiva pode ser necessária antes da implantação de uma prótese total do joelho.

Por outro lado, a indicação de uma artrodese do joelho é excepcional, a não ser no caso de uma artrite com uma anquilose quase completa, onde se torna difícil implantar uma prótese de substituição articular. A artrodese está, actualmente, quase reservada para o tratamento das infecções incontroláveis que ocorrem em artroplastias do joelho.

Na nossa maneira de ver, a modificação profunda dos procedimentos cirúrgicos mais recomendados para o tratamento do joelho reumatóide deveu-se, em grande parte, tanto aos avanços alcançados na área da terapêutica medicamentosa, com o intuito de conseguir a remissão da doença, quanto a uma melhoria significativa da assistência médica desenvolvida pelos reumatologistas e fisiatras.

Para além disso, o aperfeiçoamento das próteses totais do joelho modificou completamente o prognóstico funcional das doenças reumáticas, restituindo ao doente o que ele mais deseja: o alívio/supressão da dor e uma independência locomotora de boa qualidade. Podemos dizer que a artroplastia do joelho constitui, actualmente, o procedimento mais usado no tratamento cirúrgico do joelho reumatóide.

Com efeito, levando em conta a casuística operatória da Unidade de Cirurgia Reumatológica dos HUC,⁶ referente ao período compreendido entre Novembro de 2002 e Junho de 2005, num total de 702 intervenções efectuados em doentes com artrite reumatóide, 109 dessas operações foram realizadas a nível do joelho (15,5%), onde se incluem 35 sinovectomias articulares e 52 próteses totais do joelho (Quadro I). Ainda assim, nesse mesmo período de tempo verificou-se que foi a nível das articulações do punho e dos dedos que se situaram as principais indicações operatórias, num valor igual a 255, o que corresponde a 36,3% do número total de intervenções cirúrgicas.

Quadro I. Intervenções cirúrgicas realizadas a nível do joelho, nos HUC, entre Novembro de 2002 e Junho de 2005

Sinovectomia	35
Prótese total	52
Correcção de flexo	2
Revisão de prótese	6
Outras (biopsias, quistos, tenotomias)	14
Total	109

Este dado estatístico encontra justificação na expressão clínica da artrite reumatóide, que apresenta uma predilecção pelas pequenas articulações da mão e do punho que, por sua vez, são constituídos por um número elevado de articulações e tendões.

Artroplastia total do joelho

Os progressos verificados, nos últimos anos, na evolução da artroplastia total do joelho, contribuíram consideravelmente para a melhoria dos resultados funcionais e exerceram uma influência significativa nas indicações operatórias, à semelhança com o que se passou com a artroplastia da anca. Com efeito, os modelos actualmente disponíveis apresentam um desenho muito próximo da anatomia normal do joelho, permitindo alcançar um bom resultado clínico com uma baixa frequência de complicações (Figura 1a). Para isso, é determinante a qualidade da técnica cirúrgica, por forma a conseguir-se um realinhamento do membro inferior, com um ângulo tibiofemoral em valgo anatómico, um balanço ligamentar e uma interlinha articular correctos, bem como uma patela centrada na componente femoral.^{7,8,9,10}

Nos casos em que o joelho apresenta uma deformidade considerável, com um flexo superior a 60°-70°, associada muitas vezes a perdas de substância óssea, num osso osteoporótico, está indicado utilizar uma prótese de charneira ou similar.¹¹ Na grande maioria das situações, a discussão centra-se actualmente na conservação ou não do ligamento cruzado posterior nas próteses semiconstritivas, bem como no revestimento ou não revestimento da patela.

Tanto as próteses que conservam o ligamento cruzado posterior, quanto as próteses que o sacri-

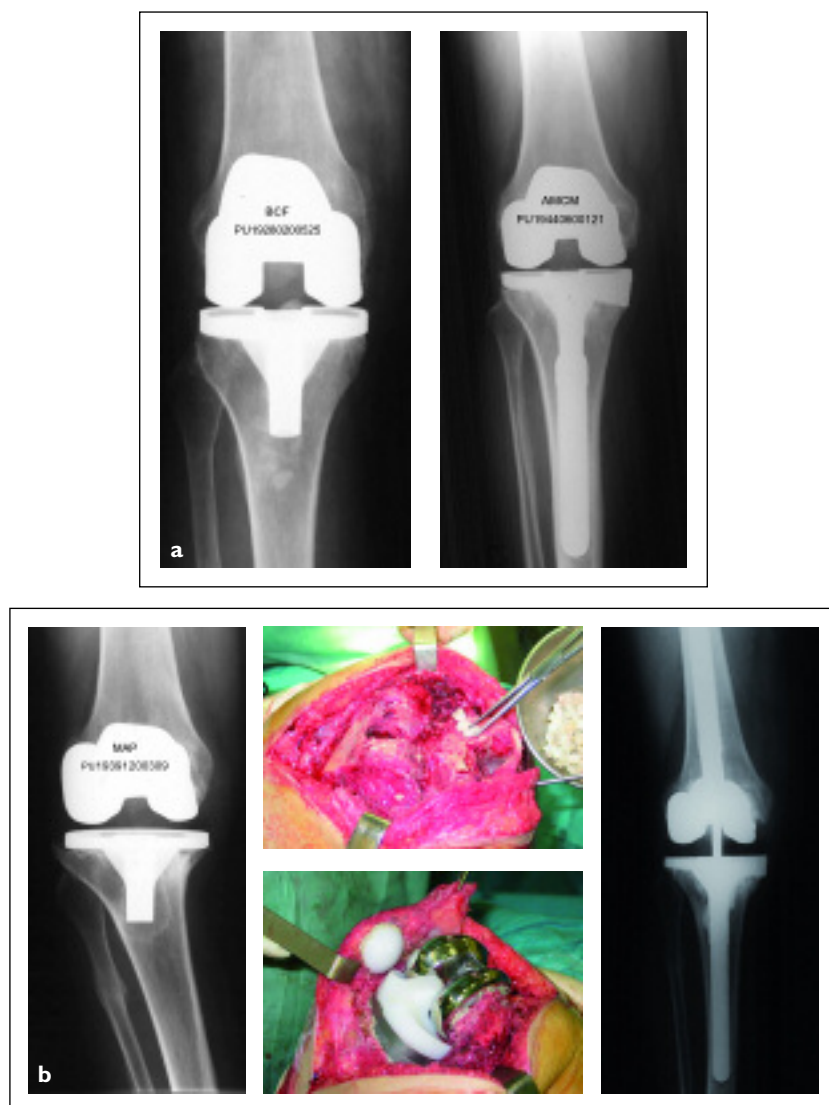


Figura 1. Cirurgia de substituição articular: a) próteses totais primárias do joelho, cimentadas, com sacrifício do ligamento cruzado anterior. b) descolamento asséptico de prótese total cimentada do joelho. Implantação de uma nova prótese de revisão cimentada. Reconstrução das lises ósseas associadas, com aloenxerto esponjoso granulado criopreservado.

ficam, demonstraram excelentes resultados clínicos, melhores do que os obtidos no tratamento da gonartrose e, ainda, idênticos ou mesmo superiores aos das artroplastias totais da anca.¹²⁻¹⁵ No que concerne ao revestimento protético da patela, somos de parecer que esta deve ser revestida sempre que o seu estado estrutural o permita.

Todavia, os excelentes resultados alcançados a curto e médio prazo com as artroplastias totais do joelho não resistem à prova do tempo. Com efeito, à semelhança do que acontece com todas as outras artroplastias de substituição articular aplica-

das em cirurgia ortopédica, o desgaste tribológico dos biomateriais incluídos na sua composição conduz à formação de partículas, as quais estão na origem de reacções de intolerância biológica – nomeadamente as partículas do polietileno – que, por sua vez, conduzem à formação de lises ósseas periprotéticas, comprometendo desta forma a estabilidade mecânica da prótese.

A longo prazo, assiste-se a uma falência mecânica da artroplastia, com desprendimento dos implantes do suporte ósseo, tornando-se necessário a implantação de uma nova prótese. Uma recol-

cação artroplástica do joelho levanta aspectos particulares de técnica cirúrgica, de forma a criar uma situação similar à da artroplastia primária. Para isso, torna-se necessário reconstruir as perdas de substância óssea e, ao mesmo tempo, conseguir uma fixação estável dos novos implantes protéticos. Para a reconstrução das lises ósseas associadas ao descolamento asséptico dos diversos tipos de próteses de substituição articular, têm sido aplicados também diversos tipos de enxertos ósseos e biomateriais de substituição óssea, sintéticos ou de origem animal.¹⁶⁻¹⁸ Neste contexto, a aplicação de enxertos ósseos de origem humana é uma prática corrente no nosso Serviço, onde se dispõe de um Banco de Tecidos (Figura 1b).

O Banco de Tecidos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) iniciou a sua actividade em 1982 e, até ao final do ano de 2006, disponibilizou 4.988 tecidos de origem humana (aloenxertos) para a cirurgia reconstrutiva do aparelho locomotor, neurocirurgia e cirurgia maxilo-facial. Os aloenxertos são colhidos em dadores humanos vivos (cabeças femorais excisadas durante a implantação de artroplastias da anca), em morte cerebral (colheitas multi-órgãos) e em paragem circulatória. O Banco de Tecidos dos HUC dispõe, actualmente, de enxertos ósseos, osteocartilagíneos e tendinosos criopreservados (de todos os tipos, dimensões e formas), de fascia lata criopreservada, de enxertos corticais descalcificados e prepara, conjuntamente com a Unidade de Terapia Celular dos HUC, concentrados plaquetários autógenos.

Assim sendo, uma vez que dispomos de um Banco de Tecidos, é da maior importância conservar os tecidos ósseos excisados durante a implantação de uma artroplastia primária, particularmente nos doentes com AR, uma vez que estes podem vir a ser aplicados mais tarde na reconstrução cirúrgica de perdas de substância óssea, se houver necessidade de aplicar um novo implante, com as vantagens reconhecidas no que concerne à segurança microbiológica. Caso contrário, o recurso a aloenxertos ósseos e/ou a biomateriais de origem sintética ou animal constitui uma outra solução.

Sinovectomia articular

Importa assinalar que as potencialidades demonstradas pelas artroplastias totais do joelho não secundarizaram a sinovectomia articular. A sinovectomia representa uma modalidade terapêutica

efectiva no tratamento da artrite do joelho, refractária à aspiração/lavagem artroscópica ou à sinoviórtese radioisotópica e química.^{19,20}

As expectativas que se criaram com a sinovectomia, particularmente com a sua aplicação às grandes articulações, como o joelho, e a consequente eliminação de grandes áreas de um tecido imunocompetente, centraram-se durante muito tempo para além da salvação da articulação operada. Acreditava-se que, inclusivamente, se poderia obter um efeito directo do tipo sistémico, uma vez que revelava a normalização de diversos parâmetros inflamatórios. No entanto, o aumento do número de recidivas à medida que o tempo ia decorrendo, constituiu um motivo de debate. No final, as expectativas mais optimistas desvaneceram-se com as investigações controladas pelo «British Council of Rheumatism» e pela «American Arthritis Foundation» que contestaram a utilidade clínica e radiológica da sinovectomia.^{21,22}

Sem aprofundar outros estudos controlados que demonstraram o contrário e com argumentos de peso, a sinovectomia do joelho, sobretudo por via artroscópica, continua a ser praticada com frequência nos países germânicos e escandinavos, nos estádios precoces Larsen I e II, com provas dadas sobre o alívio/supressão da dor e a melhoria da função, apesar de não influenciar o processo evolutivo da destruição articular.^{2,23-25} Não obstante esta realidade, como não é a imagem radiológica que se opera mas sim o doente que sofre, deve considerar-se a sinovectomia como uma intervenção de elevada eficácia clínica.

Com efeito, nas artrites que não respondem de forma satisfatória às modalidades terapêuticas médicas, a sinovectomia por via artroscópica (Figura 2a) pode oferecer um resultado eficaz e por um período razoável de tempo, 8-10 anos em algumas séries.^{20,26} No sentido de completar a destruição do tecido sinovial patológico, à semelhança do que acontece com o ombro, a sinovectomia artroscópica deve ser seguida por uma sinoviórtese radioisotópica, seis semanas mais tarde, uma vez que, então, o resultado é significativamente melhor.²⁷⁻²⁹ Como se disse, o resultado está também dependente da evolução natural da doença, constituindo cada doente um caso particular. A sinovectomia artroscópica está indicada nas fases precoces da doença, no estádio radiológico Larsen I e II.¹⁹ Neste contexto, o Serviço de Reumatologia dos HUC em parceria com o Serviço de Medicina Nuclear introduziu em 2005, a sinoviórtese radioiso-

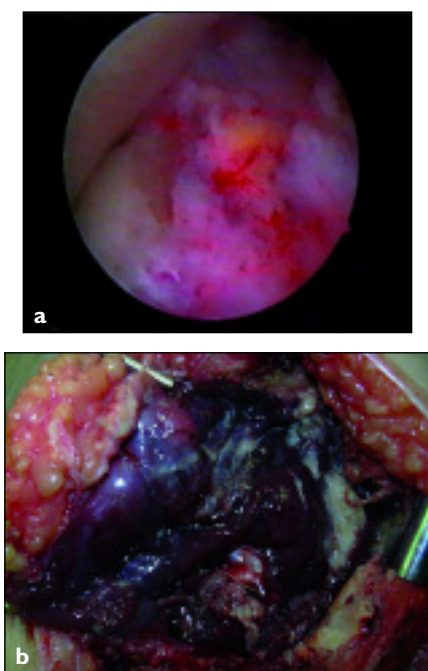


Figura 2. Sinovectomia articular em joelho reumatóide: a) sinovectomia por via artroscópica b) sinovectomia por via aberta – sinovite reumatóide hipertrófica.

tópica para o tratamento da artrite do joelho, usando o Yttrium. Por isso, o nosso protocolo cirúrgico actual inclui a sinoviórtese radioisotópica às seis semanas do pós-operatório.

Nas situações que se apresentam com uma sinovite hipertrófica tem-se efectuado uma sinovectomia articular por via aberta. Deste modo, através de uma via de abordagem curta, a necessária e suficiente, procede-se à excisão de quase toda a sinovial patológica, particularmente no compartimento anterior do joelho (Figura 2b). Os resultados alcançados têm sido muito satisfatórios, apesar de alguns trabalhos da literatura mostrarem a ocorrência de uma diminuição da mobilidade articular pós-operatória e uma maior degradação radiológica, quando comparados com os resultados da sinovectomia por via artroscópica.³⁰ Todavia, não existem actualmente estudos a longo termo que suportem, de forma inequívoca e nestas situações, a superioridade de uma técnica em relação à outra.

Conclusões

A intervenção cirúrgica na AR deve ser reservada

para os doentes que não respondem satisfatoriamente a um tratamento médico bem conduzido e nos estádios iniciais da doença, de forma a evitar o estabelecimento de lesões articulares irreversíveis e a alcançar o melhor resultado.

A abordagem cirúrgica do joelho na AR assenta, na maior parte das situações, na implantação de uma prótese total e na sinovectomia articular. Outros tipos de intervenções encontram cada vez menos indicações, face aos excelentes/bons resultados demonstrados pelas artroplastias totais do joelho.

A sinovectomia articular (nomeadamente por via artroscópica) deve ser considerada como uma intervenção de elevada eficácia clínica, apesar de não impedir a degradação osteocartilagínea do joelho. Todavia, pode permitir um ganho de tempo precioso em relação à implantação de uma eventual artroplastia total do joelho.

Com a intenção de se conseguir alcançar a suposta remoção total do tecido sinovial patológico, o nosso protocolo cirúrgico referente à sinovectomia articular do joelho inclui uma sinoviórtese radioisotópica às seis semanas do pós-operatório.

Na cirurgia de revisão das próteses totais do joelho, os aloenxertos ósseos podem estar indicados na reconstrução de perdas de substância óssea, uma vez que os autoenxertos expressam limitações quanto à quantidade disponível e quanto à qualidade do osso e, ainda, quanto ao carácter iatrogénico da sua colheita. Outra solução é a implantação de substitutos ósseos, de origem sintética ou animal.

Correspondência para

Professor Doutor Fernando Judas
Rua D. Sancho I, nº 10, Lote 6, 3030 Coimbra
Tel. 239 723498, e-mail fernandojudas@iol.pt

Referências

1. Abernathy PJ. Surgery of the rheumatoid knee. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 830-836.
2. Rheumatic surgery—overview. The shoulder, the elbow, the wrist, the hand, the hip, the knee, the ankle and the foot. In *Rheumatic diseases – surgical treatment* -. A systematic literature review by SBU – the Swedish council on technology assessment in health care -. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(Suppl nº 294) : 21-88.
3. Dunbar RP, Alexiades MM. Decision making in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24 (1): 35-54.
4. Figgie MP, O'Malley MJ, Ranawat CS, et al. Triple arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1993; 292: 250-254.

5. Monteiro J, Fernandes P. Cirurgia ortopédica das doenças reumáticas. In *Reumatologia Vol 1*. Edições Lidel, 2002; 473-483.
6. Judas F, Costa P, Proença A. Artrite reumatóide: estratégia cirúrgica global e sinovectomia-realinhamento-estabilização do punho. XXV Congresso Nacional de Ortopedia e Traumatologia – Prémio Jorge Mineiro. Vila Moura; 2005: 33-35.
7. Chmell MJ, Scott RD. Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1999 366: 54-60.
8. Hanssen AD, Arlen D, Stuart MJ, Scott RD. Surgical options for the middle-aged patient with osteoarthritis of the knee. Instructional Course Lectures. The American Academy of Orthopaedic Surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A: 1768-1781.
9. Hutten D. Libérations ligamentaires dans le genou. In *Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT* 2002;81:101.
10. Lootvoet L, Himmer O. Équilibre ligamentaire dans l'arthroplastie par prothèse total sur genu valgum. In *Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT* 2002 ; 81: 102-108.
11. Augereau B, Vandenbussche E. Prothèses charnières du genou. In *Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT* 2002 ; 81: 37-45.
12. Migaud H., Tirveilliot F. Ligaments croisés et prothèse total du genou: avantages et inconvénients de la substitution et la conservation. In *Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT* 2002 ; 81: 109-123.
13. Lachiewicz PF, Soileau ES. The rates of osteolysis and loosening associated with a modular posterior stabilized knee replacement. Results at five to fourteen years. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(3): 525-30.
14. Tang WM, Chiu KY, Ng TP, Yau WP. Posterior cruciate ligament-substituting total knee arthroplasty in young rheumatoid patients with advanced knee involvement. *J Arthroplasty* 2004; 19(1): 49-55.
15. Burnett RS, Bourne RB. Indications for patellar resurfacing in total knee arthroplasty. *Instr Course* 2004; Lect 53:167-186.
16. Proença A. Transplantações ósseas e osteocartilagíneas alógenas. Tese de Doutoramento. Coimbra, 1990.
17. Judas F. Contribuição para o estudo de enxertos ósseos granulados alógenos e de biomateriais. Tese de Doutoramento. Coimbra, 2002.
18. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop* 2000; 371: 10-27.
19. Van Oosterhout M, Sont JK, Van Laar JM. Superior effect of arthroscopic lavage compared with needle aspiration in the treatment of inflammatory arthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(1): 102-7.
20. Roch-Bras F, Daures JP, Legouffe MC, Sany J, Combe B. Treatment of chronic knee synovitis with arthroscopic synovectomy: longterm results. *J Rheumatol* 2002; 29(6): 1171-1175.
21. McEwen C, O'Brian WB. A multi-center evaluation of early sinovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1974; 1: 107.
22. Arthritis and Rheumatism Council. Controlled trial of synovectomy of knee and metacarpophalangeal joints in RA. *Ann Rheum Dis* 1976 ; 35: 437.
23. Allieu Y, Aubriot JH. Chirurgie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris-France), Appareil locomoteur* 1991 ; 14-220-B-10, 16p.
24. Doets HC, Bierman BT, von Soesbergen RM. Synovectomy of the rheumatoid knee does not prevent deterioration. 7-year follow-up of 83 cases. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 523-525.
25. Gswend R. Sinovectomia, eficácia e importância clínica. *Rheuma* 1994; 7: 35-39.
26. Gibbons CE, Gosal HS, Bartlett J. Long-term results of arthroscopic synovectomy for seropositive rheumatoid arthritis: 6-16 year review. *Int Orthop* 2002; 26(2):98-100.
27. Blanco CE, Leon HO, Guthrie TB. Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy* 2001; 17(5): 527-531.
28. Klug S, Wittmann G, Weseloh G. Arthroscopic synovectomy of the knee joint in early cases of rheumatoid arthritis: follow-up results of a multicenter study. *Arthroscopy* 2000; 16(3): 262-267.
29. Gencoglu EA, Aras G, Kucuk O, et al. Utility of Tc-99m human polyclonal immunoglobulin G scintigraphy for assessing the efficacy of yttrium-90 silicate therapy in rheumatoid knee synovitis. *Clin Nucl Med* 2002; 27(6):395-400.
30. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Ishii S. Immunohistological indication for arthroscopic synovectomy in rheumatoid knees: analysis of synovial samples obtained by needle arthroscopy. *Clin Rheumatol* 2002; 21 (1):46-51.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS SYMPTOM CHECKLIST: CROSS-CULTURAL ADAPTATION TO BRAZILIAN PORTUGUESE LANGUAGE AND RELIABILITY EVALUATION

Eutília AM Freire^{*,**,*}, Eugénia Guimarães,^{*} Inês Maia,^{*} Rozana M Ciconelli^{**,*}

Abstract

Introduction: Reliable and sensitive measurements are needed to evaluate quality of life (QOL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). No lupus-specific questionnaires are available in the Portuguese language.

Objectives: This study describes the translation, cultural adaptation and reliability testing of the Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist questionnaire in Portuguese.

Patients and Methods: We evaluated 50 patients with SLE. A protocol was developed for translating and validating the SLE Symptom Checklist, in accordance with the proposals in publications report on the methodology for translating questionnaires into foreign languages.

Results: With regard to cross-cultural adaptation, some adaptations to people's culture had to be made without endangering the main objective of the questions in the original language. The correlation coefficients for internal consistency, intraobserver reproducibility and interobserver reproducibility were 0.874, 0.925 and 0.917, respectively.

Conclusions: This questionnaire was shown to be reliable when applied to patients with SLE. Studies are currently being carried out to demonstrate its validity and sensitivity to changes.

Keywords: Lupus; Quality of Life; Assessment; Translation

Resumo

Introdução: Medidas sensíveis e confiáveis são ne-

*Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, Brazil.

**Department of Medicine, Federal University of São Paulo, Brazil.

***Member of 'Pronuclear' project of the Brazilian Society of Rheumatology.

cessárias para avaliar a qualidade de vida (QV) em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES). Não existe na língua portuguesa a disponibilidade de um questionário específico para LES.

Objetivos: Este estudo descreve a tradução, adaptação cultural e reprodutibilidade do questionário *Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist* para a língua portuguesa.

Pacientes e Métodos: Foram avaliados 50 pacientes com LES. Um protocolo foi desenvolvido para a tradução e validação do SEL *Symptom Checklist* de acordo com as diretrizes metodológicas para a tradução de questionários em línguas estrangeiras proposto por Guillemin *et al.*

Resultados: Com relação a adaptação cultural do questionário, algumas alterações foram realizadas para melhor compreensão pelos pacientes sem contudo modificar o sentido da questão na língua original do questionário. Os coeficientes de correlação para consistência interna, de reprodutibilidade intraobservador e reprodutibilidade interobservador foi 0,874, 0,925 e 0,917 respectivamente.

Conclusões: Este questionário mostrou-se confiável quando aplicado a pacientes com LES. Estudos estão sendo realizados para demonstrar sua validade e sensibilidade a mudanças.

Palavras-chave: Lupus; Qualidade de Vida; Avaliação; Tradução

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which autoantibodies are produced against a large variety of the body's own antigens, thereby possibly affecting multiple organs. The cause of and cure for this chronic disease are still unknown. In clinical trials, some objective parameters have been used to describe the disease activity and treatment efficacy.¹ However, some

subjective aspects of quality of life also need to be evaluated in order to establish patients' perceived health conditions and the impact of treatments administered. Practical and reliable measurements are required for evaluating the quality of life (QOL) of patients with SLE.^{1,2} Today, medical care for SLE aims mainly to reduce the disabilities that result from this disease. Thus, QOL improvements should also be assessed whenever possible within routine medical practice. Scales for evaluating QOL measure patients' functional, psychological, and social characteristics and reflect their perceptions of their health conditions and the impact of the medical intervention on their QOL.¹⁻³ With few exceptions, scales measuring QOL have been developed in English to be used in countries where this language is spoken.² Because of the rising number of multicenter studies, there is an increasing need for evaluation criteria than can be adopted in countries in which the language is not English.² For this, it is necessary either to create new measurements in the country's own language, which is quite a complex and time-consuming process, or to translate the available measurement methods. This latter option requires appropriately standardized methodology, especially because of the cultural variations between nations, in order to obtain semantic, idiomatic, experimental and conceptual equivalence. Some rules have now been established for such purposes, thus making this work easier and more standardized for all countries.²

In 2003, Grootscholten *et al.* published an English-language validation of an SLE-specific QOL questionnaire called the SLE Symptom Checklist.⁴ This measures the impact of SLE and its treatment. The questionnaire deals with the presence and impact of 38 symptoms related to this disease and/or its treatment, on a four-point scale. The final result from the questionnaire is the sum of all the impacts of these 38 items, thereby yielding a final score ranging from 0 to 152. Tests were carried out with regard to internal consistency, reproducibility and validity on 87 patients. The coefficients obtained were 0.89, 0.67 and 0.87, respectively, thus indicating that the questionnaire presented satisfactory correlation indexes.

A comparison with other QOL instruments, such as SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36), visual analog scales, IRGL (Influence of Rheumatic Disease on General Health and Lifestyle) and POMS (Profile of Mood States), showed significant but moderate correlations. A responsiveness test was performed on 17 patients with lupus nephritis who

were treated with cyclophosphamide at the beginning of the disease and one year after significant shifts in its symptoms.⁴ There are no SLE-specific QOL questionnaires that have been translated into Portuguese and validated for this language. This study describes the translation, cultural adaptation and reliability testing of the Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist questionnaire in Portuguese.

Patients and Methods:

Fifty patients with SLE were evaluated in accordance with the criteria established by the ACR (American College of Rheumatology), at the rheumatology clinic of Hospital São Paulo, Federal University of São Paulo (UNIFESP), and at the rheumatology clinic of the University Hospital of the Federal University of Paraíba (UFPB). The SLE patients included in this study had to be at a clinically stable stage of the disease and it was required that the treatment had not been altered with regard to medication or any other procedure over the preceding fifteen days, in order to evaluate the reliability of the questionnaire. Patients with other inflammatory rheumatic diseases, fibromyalgia or hypothyroidism were excluded from this investigation because of similarity to SLE symptoms. A protocol was developed for translating (double translation) and validating the SLE Symptom Checklist, in accordance with the rules proposed by Guillemin *et al.* report on the methodology for translating questionnaires into foreign languages.^{2,5}

Initial translation – The Lupus Checklist questionnaire was translated into Portuguese with the original authors' approval. The items were translated into Portuguese by two independent Brazilian teachers of English, who were fully aware of the aim of the present research. The translations were compared by the two translators and the study coordinator. In the event of any divergence of opinion, they modified the translation to arrive at a consensus with regard to the initial translation, and this product was called version #1 in Portuguese.

Evaluation of the initial translation – This version #1 in Portuguese was then translated into English by two other Brazilian teachers of English, who did not participate in the previous stages of the present study. The new translation was compared with the original questionnaire in English and any discrepancies found were analyzed and dis-

cussed, so as to achieve a consensus, thus creating version #2 in Portuguese.

Evaluation of Cultural Equivalence (pretest) – The questionnaire was applied to a random sample of 32 patients with SLE. The option *not applied* was added to each item of the questionnaire, to be used if the patients could not understand the question or if they dealt with it in an abnormal manner because the question was culturally inappropriate for them. Questions for which the rate of *not applied* answers was greater than 25% were picked out and analyzed by the research group. These were then replaced by another question with a similar concept, in a way that would not significantly alter the structure and properties of the evaluation. Such modifications generated version #3 in Portuguese. This version was reapplied until the *not applied* answer was selected by no more than 15% of the patients.

Questionnaire reliability – The reproducibility of version #3 of the questionnaire was analyzed by means of three interviews that were all conducted at the same time of the day, in 50 patients as follows:

- Two interviews were performed on the same day (interobserver evaluation) by two different observers, and the third interview up to 14 days after the first evaluation (intraobserver evaluation) by the same observer of the first interview.
- Statistical analysis – Descriptive statistical analysis was carried out to characterize the samples demographically and clinically. The answers given by the patients were evaluated using means and standard deviations. The intraobserver reproducibility was evaluated by calculating the intraclass correlation coefficient (ICC). Cronbach's alpha coefficient was used to evaluate the internal consistency of the items. All statistical tests were performed at a significance level of 5%.

Results

Fifty patients were evaluated with regard to clinical and sociodemographic characteristics (Table I). The translation, back translation and cultural adaptation were investigated using 32 pretest patients. Because of cultural differences, the terms used in some questions in the SLE Symptom Checklist were replaced as follows: in #4 the term 'fatigue' was replaced by 'tiredness'; in #10 the term 'shortness of breath' was replaced by 'lack of air'; in #12 two terms were used in Portuguese for 'itch':

Table I. Clinical and sociodemographic characteristics of 50 patients with systemic lupus erythematosus

Gender	
Females (%)	44 (93)
Males (%)	6 (7)
Age (years)	
Mean (SD)	34.2 (12,0)
Disease duration (years)	
Mean (SD)*	6.5 (7.4)
Race (%)	
Caucasian	17 (32)
Non-Caucasian	33 (68)
SLEDAI-2K**	
Mean (SD)*	7.2 (4.7)

*SD - standard deviation;

**SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - 2000

'coceira' (used in northeastern Brazil) and 'comichão' (used in southeastern and southern Brazil); in #20 the term 'spontaneous bruises' was replaced by 'purple spot on skin with being hit'; in #36 the term 'vulnerable skin' was explained to patients who could not understand this question; and in #37 the term 'disturbed memory' was replaced by 'forgetfulness'. The modifications implemented were deemed appropriate, with cultural equivalence, by more than 95% of the patients interviewed. Because of the low socioeconomic and educational levels of our patients, this questionnaire was applied by the researchers. The mean time taken to apply the questionnaire was 5 min.

The resulting scores ranged from 0 to 88 and the most frequently mentioned symptoms, with greatest impact on the patients, were: fatigue, photosensitivity, painful joints and muscle pain, as shown in Table II.

The evaluation of the internal consistency and reliability of the questionnaire, which was applied to 50 patients (Table III), showed high intraobserver and interobserver concordance (ICC = 0.87 and 0.90) and good internal consistency (Cronbach's alpha = 0.92).

Discussion

The results from the present study have confirmed the reliability of the SLE Symptom Checklist for Brazilian populations. This questionnaire deals

Table II. Frequency and impact of symptoms in the SLE Symptom Checklist on four-point scale, in 50 patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

Symptoms	Percentage (%)	n	Impact (mean)	Standard deviation (SD)
Fatigue	91	42	2.7	0.9
Sensitivity to sunlight	61	30	2.4	0.6
painful Muscle	55	27	2.4	0.9
painful Joint	50	25	2.3	0.7
Loss of concentration	48	24	2.0	0.9
Disturbed Memory	47	22	2.0	0.7
Muscle cramps	46	20	2.0	0.6

with 38 symptoms that are relevant for health-related quality of life, according to researchers and patients. Factorial analysis did not distinguish dimensions among disease-related symptoms or therapeutics, which suggests that these domains were not clearly distinguished for patients. The specificity of this measurement method may provide valuable additional information on subjective health conditions. Thus, it may help in detecting changes in patients' wellbeing resulting from therapeutic interventions, and also in distinguishing the presence of a given symptom and whether or not it has an impact on the patient's quality of life.

The symptom frequencies observed in the present study had some similarities with the symptoms observed by Grootsoolten et al.⁴ in their original report on the creation of the SLE Symptom Checklist, except in relation to photosensitivity to solar radiation. In their study, which was carried out in Holland, this environmental factor had less impact, due probably to different climatic conditions in that European country. High sensitivity to solar radiation among lupus patients was observed

in Brazil by Vilar et al.,⁶ under the same climatic conditions as in the present study. Grootsoolten's study also reported that fatigue and muscle and joint pains had a great impact on patients. The internal consistency of the SLE Symptom Checklist was high in our population, which reflects the coherence of the questions dealing with SLE symptom problems. For stable patients, the correlation coefficients for reliability were very good, thus showing that the patients had a good level of comprehension of the final version of the questionnaire. In conclusion, the SLE Symptom Checklist is brief, easily applied and specific for SLE, which makes it useful for daily clinical

practice or clinical research. Studies are currently being conducted to investigate its validity and sensitivity in relation to changes.

Correspondence to

Eutília Andrade Medeiros Freire
Av. Cabo Branco 3524/501-B, Cabo Branco – João Pessoa
58045-010 Paraíba, Brazil
E-mail: eutilia@terra.com.br

References

1. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334:835-840.
2. Guillemin F, Bombardier C et al. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1417-1432.
3. Gladman DD. A novel, disease-specific quality-of-life instrument for patients with SLE. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:132-133.
4. Grootsoolten C, Ligtenberg G et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res* 2003; 12: 635-644.
5. Beaton DE, Bombardier C et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 25: 3186-3191.
6. Vilar MJ, Bezerra EL et al. Skin is the most frequently damaged system in recent-onset systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 377-380.

Table III. Reproducibility of the SLE Symptom Checklist in 50 patients with stable systemic lupus erythematosus (SLE)

n	Min	Max	Mean	SD (s)	Internal consistency α^a	Intraobserver correlation ^b	Interobserver correlation ^b
50	0.0	88	31	20	0.92	0.87	0.91

Min = minimum value of the SLE Symptom Checklist
Max = maximum value of the SLE Symptom Checklist
 α^a = Cronbach's alpha coefficient
^b = intraclass correlation coefficient

AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DOS ANTICORPOS ANTI-CITRULINA E DO FACTOR REUMATÓIDE IgM NA ARTRITE REUMATÓIDE

Ana Lemos,* Maria Piedade Ramos,* Maria José Furtado,* Carla Carvalho,*
Maria José Santos,** J Canas da Silva**, Humberto Ventura*

Resumo

A presença de factor reumatóide da classe IgM (FR-M) no soro é um dos critérios para classificação da artrite reumatóide (AR).

Objectivos: Comparar a sensibilidade e especificidade de dois marcadores de diagnóstico serológico em doentes portugueses com AR: os anticorpos anti-citrulina de 2ª geração (anti-CCP₂) e o FR-M.

Material e Métodos: Foram avaliados 56 doentes com AR estabelecida (44 mulheres e 12 homens; duração média da doença 9,5±8,5 anos) e comparados com um grupo controlo composto por 93 indivíduos com características demográficas idênticas (43 doentes com espondilartropatias e 50 dadores de sangue). A determinação dos anticorpos anti-CCP₂ foi efectuada por fluoroimunoensaio enzimático e a determinação do FR-M foi efectuada por microElisa.

Resultados: Os anticorpos anti-CCP₂ foram positivos em 40 doentes com AR (71,4%) num título médio de 350,5 UA/ml (11-1670 UA/ml) e negativos em todos os indivíduos do grupo controlo. O FR-M foi positivo em 34 doentes com AR (60,7%), em 4 doentes com espondilartropatias (9,3%) e num dador de sangue (2%). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram de 71,4%, 100%, 100% e 72,9% para os anticorpos anti-CCP₂ e de 60,7%, 90,7%, 89,5% e 63,9% para os FR-M, respectivamente.

Conclusões: A determinação dos anticorpos anti-CCP₂ mostrou ter uma excelente especificidade e uma *performance* global superior ao FR-M neste grupo de doentes com AR estabelecida.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Anticorpos Anti-CCP; Factor Reumatóide; Testes Diagnósticos.

Abstract

The presence of IgM class rheumatoid factor (RF-M) in the serum is one of the ACR criteria for the classification of rheumatoid arthritis (RA).

Objectives: To compare the sensitivity and specificity of two diagnostic markers for RA in Portuguese patients: the 2nd generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP₂) and the RF-M.

Methods: Serum samples from 56 patients with established RA (44 women and 12 men, mean disease duration 9,5±8,5 years) were evaluated for the presence of anti-CCP₂ and RF-M. Results were compared with 93 samples from a control group with identical demographic characteristics (43 from patients with spondylarthropathies and 50 from healthy blood donors). The determination of anti-CCP₂ antibodies was performed by enzymatic fluoroimmunoassay and RF-M was measured by microElisa.

Results: Anti-CCP₂ antibodies were positive in 40 patients with RA (71,4%) at a mean antibody concentration of 350,5 UA/ml (range: 11-1670 UA/ml) and negative in all controls. The RF-M was positive in 34 patients with RA (60,7%), in 4 patients with spondylarthropathies (9,3%) and in one blood donor (2%). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for RF-M was 60,7%, 90,7%, 89,5% and 63,9% and for anti-CCP₂ was 71,4%, 100%, 100% and 72,9% respectively.

Conclusions: The anti-CCP₂ assay showed an excellent specificity and a global performance superior to that of the RF-M test in this population with established RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Anti-CCP Antibodies; Rheumatoid Factor; Diagnostic Tests.

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflama-

*Laboratório de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica

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

tória crónica, potencialmente incapacitante, cujo diagnóstico assenta essencialmente em critérios clínicos. O factor reumatóide (FR) está presente no soro de 70-90% dos doentes, mas apesar de ser um critério para classificação da AR,¹ é um marcador pouco específico, podendo ser positivo noutras doenças reumáticas, em doenças não reumáticas ou em indivíduos saudáveis.² Os FR detectados com maior frequência nos laboratórios clínicos são autoanticorpos da classe IgM dirigidos contra a fracção Fc das imunoglobulinas de classe IgG, mas existem FR de outros isotipos (G, A, E, D).

Os anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (CCP) fazem parte de uma família de marcadores serológicos da AR utilizados nos últimos quarenta anos e que hoje sabemos serem todos eles dirigidos contra os resíduos citrulinados da filagrina.³ Os primeiros anticorpos desta família a serem estudados foram os anticorpos anti-factor perinuclear (APF) descobertos por Nienhuis *et al* em 1964, utilizando como substrato as células da mucosa oral.⁴ Na sua detecção utilizou-se uma técnica de imunofluorescência indirecta (IFI), mas devido à dificuldade na obtenção do substrato nunca foi implementada na rotina dos laboratórios de diagnóstico. Em 1979, Young *et al* descreveram os anticorpos anti-queratina (AKA).⁵ Estes anticorpos são pesquisados no estrato córneo de esófago de rato por IFI. Esta técnica está implementada na rotina do laboratório de imunologia do Hospital Garcia de Orta desde 1995 e apresenta uma sensibilidade de 43,3% e uma especificidade de 95% na AR.⁶ Tanto os APF como os AKA revelaram-se marcadores com boa especificidade, mas pouco sensíveis. Em 1998 Schellekens *et al* demonstraram que os anticorpos presentes na maioria dos doentes com AR tinham como antígeno alvo os resíduos citrulinados da filagrina.⁷ Na sequência desta descoberta é implementada uma técnica ELISA em que se utiliza como substrato peptídeos citrulinados. No ano 2000 os peptídeos citrulinados são substituídos nos testes ELISA por peptídeos citrulinados cíclicos dando origem aos testes de 1ª geração anti-CCP₁ que revelaram uma sensibilidade superior às técnicas de IFI.³ No início de 2002 várias casas comerciais desenvolveram testes ELISA de segunda geração, os anti-CCP₂, utilizando como antígeno alvo peptídeos ci-

trulinados cíclicos sintéticos que mimetizam a verdadeira disposição conformacional dos epitopos. Com esta alteração no antígeno alvo obteve-se uma melhoria da sensibilidade e da especificidade do teste.⁸

A utilização deste marcador está cada vez mais generalizada na prática clínica. Foi demonstrado que a presença de anti-CCP₂ se associa a uma doença mais grave e com maior destruição articular avaliada radiologicamente.⁹ Nas artrites iniciais os anti-CCP₂ associados à presença de factores reumatóides mostraram ter um valor preditivo positivo (VPP) de 100% para o desenvolvimento de AR.^{10,11}

Antes de implementar este novo teste na rotina do laboratório de imunologia do Hospital Garcia de Orta decidimos fazer a avaliação comparativa do desempenho diagnóstico dos anticorpos anti-CCP₂ com o FR-M na AR estabelecida.

Doentes e métodos

Doentes

Foram estudados 56 doentes caucásicos (44 mulheres e 12 homens), seguidos regularmente na consulta externa de reumatologia com diagnóstico de artrite reumatóide de acordo com os critérios de 1987 do *American College of Rheumatology*¹ cujas características são apresentadas no Quadro I.

Como grupo controlo deste estudo foram avaliados 93 indivíduos: 43 com o diagnóstico de Espondilartropatia (21 com Espondilite Anquilosante, 17 com Artrite Psoriática e 5 com Espondilartropatia Indiferenciada) e 50 dadores de sangue. Entre os soros dos dadores de sangue foi escolhida uma amostra de conveniência com características

Quadro I. Características dos doentes com Artrite Reumatóide (AR), com Espondilartropatias e Dadores

	AR N=56	Espondilartropatias N=43	Dadores N=50
Idade	54 ± 13,3	47,9 ± 11,8	53 ± 20
Sexo feminino	44 (78,5%)	31 (70%)	40 (80%)
Duração doença	9,5 ± 8,5	8,9 ± 9	–
Erosões	35 (62,5%)	–	–
Terapêutica:			
Corticóides	39 (70%)	5 (11%)	
Metotrexato	52 (93%)	18 (41%)	
Anti-TNFα	29 (52%)	27 (62%)	

demográficas idênticas às dos doentes com AR.

Todos os doentes assinaram o consentimento informado para a participação neste estudo, o qual foi efectuado com aprovação da comissão de ética do Hospital Garcia de Orta.

Determinação de anticorpos anti-CCP₂ e FR-M

A determinação de anticorpos anti-CCP₂ foi efectuada por fluoroimunoensaio enzimático (EliATM CCP Phadia). Os poços de reacção foram revestidos com péptidos citrulinados sintéticos de 2^a geração. Os anticorpos presentes nas amostras, após ligação ao antigénio, foram detectados por um conjugado (anti-IgG humana marcada com β -galactosidase) e revelados por uma solução de desenvolvimento (4-metilumbeliferil- β -D-galactosido). A intensidade da fluorescência é directamente proporcional à concentração de anticorpos no soro. Foram considerados positivos os valores iguais ou superiores a 10 UA/ml.

A determinação do FR-M foi efectuada por imunoensaio enzimático (DIA MeDIX, IVAX Diagnostics, Inc.). Utilizou-se placa de microELISA revestida com o fragmento Fc da imunoglobulina G altamente purificada. Os anticorpos presentes na amostra, após ligação ao antigénio que reveste os pocetos de reacção, foram detectados pelo conjugado (anti-IgM humana marcada com peroxidase de rábano) e revelados pelo cromogénio trimetil benzidina. A intensidade da cor é directamente proporcional à concentração do FR-M presente na amostra. A absorvância foi lida a 450 nm. Foram consideradas positivas as amostras com valores iguais ou superiores a 20 UI/ml.

Análise estatística

Os resultados descritivos são apresentados sob a forma de frequências (%), de médias e desvio padrão (DP). Na comparação entre grupos usou-se o teste *t* de Student. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e eficiência foram calculados usando o *software* estatístico Analyse ITTM (Leeds, UK).

Resultados

Quarenta doentes (71,4%) com AR

apresentavam anticorpos anti-CCP₂ em título igual ou superior a 10 UA/ml e 34 (60,7%) tinham FR-M em título superior ou igual a 20 UI/ml. O título médio dos anti-CCP₂ foi $350,5 \pm 423,5$ UA/ml (11-1670) e do FR-M $121,8 \pm 115,4$ UI/ml (21-500). Ainda que 51,8% dos doentes com AR fosse positiva para ambos os anticorpos, 11 (19,6%) foram positivos exclusivamente para anticorpos anti-CCP₂ e 5 (8,9%) só para o FR-M. O título médio dos anti-CCP₂ e dos FR-M foi superior nos doentes com doença erosiva ($98 \pm 108,7$ UA/ml e $290,5 \pm 381,5$ UI/ml) quando comparados com os doentes sem erosões radiológicas ($62,1 \pm 112,3$ UA/ml e $184,7 \pm 404,6$ UI/ml), mas só a diferença entre os títulos de FR-M tem significado estatístico ($p = 0,03$). Não encontramos diferenças significativas no título de anti-CCP₂ ou FR-M nos doentes sob terapêutica corticoide ou anti-TNF α .

Nenhum indivíduo do grupo controlo foi positivo para anticorpos anti-CCP₂; no entanto, 4 doentes com espondilartropatias (1 com Artrite Psoriática e 3 com Espondilite Anquilosante) (4,4%) e um dador de sangue (2,2%) foram positivos para o FR-M (Quadro II).

Os anticorpos anti-CCP₂ revelaram uma sensibilidade de 71,4%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo 100%, valor preditivo negativo de 72,9% e eficiência de 83,8%. Por sua vez o FR-M apresentou uma sensibilidade de 60,7%, especificidade de 90,7%, VPP 89,5%, VPN de 63,9% e eficiência de 73,7% (Quadro III). A avaliação do desempenho diagnóstico dos anti-CCP₂ e FR-M está representada na Figura 1. A relação entre especificidade e sensibilidade dos dois testes está representada na Figura 2 através da curva ROC (*receiver operating characteristics curve*).

Discussão

O diagnóstico precoce da AR é desejável, tendo em

Quadro II. Número e percentagem de soros positivos para FR-M e anti-CCP₂

	AR N=56	Espondilartropatias N=43	Dadores N=50
FR-M+ / anti-CCP ₂ +	29 (51,8%)	0	0
FR-M+ / anti-CCP ₂ -	5 (8,9%)	4 (9,3%)	1 (2%)
FR-M - / anti-CCP ₂ +	11 (19,6%)	0	0
FR-M - / anti-CCP ₂ -	11 (19,6%)	39 (90,3%)	49 (98%)

Quadro III. Comparação do desempenho do FR-M e dos anticorpos anti-CCP₂

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Eficiência	AUC
Anti-CCP ₂ Cut-off >20UA/ml	71,4%	100%	100%	72,9%	83,8%	0,866
RF-M Cut-off >20UI/ml	60,7%	90,7%	89,5%	63,9%	73,7%	0,787

VPP – Valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; AUC – área sob a curva ROC.

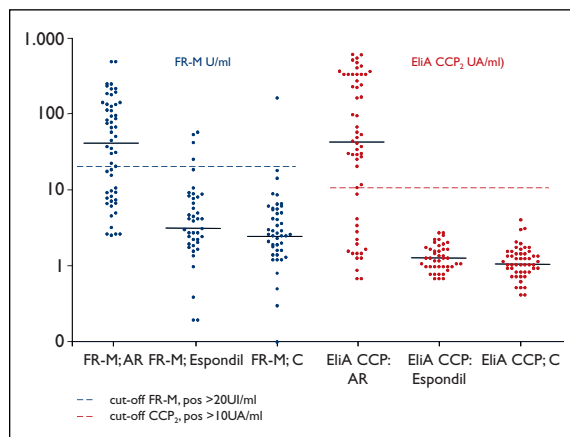


Figura 1. Títulos do FR-M (azul) e dos anticorpos anti-CCP₂ (vermelho) nos doentes com artrite reumatóide (RA), espondilartropatias (Espondil) e controlos saudáveis (C).

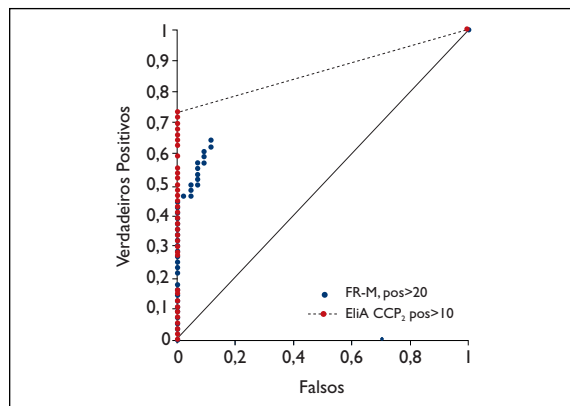


Figura 2. Desempenho dos anticorpos anti-CCP₂ e do FR-M.

conta que uma terapêutica instituída atempadamente pode prevenir lesões articulares irreversíveis e os marcadores serológicos são um auxiliar importante no diagnóstico desta doença.

Neste estudo, tanto os FR-M determinados por

microELISA como os anti-CCP₂ mostraram um bom desempenho no diagnóstico da AR. Para o FR-M encontramos uma sensibilidade (60,7%) e especificidade (90,7%), valores sobreponíveis aos descritos na literatura.¹² Os anti-CCP₂ tiveram no entanto um melhor desempenho apresentando sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e eficiência em cerca de 10% superiores ao FR-M. A elevada sensibilidade (71,4%) e especificidade (100%) dos anti-CCP₂ na nossa população está de acordo com os trabalhos de outros autores.¹³ A alta especificidade do anti-CCP₂ é o aspecto mais relevante deste teste, sendo de realçar a capacidade que demonstrou para discriminar a AR das espondilartropatias seronegativas (análise da curva ROC com uma AUC de 0,866). Observou-se ainda uma marcada diferença na concentração de anti-CCP₂ entre doentes positivos com AR (416 UA/ml) e as amostras do grupo controlo (1,8 UA/ml).

Apesar de mais de metade dos doentes com AR ser positiva para ambos os testes, não há uma sobreposição total entre os resultados do FR-M e anti-CCP₂. Os anti-CCP₂ revelaram-se positivos em 11 doentes com AR (19,6%) nos quais os FR-M foram negativos, conferindo ao teste CCP₂ uma maior sensibilidade face ao FR-M. Esta maior sensibilidade estará relacionada com o facto deste estudo ter envolvido doentes com AR bem caracterizada, assim como ter sido utilizado para a determinação de anticorpos anti-citrulina um teste de 2ª geração. Recentemente, alguns autores ao compararem o teste de 2ª geração com o FR-M no diagnóstico de AR obtiveram resultados semelhantes aos descritos neste trabalho.¹⁴⁻¹⁶ Também estudos comparativos entre testes de 2ª geração (anti-CCP₂) e 3ª geração (anti-CCP₃) demonstraram uma igual ou maior sensibilidade dos anti-CCP₂,^{17,18} confirmando-se a sua maior valia no diagnóstico desta doença.¹⁹⁻²¹

A presença de FR-M em título elevado e de anti-CCP tem sido descrita como um marcador prog-

nóstico na AR.^{9,22} Neste estudo os doentes com AR erosiva apresentavam títulos mais elevados de FR-M e anti-CCP₂, mas a pequena dimensão da amostra e o desenho do estudo não permite avaliar essa característica do teste.

Os nossos resultados confirmam a excelente *performance* diagnóstica dos anti-CCP₂ na AR e que o recurso aos dois testes, anti-CCP₂ e FR-M, pode aumentar o potencial de diagnóstico de AR numa primeira abordagem clínico laboratorial.

Correspondência para

Ana Lemos
Laboratório de Imunologia
Serviço de Patologia Clínica
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof Torrado da Silva
2800 Almada
E-mail: amarialemos@hotmail.com

Referências

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Pincus T. Laboratory tests in rheumatic disorders. In Klippel J, Dieppe P ed. *Rheumatology* 2nd ed. London: Mosby, 1997;2:10.4-5.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
- Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302-305.
- Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2:97-99.
- Pimentel dos Santos FM, Ramos P, Tavares V, et al. Anticorpos anti-queratina: interesse diagnóstico e prognóstico na artrite reumatóide (resumo). *Acta Reum Port* 1999, 24: 53.
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-281.
- Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis - a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S69-76.
- Van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Bredveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:949-958.
- Raza K, Breese N, Nightingale P, et al. Predictive Value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:231-238.
- Nielen MM, Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
- Galleen FA, Linn-Rasker SP, Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 709-715.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
- Sauerland U, Becker H, Seidel M, et al. Clinical Utility of the Anti-CCP Assay Experiences with 700 Patients. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*2005;1050:314-318.
- Santos E, Cerveira C, Neves E, Figueiras O, Carneiro P. Diagnostic Performance of Rheumatoid Factor Antibodies Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Anti-Keratin in Rheumatoid Arthritis in Shoenfeld Y, Gershwin M E. *Autoimmunity Reviews-Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity*. Amsterdam. Elsevier, 2006: 343-344.
- Correia M L, Carvalho S G, Pereira M H. Rheumatoid Arthritis and Control Patients in Shoenfeld Y, Greshwin M E. *Autoimmunity Reviews-Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity*. Amsterdam. Elsevier,2006:331
- Bizarro N, Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E. A Comparative evaluation of 11 Second and Third Generation Elisa Methods for the Detection of Antibodies to Citrullinated Proteins in Shoenfeld Y, Gershwin M E. *Autoimmunity Reviews-Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity*. Amsterdam. Elsevier, 2006: 22-23
- Abreu I, Cardoso C, Martins T, Chaves J. Evaluation of Anti-CCP antibodies by Two Different Methods in Shoenfeld Y, Greshwin M E. *Autoimmunity Reviews-Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity*. Amsterdam. Elsevier, 2006:325
- Garcia Berrocal B, González C, Pérez M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in IgM rheumatoid factor-positive patients. *Clinica Chimica Acta* 2005;354; 123-130.
- Vallbrach I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63; 1079-1084.
- Abreu I, Laroche P, Bastos A et al. Multiplexed Immunoassay for detection of Rheumatoid factors by FIDIS technology. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:357-363.
- Zendman AJ, Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Reumatology* 2006;45:20-25.

A PERCEÇÃO DA DOR E ALTERAÇÕES CLIMATÉRICAS EM DOENTES REUMÁTICOS

L Cunha Miranda, M Parente, C Silva, P Clemente-Coelho, H Santos, S Cortes, D Medeiros, J Saraiva Ribeiro, F Barcelos, M Sousa, C Miguel, R Figueiredo, M Mediavilla, E Simões, M Silva, J Vaz Patto, H Madeira, J Ferreira, M Micaelo, R Leitão, V Las, A Faustino, R Figueiredo, A Teixeira*

Resumo

Introdução: Na nossa consulta diária os doentes com dor crónica descrevem de forma intensa as variações da dor e da actividade da doença com as alterações climatéricas. Vários estudos parecem documentar a associação entre ambas.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo da influência de condições climatéricas nas queixas de doentes reumáticos. Durante um período de 3 semanas foi realizado um questionário assistido de auto-preenchimento e escala visual analógica da dor a todos os doentes que recorreram à consulta externa de forma consecutiva.

Resultados: Dos 955 doentes avaliados, com idade média de 57,9 anos e representando diversos diagnósticos reumatológicos, 70% acreditam que a sua doença é influenciada pelas alterações climatéricas e 40% que essa influência é grande. Na fibromialgia essa convicção é mais forte e estatisticamente significativa quando comparada com a gota ou a condrocalcinose ($p < 0,05$). A rigidez matinal é influenciada pelas alterações climatéricas, em 54% dos doentes (mais importante em 34%). O Outono e o Inverno são as estações de maior agravamento. Em relação a tipos de alterações climatéricas, a «humidade» (67%) e as temperaturas baixas (59%) são as mais referidas.

Conclusão: Encontramos um número elevado de doentes com a percepção de que as variações atmosféricas influenciavam a dor e consequentemente a sua doença. Os doentes com fibromialgia parecem ter uma sensibilidade mais forte às alterações climáticas. O nosso trabalho confirma que a percepção da relação das alterações climatéricas com as queixas osteo-articulares é um factor im-

portante, devendo ser equacionado quando da avaliação clínica dos doentes.

Palavras-Chave: Alterações Climatéricas; Dor; Percepção; Doença Reumática.

Abstract

Introduction: Rheumatic patients with chronic pain describe in a vivid way the influence of climate on pain and disease activity. Several studies seem to confirm this association.

Objectives: To evaluate and compare in a population of rheumatic patients the perceived influence of weather changes on pain and disease activity

Methods: This is a retrospective cross-sectional study. For three weeks an assisted self-reported questionnaire with nine dimensions and a VAS pain scale was performed on consecutive out-patients in our clinic.

Results: 955 patients (787 female, 168 male), mean age 57.9 years with several rheumatologic diagnosis were evaluated. Overall 70% of the patients believed that the weather influenced their disease and 40% believed that the influence was high. Morning stiffness was influenced in 54% (high influenced in 34%). Autumn and winter were the most influential periods as well as humidity (67%) and low temperatures (59%).

Conclusion: In our study as well as in literature we found that a high percentage of patients (70%) perceived that weather conditions influenced their pain and disease. Fibromyalgia patients seemed to be strongly influenced by weather changes. Our study confirms that patients' perception on the influence of climate on pain and therefore their disease is an important clinical factor and it should be considered when evaluating rheumatic patients.

*Instituto Português de Reumatologia

Keywords: Weather Changes; Perceived Pain; Rheumatic Diseases.

Introdução

Desde há milhares de anos que as pessoas acreditam que a dor articular é influenciada pelas alterações climáticas. Hipócrates no seu livro «Ar, Água e Lugares» discutia os efeitos dos ventos e da chuva nas doenças crónicas. No século XIX diversos autores relacionavam as alterações da pressão atmosférica com as dores articulares.¹

Na nossa consulta diária os doentes com dor crónica descrevem, por vezes de forma muito intensa, as variações da dor e da actividade da doença com as alterações climáticas. Vários estudos realizados no passado parecem documentar a associação entre ambas.^{2,3} Diversos aspectos foram indicados como possíveis factores contribuintes para essa associação como: temperatura, pressão atmosférica, pluviosidade, humidade, trovoadas, exposição solar e aumento da ionização do ar. Para além disso diversas patologias parecem, em estudos realizados, ter maior sensibilidade para as alterações climáticas, por exemplo: Artrite Reumatoide (AR), Osteoartrose (OA), Fibromialgia (FM) e Gota, entre outras.^{4,5,6}

Da revisão da literatura podemos afirmar que entre 60 a 90% dos doentes referem agravamento das suas dores de acordo com as diversas doenças e características meteorológicas.^{7,8,9}

Contudo, tal associação não é linear e provas irrefutáveis não foram ainda obtidas, existindo poucos trabalhos que comparem ao mesmo tempo diversas patologias reumatológicas.^{10,11}

Se alguns autores associam tais alterações à susceptibilidade psicológica que pode criar ou ampliar a falsa noção de associação, outros autores parecem provar a relação alterações climáticas / doença-dor.^{4,5,6}

Quando falamos em dor estamos a descrever uma experiência sensorial negativa que pode ser influenciada pelas diversas dimensões do indivíduo (físicas, sociais, educacionais e psicológicas). Considerando tais dimensões é provável que a associação às alterações climáticas possa interferir com algumas dessas variáveis pelo que o efeito concreto de tal associação permanece um enigma. Alguns autores refutam com firmeza qualquer relação entre ambas, associando tal percepção apenas com as características psicológicas e sociais do in-

divíduo e não com as potenciais alterações físicas. Estes consideram que os estudos que reportaram dados mensuráveis clínicos ou laboratoriais concluíram não existir tal associação e os outros dependentes da memória ou da percepção não são inequívocos na confirmação de tais teorias.^{1,11,12}

Estas dúvidas e resultados contraditórios resultam da não existência de estudos de dimensão considerável, bem como da variável selecção das doenças incluídas nos estudos, a qual não permite uma visão mais global e uniforme dessa potencial associação.

Pretendemos com este trabalho avaliar e comparar numa população de doentes reumáticos a influência que a modificação das condições climáticas pode ter na dor e rigidez.

População e Métodos

Efectuou-se um estudo transversal retrospectivo da influência de condições climáticas nas queixas de doentes reumáticos. Durante um período de 3 semanas foi realizado um questionário assistido de auto-preenchimento de 9 perguntas a todos os doentes que recorreram à consulta externa do Instituto Português de Reumatologia, de forma consecutiva. Os diagnósticos foram obtidos pelos Reumatologistas assistentes dos doentes.

Foram obtidos dados de identificação: sexo, idade, peso, altura, IMC, escolaridade.

Foram apenas processadas para esta análise as patologias mais comuns, sendo excluídos doentes com concomitância de diagnósticos, nomeadamente os doentes com FM e patologias inflamatórias.

Todos os doentes assinalaram a intensidade da dor no último mês numa escala visual analógica (EVA, quantificada de 0 a 100 mm).

O inquérito apresentava 5 perguntas de resposta única, que investigavam a relação das queixas («dores/doença») dos pacientes com várias alterações climáticas: a) tempo seco, b) tempo húmido, c) temperaturas altas, d) temperaturas baixas, e) chuva.

As respostas eram quantificáveis em 5 graus: 1) ficam muito piores, 2) ficam piores, 3) ficam na mesma, 4) ficam melhores, 5) ficam muito melhores.

Eram também questionados directamente sobre a influência das condições climáticas na doença e na rigidez matinal: 1) nada influenciada, 2) pouco influenciada, 3) alguma coisa influen-

ciada, 4) bastante influenciada, 5) muito influenciada.

Foram introduzidas 2 perguntas de resposta múltipla. Quais os meses piores para a sua doença? (12 meses considerados). A rigidez matinal é influenciada pelo tempo? (respostas: «pior com o tempo frio», «pior com o tempo quente», «pior com o tempo seco», «pior com o tempo húmido» e «pior com o tempo chuvoso»).

Foi efectuada uma análise estatística descritiva, com utilização do teste de qui-quadrado para avaliação de ponderação das várias respostas nas diversas patologias.

Quando necessária uma medida de associação não paramétrica foi utilizado o teste de Goodman e Kruskal-tau. Quando necessária a quantificação da associação entre as variáveis ordinais foi utilizado o tau-c de Kendall ou correlação de Spearman. Para análise de diferenças de variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de ANOVA.

Resultados

A amostra final era constituída por 955 doentes, com idade média de $57,95 \pm 14,006$ [15, 101] (Figura 1) e com a seguinte distribuição por sexo: 787 do sexo feminino e 168 do sexo masculino.

Por ordem de frequência os diagnósticos mais frequentes foram: Osteoartrose (OA) (n=292), Artrite Reumatóide (AR) (n=216), Fibromialgia (FM) (n=77), Artrite Psoriásica (APso) (n=60), Espondilite Anquilosante (EA) (n=45), Conectivite Indiferenciada (n=34), Osteoporose (OP) (n=33), Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) (n=32), Poliartrite Indiferenciada (n=31), Espondilartropatia Indiferenciada (n=24), Síndrome de Sjogren Primário (SSj) (n=22), Gota (n=18), Esclerose Sistémica (SScl) (n=14), Doença por deposição de Pirofosfato de Cálcio (n=14), Doença de Behçet (n=11), Lombalgia (n=10), Polimialgia Reumática (PMR) (n=9), Síndrome Seco com Queratoconjuntivite seca (n=7)

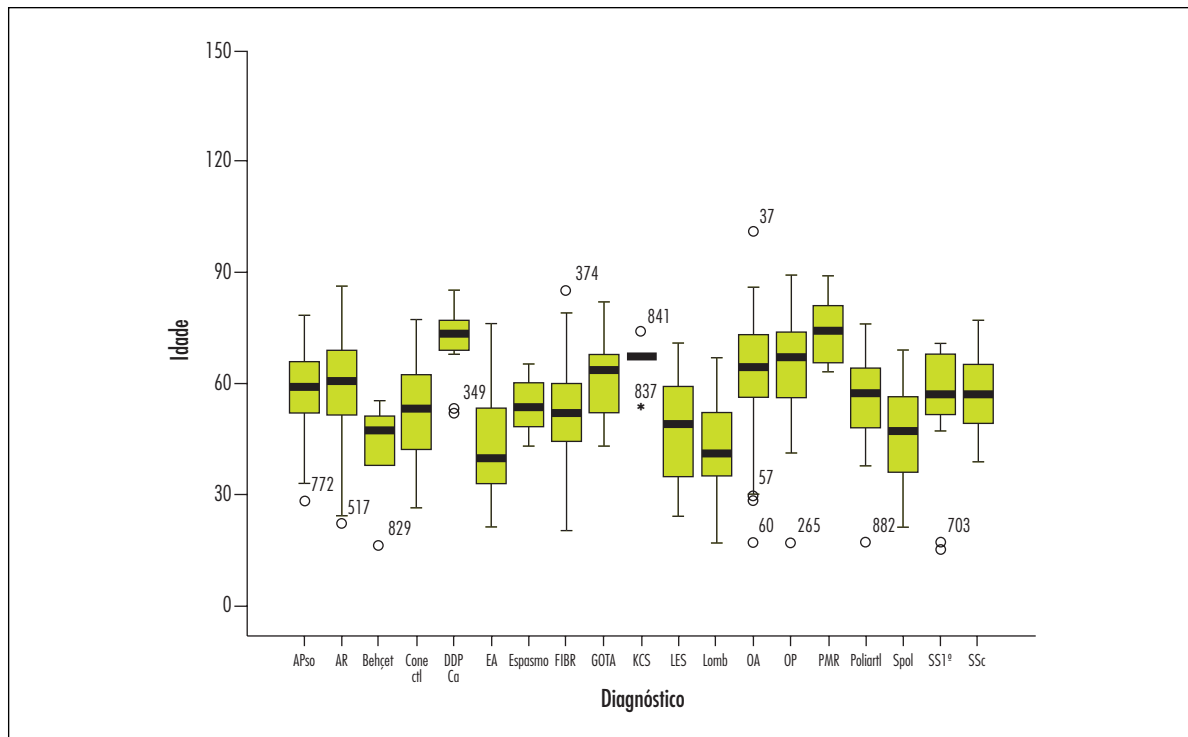


Figura 1. Distribuição da idade por diagnósticos.

Distribuição de idade em anos, com valores de mediana e distribuição interquartis (valores entre percentil 25 e 75 da amostra considerada dentro das «caixas» e valores extremos também assinalados), por diagnósticos.

(Ap= Artrite Psoriásica, AR= Artrite Reumatóide, Behçet= Doença de Behçet, DITC= Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo, DDPPCa= Condrocalcinose, EA= Espondilite Anquilosante, Espas= Espasmo, FIBR= Fibromialgia, Gota= Gota, KCS= Síndrome Seco e queratoconjuntivite seca, LES= Lúpus Eritematoso Sistémico, Lomb= Lombalgia, OA= Osteoartrose, OP= Osteoporose, PMR= Polimialgia Reumática, Poliartr= Poliartrite Indiferenciada, Spol= Espondilartropatia Indiferenciada, SS1°= Síndrome de Sjogren Primário, SScl= Esclerose Sistémica)

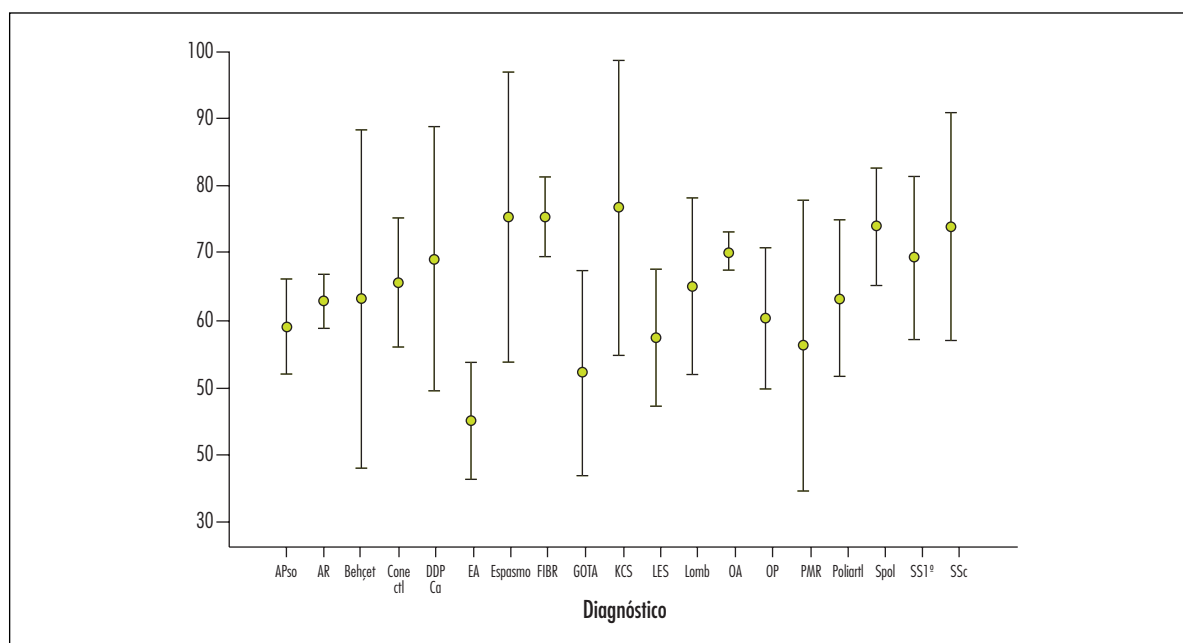


Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA) da dor nas diversas patologias

Comparação de avaliação da dor nas várias patologias, incluindo as médias e intervalos de confiança a 95%.

e Espasmodia (n=6).

A distribuição por sexos foi diferente consoante as patologias, mais elevada no sexo masculino na Gota e igual na Lombalgia, sendo mais prevalentes as restantes patologias no sexo feminino.

As diferentes patologias estavam associadas a médias de idades diferentes ($p < 0,005$). O grupo etário da PMR e Condrolcalcinose era mais elevado, logo seguido pela OP, OA e Gota. Os doentes mais jovens pertenciam ao grupo de Lombalgia, EA e Espondilartropatia Indiferenciada.

A população considerada apresentava níveis elevados de dor com quantificação por EVA de $65,43 \pm 28,05$ [0,100] mm. Os valores médios eram mais elevados no Síndrome Seco com queratoconjuntivite sicca (KCS), Espasmodia, Fibromialgia, Espondilartropatia Indiferenciada, Esclerose Sistémica e Osteoartrose e mais baixos na Espondilite Anquilosante e Gota (Figura 2).

Existe uma correlação significativa entre a EVA e a referência a influência das alterações climáticas na dor ($p < 0,005$).

No conjunto, 70% dos doentes acreditam que a sua doença é influenciada pelas alterações climáticas (alguma coisa, bastante ou muito), mas esta crença só é muito forte em 40% dos doentes (bastante ou muito). Nalguns grupos, como na FM essa convicção é mais forte (78%) e de forma estatisti-

camente significativa quando comparada com a gota ou a condrolcalcinose ($p < 0,05$).

A resposta mediana no sexo feminino é a 4 («doença bastante influenciada pelo tempo»), enquanto no sexo masculino é a 3 («alguma coisa influenciada pelo tempo»). Existe uma diferença significativa entre os sexos, sendo a influência mais acentuada no sexo feminino ($p < 0,005$) (Figura 3).

Na população total não parece existir diferença de convicções nos vários grupos etários, tendo-se obtido uma idade média semelhante nos grupos estratificados de 1 a 5, segundo a resposta à «influência pelo tempo» ($p = 0,069$, com médias de idades entre 55,7 e 59,6 anos nos vários grupos). No entanto, a média de idade mais elevada foi encontrada no subgrupo que respondeu que a sua doença não é «nada influenciada» pelo tempo.

As respostas são independentes do grau de escolaridade (avaliado em 5 estratos). A avaliação estatística aponta claramente uma dissociação, ($p = 0,7$). Também não existe relação com o peso ou IMC.

Quando questionados directamente se a rigidez matinal é influenciada pelas condições climáticas, 54% dos doentes responderam afirmativamente («alguma coisa», «bastante» ou «muito»), sendo bastante ou muito influenciada em 34% (Figura 4). A interferência na rigidez matinal também

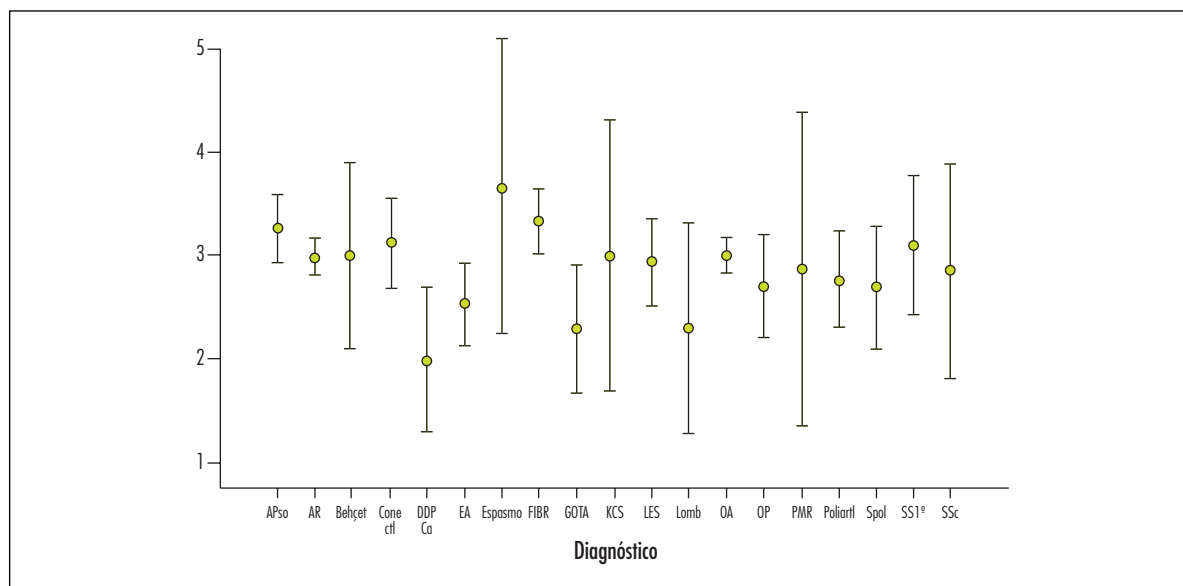


Figura 3. Percepção da influência das alterações climáticas na doença.

Variação de respostas nas várias patologias em relação às condições do tempo (de 1 – nada influenciada até 5 – muito influenciada).

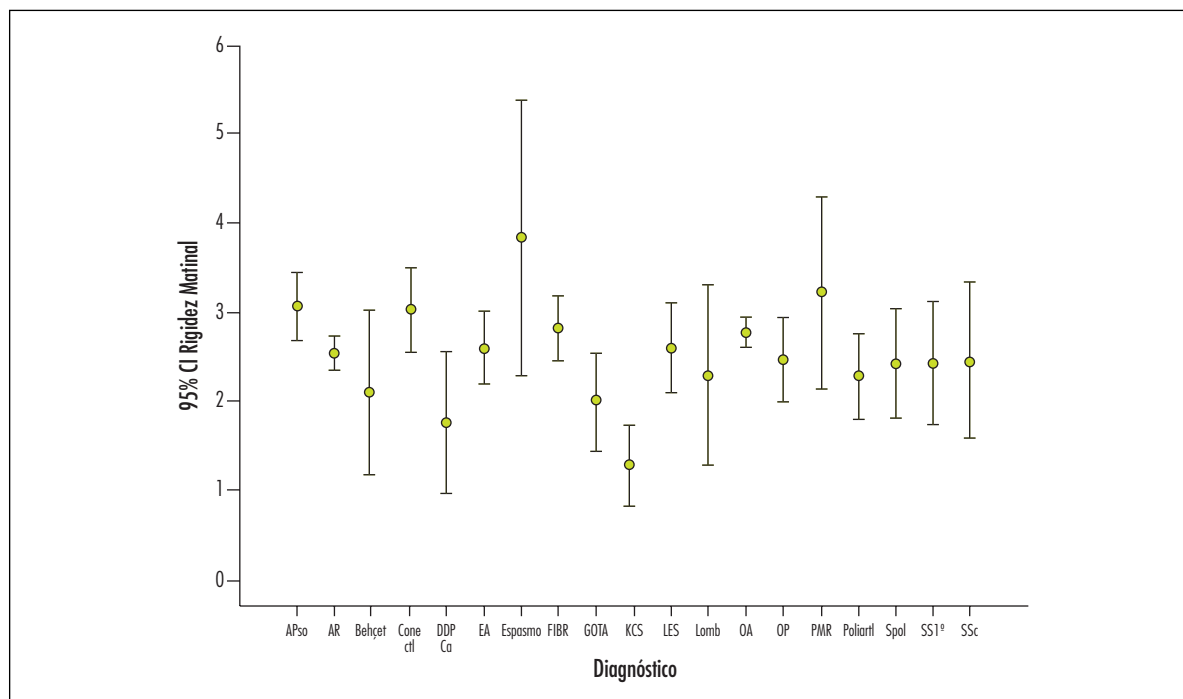


Figura 4. Percepção da influência das alterações climáticas na rigidez matinal.

(0 – Nada Influenciada até 5 – Muito Influenciada).

é mais significativa no sexo feminino ($p=0,008$). Nos doentes que responderam afirmativamente, o tempo frio foi determinante da rigidez matinal em 42%, quando comparados com 15% de respostas

atribuídas ao tempo quente. O tempo húmido foi responsabilizado em 46%, o tempo chuvoso em 25% e o tempo seco apenas em 8%.

O Outono e o Inverno foram as estação do ano

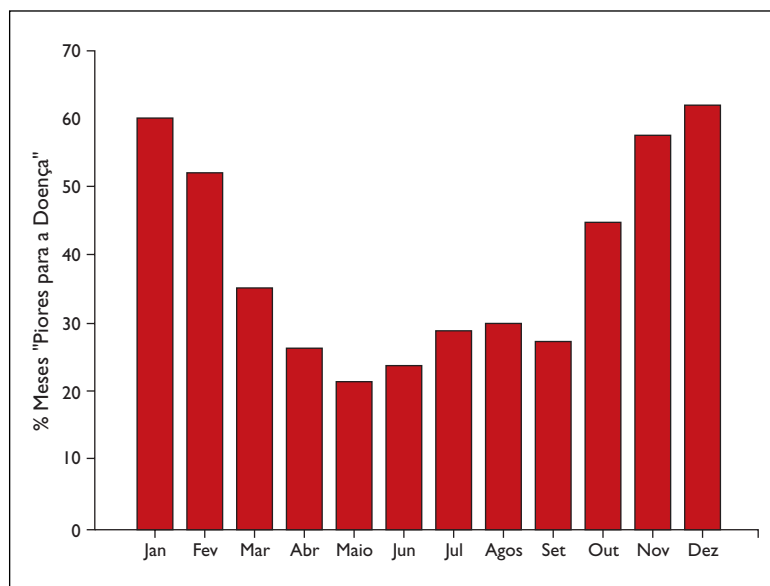


Figura 5. Distribuição Sazonal dos períodos de percepção de agravamento da dor. Quais os meses que os doentes referem como aqueles que mais influenciam a sua dor no contexto da sua doença reumática.

em que o agravamento da sintomatologia é mais referido, sendo esta referência uma constante em todas as doenças (Figura 5). Questionados isoladamente em relação a 5 tipos de alterações climáticas, a «humidade» e as temperaturas baixas foram as mais culpabilizadas. Em 67% dos doentes o tempo húmido é referido como factor de agravamento, em 59% as temperaturas baixas, em 45% a chuva, em 28% as temperaturas altas e em 21% o tempo seco (Quadros I e II).

Quando estudamos as diferenças entre os sub-grupos de patologias, o comportamento não difere muito das respostas globais. Assim comparando FM e OA, estes doentes respondem de forma semelhante. No entanto, nos meses de Fevereiro, Março, Abril, Maio, Junho e Setembro os doentes com FM são proporcionalmente mais queixosos ($p < 0,03$, por qui-quadrado). Quando comparamos a amostra de FM e a de AR, a diferença ainda é mais significativa, sendo as queixas sempre superiores no grupo de FM, não alcançando significado estatístico apenas nos meses de Junho, Julho e Agosto. Comparativamente à AR, é atribuída uma maior influência do tempo húmido, temperaturas baixas e chuva ($p < 0,04$).

Por outro lado, quando comparamos a amostra de OA e a amostra de AR, a única diferença situa-se na acentuação das queixas na OA com as temperaturas baixas. Na OA os meses de Janeiro, Feve-

reiro, Outubro, Novembro e Dezembro são mais citados para exacerbação da sintomatologia em relação à AR ($p < 0,03$). Se compararmos a OA e a EA, encontramos um aumento de queixas com o tempo seco no primeiro grupo (21% na OA, quando na EA apenas 7% a refere, $p = 0,02$). Sugere-se uma interferência ainda mais elevada do tempo húmido na EA (Figura 6). Nenhum dos doentes se sente melhor com o tempo húmido, quando na OA 6% referia melhoria. Em ambos os grupos cerca de 70% referia agravamento com o tempo húmido. Se relacionarmos a amostra de EA e a de AR, apenas encontramos uma menor contribuição do tempo quente para a rigidez ($p = 0,019$) na EA. Do contraste entre Artrite Psoriásica e

AR apenas se ressalva aumento de queixas relativo no mês de Janeiro na Apso e maior contribuição do tempo frio para a rigidez matinal, também nesse grupo. Devemos ter em conta que dada a menor dimensão de alguns grupos de doentes, a significância dos resultados nessas circunstâncias poderá ser reduzida. As amostras de Doença de Behçet e LES apresentam comportamentos em tudo sobreponíveis ao da AR.

Discussão

Não existem explicações científicas claras sobre qual o mecanismo fisiopatológico da associação entre a dor nas doenças reumatológicas e as alterações climáticas contudo várias teorias podem ser discutidas.

Sabemos que o corpo contém tendões, músculos e ossos de diversas densidades e assim o tempo frio e húmido pode influenciar a expansão e contracção desses elementos de diversas formas. Da mesma forma áreas de cicatrizes resultantes de fracturas ósseas ou de feridas também têm diferentes densidades e por isso a dor nesses locais é mais frequente.³ As alterações na pressão atmosférica e na temperatura podem aumentar a rigidez articular por desencadear pequenos movimentos que podem alterar a resposta nociceptiva, encontran-

Quadro I. Relação entre o Tempo Húmido e Percepção da Dor nas Diversas Patologias

(% de respostas por questão; 0: Não responde;

1: Ficam muito piores; 2: Ficam piores; 3: Ficam na mesma;

4: Ficam melhores; 5: Ficam muito melhores)

Diagnóstico	Húmido					
	0	1	2	3	4	5
AP		20,3%	55,9%	18,6%	5,1%	
AR	0,5%	16,5%	47,6%	32,1%	2,8%	0,5%
BEHÇET		9,1%	54,5%	36,4%		
DITC		17,6%	52,9%	23,5%	5,9%	
DPPCa		15,4%	30,8%	53,8%		
EA		9,1%	61,4%	29,5%		
Espasmo		66,7%	16,7%	16,7%		
FM		34,7%	37,3%	24,0%	4,0%	
GOTA		6,3%	50,0%	43,8%		
KCS		28,6%	28,6%	28,6%	14,3%	
LES	3,1%	15,6%	53,1%	21,9%	6,3%	
Lomb		10,0%	40,0%	50,0%		
OA		25,1%	43,6%	25,1%	4,5%	1,7%
OP		15,2%	42,4%	33,3%	9,1%	
PMR		25,0%	50,0%	25,0%		
Poliartl		16,1%	41,9%	32,3%	9,7%	
Spol		20,8%	45,8%	33,3%		
SSI°		18,2%	40,9%	40,9%		
SSc		15,4%	53,8%	30,8%		
Total	0,2%	20,7%	46,1%	28,5%	3,8%	0,6%

do-se esta resposta alterada nos receptores das articulações com inflamação. As alterações na pressão atmosférica podem igualmente desequilibrar de forma transitória a pressão corporal com aumento da sensibilidade das terminações nervosas.¹¹ Embora os factores climatéricos não influenciem a história natural das doenças, podem afectar a sensação da dor por modificação das vias dos mediadores envolvidas na sensação dolorosa. Por último a influência das estações do ano no humor em certos indivíduos é um factor conhecido que se pode relacionar com a percepção da doença e da dor.²³

A generalidade dos trabalhos realizados nesta área tentaram, de forma mais ou menos directa, conhecer a possível relação entre a dor nas doenças crónicas e as alterações climatéricas. Estas alterações, dada a diversidade de componentes, muitos deles sem fácil avaliação, são muito difíceis de estudar em ambiente fechado. No entanto, tal foi feito em 1963 em ambiente controlado com au-

mento da pressão atmosférica e diminuição da temperatura, a que correspondeu um agravamento dos sintomas de artrite.⁸

Na maior parte dos trabalhos que conseguem provar uma associação entre as alterações climatéricas e a dor nas doenças reumatológicas, a humidade aumentada e a baixa temperatura são aqueles componentes que de forma mais consistente se encontram envolvidos nesta relação.^{4,5,6,7,8,9}

O tipo de clima é a segunda situação percebida pelos doentes como causa de agravamento da actividade nos doentes com AR, sendo referida por 50 a 60% dos doentes em diversos estudos.⁹ Apesar da maioria dos estudos serem contraditórios ou pouco esclarecedores, as alterações climatéricas podem influenciar os níveis de dor e de rigidez como indiciam alguns estudos.^{7,13} Se alguns estudos demonstraram a associação entre dor e rigidez com o aumento da humidade e com a redução da temperatura, outros não encontraram essa relação^{1,2,9} o que não permite uma conclusão clara acerca deste ponto. Esse contributo parece, de qualquer forma, ser pouco relevante em termos absolutos.¹²

Outros trabalhos encontraram uma associação a dor na AR e as alterações climatéricas nomeadamente com a variação de componentes atmosféricos, como a humidade relativa, as baixas temperaturas e o tempo enevadoado.^{4,8} Também o mesmo foi encontrado entre o grau de humidade e a dor e rigidez articular. Na OA, a humidade, chuva e pressão atmosférica correlacionavam-se com a dor.^{4,5,9,15,19} Gorinn *e col.*, por seu turno, encontraram uma associação positiva entre a os sintomas da AR e o frio, os dias nublados e os dias seguintes a aumentos da pressão atmosférica.¹² Contudo diversos outros estudos não encontraram qualquer correlação.^{1,21,22}

Na PMR e na Arterite de Células Gigantes, a exposição solar parece ter um papel na possibilidade do seu aparecimento. Existem estudos que referenciam a sazonalidade destas doenças. Contudo e contra tal teoria temos o facto de nos países do norte da Europa existir uma maior prevalência dessas patologias.¹⁴ No caso do LES poucos trabalhos

Quadro II. Relação da Percepção entre as Baixas Temperaturas e Dor nas Diversas Patologias

(% de respostas por questão; 0: Não responde;

1: Ficam muito piores; 2: Ficam piores; 3: Ficam na mesma;

4: Ficam melhores; 5: Ficam muito melhores)

Diagnóstico	Temperaturas Baixas					
	0	1	2	3	4	5
AP		10,2%	54,2%	25,4%	10,2%	
AR	0,5%	7,5%	45,3%	38,2%	8,0%	0,5%
BEHÇET		18,2%	36,4%	45,5%		
DITC		11,8%	55,9%	23,5%	8,8%	
DPPCa		16,7%	25,0%	58,3%		
EA		18,6%	37,2%	37,2%	7,0%	
Espasmo		33,3%	50,0%	16,7%		
FM		30,3%	38,2%	26,3%	2,6%	2,6%
GOTA			50,0%	43,8%	6,3%	
KCS		28,6%	14,3%	42,9%	14,3%	
LES	3,1%	18,8%	46,9%	25,0%	6,3%	
Lomb			40,0%	50,0%	10,0%	
OA		19,2%	43,2%	31,4%	4,9%	1,4%
OP		6,1%	45,5%	42,4%	6,1%	
PMR		25,0%	50,0%	25,0%		
Poliartl		13,8%	27,6%	41,4%	17,2%	
Spol		20,8%	50,0%	29,2%		
SSI°		22,7%	31,8%	36,4%	9,1%	
SSc			76,9%	23,1%		
Total	0,2%	15,4%	43,9%	33,4%	6,3%	0,7%

existem e para além das circunstâncias associadas à fotosensibilidade, que é critério de LES, e que se poderá associar a uma maior exposição solar que se relaciona habitualmente com aumento da temperatura, Haga e col., não encontraram variações clínicas muito significativas, para além do eritema ao longo de 1 ano de avaliações mensais.¹⁵

Quando avaliamos as diferenças entre as diferentes patologias, o comportamento não difere muito das respostas globais. Os doentes com quantificação mais elevada de dor (por EVA) são aqueles que parecem referir maior sensibilidade às alterações climatéricas. Esse facto poderá estar relacionado com aspectos psicológicos, nomeadamente pela necessidade de explicação por intervenção de factores exteriores ao indivíduo. Comparando FM e OA, estes doentes respondem de forma semelhante. No entanto, nos meses de Fevereiro, Março, Abril, Maio, Junho e Setembro os doentes com FM são proporcionalmente mais queixosos. Este aspecto traduz a experiência permanente da dor

nesta sub-população. Por outro lado, quando comparamos a amostra de OA e a amostra de AR, a única diferença situa-se na acentuação das queixas na OA com as temperaturas baixas. Na OA os meses de Janeiro, Fevereiro, Outubro, Novembro e Dezembro são mais citados para exacerbação da sintomatologia em relação à AR ($p < 0,03$). Se compararmos a OA e a EA, encontramos um aumento de queixas com o tempo seco no primeiro grupo (21% na OA, quando na EA apenas 7% a refere, $p = 0,02$). Sugere-se uma interferência ainda mais elevada do tempo húmido na EA (nenhum dos doentes se sente melhor com o tempo húmido, quando na OA 6% refere melhoria). Em ambos os grupos cerca de 70% refere agravamento com o tempo húmido. Devemos ter em conta que dada a menor dimensão de alguns grupos de doentes, a significância dos resultados nessas circunstâncias poderá ser reduzida.

Os doentes com FM referem que as condições atmosféricas influenciam a sua doença, sendo esta associação evidente em alguns trabalhos.¹⁶ Da revisão da literatura, verifica-se que Guedj e Strusberg encontraram uma

relação da dor com a pressão atmosférica, ao invés de Blecourte e Hagglund que não encontraram essa associação.^{5, 11, 17, 18}

Na lombalgia, McGorry e col. encontraram uma relação entre o grau de dor e a temperatura baixa ou a pressão atmosférica mais elevada.²⁰

As mulheres são aparentemente mais sensíveis que os homens, no que diz respeito às alterações climatéricas (62 vs 37%),⁵ o que se confirma na nossa série, embora com menor relevância (69 vs 61%). A idade e a certeza por parte do doente do diagnóstico de artrite foram identificados como factores importantes de sensibilidade às alterações climatéricas.⁵ Os doentes mais jovens parecem ter maior sensibilidade às variações atmosféricas.³ No nosso trabalho, a média de idade mais elevada foi encontrada no subgrupo que respondeu que a sua doença não é «nada influenciada» pelo clima. Este dado está de acordo com trabalhos anteriores que parecem indicar uma maior sensibilidade às variações climatéricas nas populações mais jovens. No en-

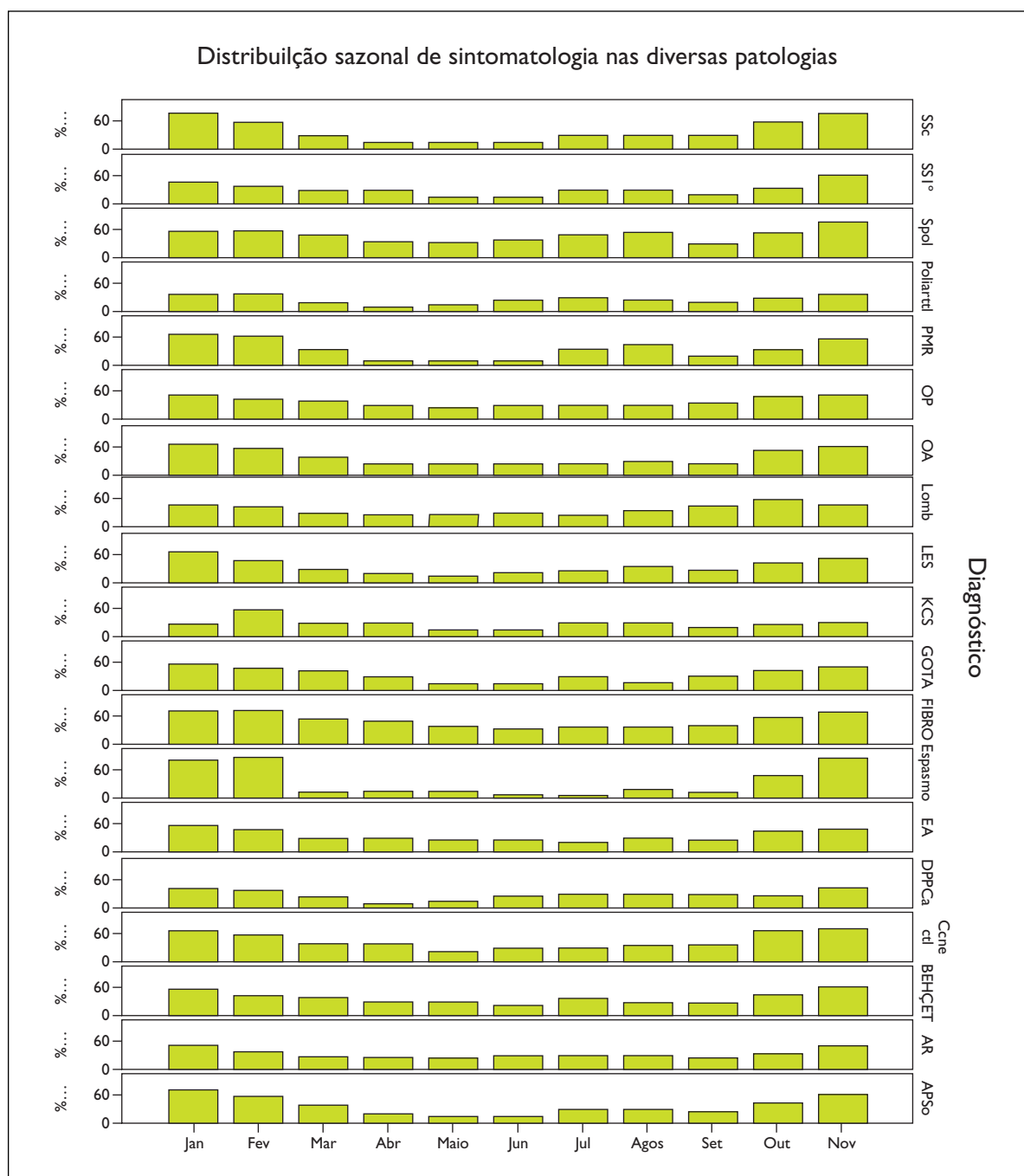


Figura 6. Distribuição sazonal da percepção da dor nas diversas patologias.

tanto, no nosso estudo tal não atinge significado estatístico.

Várias fragilidades podem ocorrer num trabalho com este desenho, quer por problemas metodológicos, quer por potenciais enviesamentos associados a estarmos a considerar a associação de duas

variáveis que dependem da memória e da relação de ambas.

Sabemos, assim, que diversas variáveis podem interferir com a associação entre a dor e as alterações climáticas em doente reumatológicos (Quadro III).

Quadro III. Factores que podem Influenciar a Relação entre as Alterações Climáticas e Dor
(Adaptado de Wilder 2003)¹⁰

Relacionado com a dor	Relacionado com as condições atmosféricas
Diferentes classificações das doenças	Numerosos índices meteorológicos (pressão, temperatura, chuva etc)
Gravidade da doença	Direcção (ex Pressão atmosférica ou temperatura a subir ou descer)
Área geográfica de residência	Estação do ano
Duração na mesma habitação/área geográfica	Clima seco vs húmido
Tempo desde a instalação da doença	Clima quente vs frio
Idade dos doentes	Alterações das condições atmosféricas
Exposição ao clima vs dentro da residência	
Uso de medicações (AINE, analgésicos etc)	
Stress e outras influências psicológicas	
Alterações hormonais	

Em complemento, pode existir uma interferência das crenças e expectativas dos doentes na resposta do questionário. Esta consiste na tendência de uma pessoa atribuir, notar e lembrar coisas que suportam a sua crença e não aquelas que contrariam tal convicção. Assim, os doentes podem-se lembrar das condições atmosféricas só quando a dor piora ou se determinada alteração é tida como agravante, pelo contrário, o doente desvaloriza outras situações que podem contribuir para essa dor (stress, descondicionamento físico, etc).

Outros trabalhos associam o humor e as alterações climáticas, nomeadamente, a exposição à luz ultravioleta, não sendo incorrecto pensar que a variação da dor possa estar associada à componente depressiva do humor.²³

Por último, está descrito que o estado actual de humor depressivo é um viés para a memória algica retrospectiva, e melhora a memória de eventos negativos.²

Apesar da quantidade potencial de enviesamentos do nosso estudo, este encerra pontos fortes importantes. O número elevado de doentes, sem precedentes na literatura, a utilização de diversas doenças e não apenas um grupo reduzido, o preenchimento supervisionado e a forma aleatória de selecção dos doentes são garantias de uma maior robustez do estudo.

Conclusão

No nosso estudo, tal como na literatura, encontra-

mos um número elevado de doentes que tinham a percepção que as variações atmosféricas influenciavam a dor e a rigidez matinal. A FM é a doença onde essa convicção parece ser superior, sendo o mesmo verdade em relação aos doentes do sexo feminino, quando comparados com os do sexo masculino.

Na população total não existiu diferença estatisticamente significativa de convicções nos vários grupos etários quanto à influência climática. As respostas foram também independentes do grau de escolaridade e de outras variáveis, como seja, o peso.

O Outono e o Inverno foram as estações do ano em que o agravamento da sintomatologia foi mais referido, sendo isso uma constante em todas as doenças. Os factores climáticos mais vezes nomeados com agravantes das queixas foram: o tempo húmido, as temperaturas baixas e a chuva.

O nosso trabalho confirma que a percepção da relação das alterações climáticas com as queixas osteo-articulares é um factor importante, devendo ser equacionado quando da avaliação clínica dos doentes.

O nosso estudo vem provar que na mesma medida que para outras populações com características sócio-culturais diferentes, os doentes reumáticos portugueses referem uma clara influência das alterações climáticas na sua doença reumática.

Contudo este trabalho não pretendeu objectivar a influência dos factores climáticos na doença reumática e quais os seus componentes, sendo que esse seria sem dúvida um importante passo no es-

clarecimento inequívoco dessa relação e uma área importante de pesquisa.

Correspondência para

Luís Cunha Miranda

Instituto Português de Reumatologia

Email: luis.miranda@ipr.pt

Referências

1. Redelmeier Da, Tversky A. On the belief that arthritis pain is related to the weather. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2895-2896
2. Chaler B, Urlacher F, Vançon G, Lemelle I, Pourel J, Guillemin F. Is quality of life affected by season and weather conditions in ankylosing spondylitis? *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:277-281
3. Jamison RN, Anderson KO, Slater MA. Weather changes and Pain: perceived influence of local climate on pain complaint in chronic pain patients. *Pain* 1995; 61:309-315
4. Dequeker J, Wuesnstenraded L. The effect os biometereological factors in Ritchie articular index and pain in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986; 15 :280-284
5. Guedj D, Weinberg A. Effects of weather conditions on rheumatic patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:158-159
6. Patberg WR. Correlation of erythrocyte sedimentation rate and outdoor temperature in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1017-1018
7. Shuty MS, Cunduff G, Degood DE. Pain complaint and the weather: sensitivity and symptoms complaints in chronic pain patients. *Pain* 1992, 49: 199-204
8. Patberg WR, Nienhus RLE, Veringa F. Relation between meteorological factors in marine climate. *J Rheumatol* 1985; 12: 711-715
9. Drane D, Berry G, Bieri D, McFarlane AC, Brooks P. The association between external weather conditions and pain and stiffness in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1309-1316
10. Wilder FV, Hall BJ, Barret JP. Osteoarthritis pain and weather. *Rheumatology* 2003;42:955-958
11. Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, Strusberg AM. Influence of weather conditions on rheumatic pain. *J Rheumatol* 2002;29 : 335-338
12. Gorin AA, Smyth JM, Weisberg JN, et al. Rheumatoid arthritis patients show weather sensitivity in daily life, but the relation is not clinically significant. *Pain* 1999; 81:173-177
13. Symmons DPM. Environmental factors and outcome of rheumatoid arthritis. *Best Prac & Res Clin Rheumatol* 2003; 17 n5: 717-722
14. Cimmino M A. Genetics and environmental factors in polymialgia rheumatica. *Ann Rheumat. Dis* 1997;56:576-577
15. Haga Hj, Brun Jg, Rekvig OP, Wetterberg L. Seasonal variations in activity of systemic lupus erithematosus in a subartic region. *Lupus* 1999; 8:269-273
16. Fors EA, Sexton H. Weather and fibromyalgia: are they related? *Ann Rheum Dis* 2002; 61:247-250
17. Blecourt ACE, Knipping AA, Voogd N, van Rijswijk MH. Wheather conditions and complaints in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993; 20: 1932-1934
18. Hagglund KJ, Deuser WE, Buclelew SP, Hewett J, Kay DR. Weather, beliefs about weather, and disease severity among patients with fibromyalgia. *Arthritis Car Res* 1994;7:130-135
19. Pateberg WR, Rasker JJ. Beneficial effect of being outdoors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29: 2020-2024
20. McGorry RW, Hsiang SM, Snook SH, Clancy EA, Young SL. Meteorological conditions and self-report of low back pain. *Spine* 1998;23 N19:2096-2103
21. Latman NS. Annual fluctuations in rheumatoid arthrthritis. *J Rheumatol* 1981;8:725-729
22. van der Laar MAJ, Bernelet MHJ, van der Strat RJ, van der Korst JK. Assesment of inflammatory joint activity in rheumatoid arthritis and change in atmospheric conditions. *Clin Rheumatol* 1991; 10:426-433
23. Hawley DJ, Wolf F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain* 1994; 59: 227-234.

7th European Lupus Meeting

Holanda, Amsterdão, 07-10 de Maio de 2008

Data limite para envio de resumos: 1 de Janeiro de 2008

PORTUGUESE GUIDELINES FOR THE USE
OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID
ARTHRITIS – DECEMBER 2007 UPDATERheumatoid Arthritis Study Group (GEAR)
of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR)**Abstract**

The authors present the revised version of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR) guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with biological therapies. In these guidelines the criteria for introduction and maintenance of biological agents are discussed as well as the contraindications and procedures in case of non-responders. Biological treatment should be considered in RA patients with a *disease activity score 28* (DAS 28) superior to 3.2 despite treatment with 20mg/week of methotrexate (MTX) for at least 3 months or, if such treatment is not possible, after 6 months of other conventional disease modifying drug or combination therapy. A DAS 28 score between 2.6 and 3.2 with a significant functional or radiological deterioration under treatment with conventional regimens could also constitute an indication for biological treatment. The follow-up should be performed each 3 months. The response criteria, at the end of the first 3 months of treatment, are a decrease of 0.6 in the DAS28 score. After 6 months of treatment response criteria is defined as follows: for those with an initial DAS28 score superior to 5.1, a reduction of the DAS28 score below 4 is required; for those with an initial DAS28 score inferior to 5.1, a decrease of the DAS28 score below 3.2 without a significant functional or radiological worsening is required. Non-responders, in accordance to the Rheumatologist's clinical opinion, should try a switch to other biological agent (tumour necrosis factor alpha antagonist, rituximab or abatacept).

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Biological Therapies; Anti-TNF-alpha; Rituximab; Abatacept.

sos sobre a utilização de terapêuticas biológicas na artrite reumatóide (AR), elaborados por um grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Nestas normas nacionais são discutidos os critérios para início e manutenção de terapêutica biológica, contra-indicações para a sua utilização e actuação se o doente for não respondedor. Para início de terapêutica biológica os doentes com AR devem ter um *disease activity score 28* (DAS 28) superior a 3,2, após pelo menos 3 meses de tratamento com metotrexato (MTX) na dose de 20mg/semana, ou, na impossibilidade de tratamento com MTX nesta dose, após 6 meses de outro fármaco convencional modificador da doença ou associação terapêutica. Está previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob terapêuticas convencionais, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. A monitorização deve ser efectuada trimestralmente. São considerados critérios de resposta após os primeiros 3 meses de terapêutica a verificação de uma redução do DAS28 superior a 0,6. A partir dos 6 meses de terapêutica considera-se a existência de resposta clínica se os doentes com um DAS28 inicial superior a 5,1 tiverem uma redução do DAS28 para níveis inferiores a 4 ou, se os doentes com um DAS28 inicial inferior a 5,1 apresentarem uma redução para menos de 3,2 desde que não ocorra degradação funcional ou radiológica significativa. Nos doentes considerados não respondedores o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para outro agente biológico (antagonista do factor de necrose tumoral alfa, rituximab ou abatacept).

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Terapêutica Biológica; Anti-TNF-alfa; Rituximab; Abatacept.

Resumo

Os autores apresentam a actualização dos Consen-

Introduction

In 2003, the Rheumatoid Arthritis Study Group

(GEAR – Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide) of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia) published the first version of the guidelines for the use of biological therapies in rheumatoid arthritis (RA) in Acta Reumatológica Portuguesa (ARP). With the publication of new evidence on the use of these treatments and an increased experience on their use, it was mandatory to revise and update these guidelines.

The monitoring of RA patients in Portugal is performed according to a national protocol of follow-up. The adopted model is based on the systematic use of a RA patient follow-up form, which includes a core set of variables, approved by the GEAR as well as by all national Rheumatology Department Directors. This follow-up protocol includes the data proposed initially in 2001 and reviewed in 2007.¹ The criteria used in these guidelines are based on the standardised use of validated assessment tools: the disease activity score 28 (DAS 28),^{2,3} the health assessment questionnaire (HAQ)⁴ and the radiology assessment of Sharp score modified by van der Heijde (SvdH).⁵ Although these recommendations contain some original concepts, their general structure follows the pattern of other international recommendations.⁶

Guidelines for the use of biological therapies in RA patients

The guidelines intend to propose national recommendations, approved by SPR members, for the use of biological therapies in RA. The guidelines' aims are:

- To improve the quality of clinical practice in the field of Rheumatology;
- To guarantee a rational use of biological therapies approved for use in RA patients (infliximab and anakinra in association with methotrexate (MTX); adalimumab and etanercept in association with MTX or in monotherapy; and rituximab or abatacept in patients who are non-responders to tumour necrosis factor alpha antagonist treatments (TNF-alpha)), avoiding their use in circumstances where they have not demonstrated efficacy and a good cost-effectiveness.

Selection of patients for treatment with biological agents

Patients who fail or have an inadequate response

to conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are eligible for treatment with biological therapies. «Inadequate response or treatment failure» is defined when a patient, treated with conventional DMARDs over a period of time deemed adequate in these guidelines, present one of the following situations:

- DAS > 3.2 or
- $2.6 < \text{DAS} < 3.2$ and worsening of HAQ > 0.22 (6/6M)⁷ or worsening x-ray scores: Larsen > 6 / SvdH > 5 (12/12M)⁸

For all patients selected for treatment with biological therapies, a RA patient follow-up form should always be filled in. This follow-up form is the assessment tool used for monitoring therapeutic efficacy of biological treatments and constitutes the basis for the SPR database and Registry of RA patients treated with biological therapies.

Criteria for introduction of biological agents

1. Biological agents are recommended for patients with an inadequate response to MTX used in a stable dose of at least 20 mg/week (orally or parenterally), for at least 3 months.
2. In case of intolerance, toxicity or refusal (signed statement) to take MTX, the patient may be considered eligible for treatment with a biological agent if there is an inadequate response (according to the above provided definition) after a period of at least 6 months of treatment with a stable dose of another conventional DMARD or an association of conventional DMARDs. In these circumstances, the patient will be eligible for treatment with biological therapies that do not require simultaneous use of MTX.

Criteria for maintenance of biological therapy according to assessment performed every 3 months

1. The first decision is taken 3 months after the introduction of biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:
 - Maintenance of biological treatment if responder, e. g., if there is an improvement of at least 0.6 in the DAS28 score.
2. Subsequent decision after 6 months of treatment with biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:

2. a) if the initial DAS28 < 5.1, the therapy is maintained if:
 - DAS28 < 2.6 or
 - 2.6 < DAS28 < 3.2 in two successive assessments without significative worsening of the HAQ score assessed each 6 months and/or x-ray progression evaluated every 12 months
2. b) if initial DAS28 > 5.1, the therapy is maintained if:
 - DAS28 < 4 in consecutive assessments

Procedure in case of inadequate response to a biological agent

If the patient fails or has an incomplete response to a first-line biological treatment the Rheumatologist, according to the current evidence, may proceed to switch to a second biological agent: TNF- α antagonist, rituximab or abatacept.

Tuberculosis screening before introduction of biological therapies

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pneumology (SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia) have developed recommendations on the diagnosis and treatment of latent tuberculosis (LTB) and active tuberculosis (ATB) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with TNF- α antagonists.⁹ With the current knowledge and state of evidence, these guidelines should be applied to the other biological therapies available.

Due to the high risk of tuberculosis (TB) in patients with IJD, a screening of ATB and LTB should be held as soon as possible, preferably at the moment of diagnosis of a rheumatic disease. However, and even if the screening has been performed at disease onset, the assessment should be repeated before introduction of biological therapy. Whenever there is an indication for tuberculosis therapy (LTB or ATB), this should preferably be completed before introduction of a biological therapy. In case of high IJD activity, the anti-TNF- α therapy may be introduced after two months of antibacillary therapy for ATB, or after one month, for LTB.

Tuberculosis screening includes chest X-ray and

tuberculin skin test (TST) performed according to SPP recommendations with the use of 2 Units of Tuberculin RT23. If the induration is inferior to 5 mm, the test should be repeated 1 to 2 weeks afterwards on the opposite forearm. The test is considered negative if the second result is equally inferior to 5 mm.

Definition of latent tuberculosis:

- Previous history of tuberculosis inadequately treated
- Gohn complex on chest X-Ray and no previous eradicating treatment
- TST > 5mm without history of ATB
- Negative TST in an immunocompromised patient

The decision to initiate chemoprophylaxis should be assessed by weighing the individual risk of LTB and the fact that isoniazid toxicity is higher in individuals over 50 years of age and/or with previous liver disease and/or alcohol drinking habits.

Whenever an indication for treatment of LTB or ATB is requested, the patient should be referred to a National Pneumology Diagnosis Centre (Centro de Diagnóstico Pneumológico, CDP).

«Absolute» contraindications

- Active infection;
- Concurrent administration of live vaccines;
- Recent history (<5 years) of malignancy (except in the case of basal cell cancer);
- Congestive heart failure (NYHA class III-IV);
- History of demyelinating disease.

Pregnancy

1. Biological therapy should not be started in pregnant or breastfeeding women.
2. If pregnancy occurs under treatment, biological therapy should be stopped.

Criteria for temporary suspension/postponement of introduction

1. Active infection
2. Recurrent infection or high risk for infections
3. Major surgery planned

Correspondence to

Portuguese Society of Rheumatology
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

References

1. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide (PMAR). Revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reum Port* 2007; 31:367-374.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
3. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
4. Fries J F, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
6. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63:ii2-ii12.
7. Bruce B, Fries J F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20--26.
8. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Bors M. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. *J Rheumatol* 2001; 28:904-910.
9. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Acta Reumatol Port* 2006; 31:237-245.

13th International Conference for Behçet's Disease

Austria, Pörschach/Klagenfurt 24-27 de Maio de 2008de

Data limite para envio de resumos: 20 de Janeiro de 2008

35th European Symposium on Calcified Tissues

Espanha, Barcelona, 24-28 de Maio de 2008

PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO CLÍNICA DA ARTRITE REUMATÓIDE [PMAR] – REVISÃO DE DEZEMBRO DE 2007

J. E. Fonseca,^{*,**} H. Canhão,^{**,*} P. Reis,^{***} H. Jesus,^{****} J.A. Pereira da Silva,^{**}
Jaime Branco,^{*****} M.Viana Queiroz^{**}

Resumo

Os autores apresentam a versão actualizada do Protocolo de monitorização clínica da Artrite Reumatóide (PMAR), a qual visa contribuir para a padronização da observação clínica destes doentes, particularmente quando submetidos a terapêuticas biológicas.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Terapêuticas Biológicas; Protocolo de Monitorização; PMAR

Abstract

The authors present the update of a protocol for the clinical follow-up of Rheumatoid Arthritis Patients (PMAR) which aims to contribute to a standardized clinical observation of these patients, particularly when they are being treated with biologic therapies.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Biologic Treatments; Follow-up Protocol; PMAR

Introdução

O progresso no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da Artrite Reumatóide (AR) condicionou uma mudança significativa na atitude terapêutica desta doença. Um tratamento adequado e precoce poderá reduzir a incapacidade, morbida-

de e mortalidade dos doentes com AR.¹

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas numa intervenção dirigida a vias específicas e consideradas fundamentais na cadeia fisiopatológica da lesão articular na AR, deu um novo impulso à capacidade de controlar esta doença. Actualmente, é possível considerar a remissão da doença como o objectivo primário da terapêutica, para um número crescente de doentes.

Apesar destas perspectivas optimistas, todos os fármacos podem apresentar toxicidade, nalguns casos potencialmente fatal. Além disso, a utilização destas novas abordagens terapêuticas, das quais os antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (TNF α) são um exemplo, tem ainda algumas limitações. Nomeadamente, está ainda por esclarecer o impacto da sua efectividade clínica e dos seus potenciais efeitos adversos a longo prazo (principalmente infecções e neoplasias).

Todos estes argumentos reforçam a necessidade de efectuar um seguimento padronizado, rigoroso e objectivo dos doentes com AR. Esta monitorização clínica só é possível com um suporte escrito estruturado, que seja de rápida execução, reproduzível e permita obter dados relativos à evolução da doença de acordo com os critérios de resposta propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR)² e/ou pela *European League Against Rheumatism* (EULAR).^{3,4} Para além disso, o protocolo deverá ainda incluir uma avaliação inicial pormenorizada, que possibilite uma análise exaustiva das características da doença, das patologias associadas e das terapêuticas anteriormente efectuadas.

O protocolo de monitorização clínica da AR (PMAR), que aqui publicamos em versão revista, permite sustentar a criação de uma base de dados das características epidemiológicas dos doentes com AR e pode funcionar também como instrumento de orientação para decisões terapêuticas. A eventual convergência de vários Centros de Reumatologia na utilização de plataformas de avalia-

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

**Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa

***Consultor de Reumatologia

****Unidade de Reumatologia, Hospital Central do Funchal

*****Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental/Hospital Egas Moniz e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

ção dos doentes com AR, permitirá a constituição de bases de dados fidedignas e completas, contribuindo para a realização de estudos multicêntricos prospectivos e para a avaliação da efectividade e da segurança das terapêuticas antagonistas do TNF α e de outras terapêuticas biológicas que se perfilam num futuro próximo.

O PMAR

São raros os trabalhos publicados sobre protocolos de monitorização da AR, embora a sua utilização seja prática corrente no acompanhamento clínico em alguns centros de referência. O protocolo que apresentamos neste artigo (PMAR) foi desenvolvido inicialmente em 1999 na consulta de reumatologia do Hospital de Santa Maria para avaliar doentes candidatos ou sob terapêutica biológica, tendo sido publicado inicialmente no *Jornal do Comité Ibero-Americano de Reumatologia*.⁵ Foi, mais tarde, progressivamente adaptado e utilizado nos Hospitais de Dia do Hospital Egas Moniz e do Hospital de Santa Maria. É esta adaptação e simplificação que é publicada neste artigo. A duração do preenchimento da primeira avaliação é de cerca de 30 minutos e as reavaliações demoram cerca de 5 minutos. Após a conclusão do desenho deste protocolo (PMAR) foi publicado por Pincus *et al*.⁶ um protocolo designado por SPERA, com objectivos semelhantes ao protocolo aqui apresentado, mas que não inclui escalas visuais analógicas, não avalia uma potencial luxação C1/C2 e não regista as injecções intra-articulares de corticóides.

No PMAR a avaliação inicial é composta por uma folha de rosto que contém dados identificativos do doente como o nome completo, a morada e o contacto telefónico e está preparada para ser separada do restante registo, de forma a garantir a confidencialidade dos dados de saúde do doente (com identificação codificada), se eventualmente a informação contida no protocolo for processada fora do hospital ou por pessoas não directamente envolvidas no seguimento clínico do doente. A primeira página (Figura 1) reúne dados demográficos do doente como o sexo, idade, raça, naturalidade, profissão, escolaridade e situação laboral. Inclui ainda dados epidemiológicos como o peso, altura, hábitos tabágicos/alcoólicos e os antecedentes pessoais não reumáticos. Registam-se ainda a data do início da doença e do diagnóstico. Na segunda página (Figura 2) ficam anotadas as manifestações extra-ar-

ticulares, o *score* radiológico (segundo o método de Sharp modificado por van der Heijde⁷), a presença ou ausência de luxação C1/C2, a terapêutica de fundo actual e a terapêutica de fundo prévia. Na página 3 (Figura 3) caracteriza-se o consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e de corticóides (*per os* ou por injeção intra-articular) e ainda as cirurgias articulares prévias. A caracterização da actividade da doença é feita na segunda metade da página 3 e na página 4 (Figura 4), através do registo da rigidez matinal, escala visual analógica da actividade da doença avaliada pelo doente, escala visual analógica da actividade da doença avaliada pelo médico, escala visual analógica da dor avaliada pelo doente e número de articulações tumefactas, dolorosas e com limitação funcional (assinaladas em 3 homúnculos diferentes). Ainda na página 4 (Figura 4) registam-se os resultados laboratoriais mais relevantes: factor reumatóide, anticorpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), velocidade de sedimentação (VS), proteína C reactiva (PCR), hemoglobina, plaquetas, anti-SSA, anti-SSB e tipagem HLA DRB1. Nesta página é também registada a classe funcional segundo o ACR⁸ e o resultado do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).⁹ A partir da página 4 anexam-se documentos de suporte ao protocolo: os critérios ARA da AR,¹⁰ a definição de Síndrome de Sjögren adoptada,¹¹ a definição das classes funcionais ACR e o questionário do HAQ. É proposto ainda que na avaliação inicial seja aplicado o SF-36. A avaliação do *score* radiológico e do SF36 só deve ser repetida após intervalos superiores a 1 ano.

As avaliações subsequentes são efectuadas através do preenchimento duma versão simplificada do PMAR, constituída apenas por uma página e pelo HAQ (Figura 5).

A nossa experiência com a aplicação deste protocolo demonstrou a sua aplicabilidade e interpretação fácil. Permitiu rigor no acompanhamento dos doentes e na avaliação da eficácia das terapêuticas instituídas, particularmente das terapêuticas biológicas, e já serviu de base a várias publicações.¹²⁻¹⁶

A utilização de plataformas de colheita de dados comuns ou que, pelo menos, partilhem aspectos nucleares, será fundamental para a articulação da informação colhida nos vários registos locais de doentes com AR sob terapêutica biológica. Esta base comum tornará mais fácil a implementação de um registo nacional, informatizado, *online*, dos doentes com AR sob terapêutica biológica.

Figura 1. Primeira página do PMAR**Data:** ____/____/____**Identificação**

- 1** Nome do doente: _____
- 2** NID _____ **3** Sexo: M ☐ F ☐
- 4** Data de Nascimento (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____
- 5** Raça: _____ **6** Naturalidade: _____
- 7** Escolaridade [nº de anos de escolaridade]: _____
Nível máximo atingido (primário, preparatório, secundário, licenciatura, mestrado, doutoramento)
- 8** Profissão: _____
- 9** Situação laboral **antes** do início da DOENÇA: a tempo inteiro ____; a tempo parcial ____; trabalho em casa ____; reformado(a) ____; reformado(a) por invalidez ____; de baixa ____; Outra _____
- 10** Situação laboral **actual**: a tempo inteiro ____; a tempo parcial ____; trabalho em casa ____; reformado(a) ____; reformado(a) por invalidez ____; de «baixa» ____; regime laboral adaptado ____.
Consequência da AR? ____
- 11** Com quem vive: _____
- 12** Número de consultas/ano de Reumatologia: _____

Caracterização de Factores de Risco

- 13** Peso (Kg): ____ Altura (cm): ____ IMC (Kg/m²) _____
- 14** TA ____ Pulso ____
- 15** Consumo de Álcool (>10g/dia): S/N ☐
- 16** Tabagismo (>10 cigarros dia): S/N ☐
- 17** Anticoncepção Oral: S/N ☐
- 18** Antecedentes pessoais. Discriminar as doenças associadas e a idade na altura do diagnóstico:
- | | |
|---|--|
| Cardiopatia isquémica _____ | Enfarte agudo do miocárdio _____ |
| HTA (discriminar complicações) _____ | Outras doenças cardiovasculares _____ |
| Úlcera péptica (gástrica/duodenal) _____ | Complicações úlcera péptica (perfuração, hemorragia) _____ |
| Outras doenças gastro-enterológicas _____ | Diabetes (I/II) _____ |
| Doenças renais _____ | Doenças pulmonares _____ |
| Doenças neoplásicas _____ | Doenças infecciosas _____ |
| Doenças endocrinológicas _____ | Doenças hematológicas _____ |
| Doenças neurológicas _____ | Outras doenças _____ |
- 19** Antecedentes familiares reumatológicos (AR, LES, EASN). _____

Início da DOENÇA ACTUAL

- 20** Data início dos sintomas (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____
- 21** Data do diagnóstico (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____

Figura 2. Segunda página do PMAR.

Manifestações clínicas

- 22 Síndrome de Sjögren secundário (critérios em anexo): ☐
- 23 Nódulos subcutâneos (Nod): ☐
- 24 Amiloidose (Amil): ☐
- 25 Fibrose pulmonar (Fp): ☐
- 26 Vasculite (Vasc): ☐
- 27 Atingimento ocular (não decorrente do SS, ex: episclerite) (Oft): ☐
- 28 Serosite (Ser): ☐
- 29 Caplan (Cap): ☐
- 30 Felty/LGL (FLGL): ☐
- 31 Raynaud (Ray): ☐
- 32 Adenopatias (Adeno): ☐
- 33 Livedo reticularis (Liv): ☐
- 34 Atingimento renal para além da amiloidose (discriminar) _____
- 35 Atingimento do sistema nervoso periférico (discriminar) _____
- 36 Envolvimento pulmonar para além da fibrose pulmonar (discriminar) _____
- 37 Envolvimento cardíaco para além da serosite (discriminar) _____

Alterações radiológicas

- 38 Score Sharp/van der Heijde [folha de registo em anexo]: E ____ SJN ____ Total ____
- 39 Subluxação anterior C1-C2 (superior a 2,5mm em flexão anterior): S/N ☐

Terapêutica

- 40 Terapêutica de fundo actual (DMARD) e respectiva dose:

Sais de ouro	Metotrexato	Hidroxicloroquina	Ciclosporina
Leflunomida	Sulfasalazina	Infliximab	Etanercept
Azatioprina	Anakinra	Adalimumab	Rituximab
Outros			

Efeitos adversos? _____

- 41 Terapêutica de fundo prévia (DMARD)

Nota: A informação deverá ser discriminada da seguinte forma: nome, dose, data de início e interrupção, motivo de interrupção (efeito adverso (EA) – qual?; Ineficácia (I); outro motivo (O) – qual?).

Figura 3. Terceira página do PMAR.

42 Consumo actual de AINE (nome e dose) _____

43 Consumo de corticóides (nome, dose, data de início e de interrupção) _____

44 Número de injeções intraarticulares de corticóide (discriminar corticóide usado e dose) _____

Cirurgias efectuadas

45 Artroplastias/artrodeses/artroscopias (data e localização) _____

46 Cirurgias periarticulares (data e localização) _____

Actividade da doença

47 Rigidez matinal (minutos): _____

48 Escala analógica visual da actividade geral da doença, segundo a opinião do doente (100mm). Deverá ser feita a seguinte pergunta: «Como é que se está a sentir hoje em relação à sua doença?»

(S/ actividade) 0 _____ 10 (Max. actividade)

49 Escala analógica visual da dor (100mm).

(S/ dor) 0 _____ 10 (Max. dor)

50 Escala analógica visual da actividade geral da doença, segundo a opinião do médico (100mm).

(S/ actividade) 0 _____ 10 (Max. actividade)

51 Articulações dolorosas, assinalar no homúnculo

52 Articulações tumefactas, assinalar no homúnculo

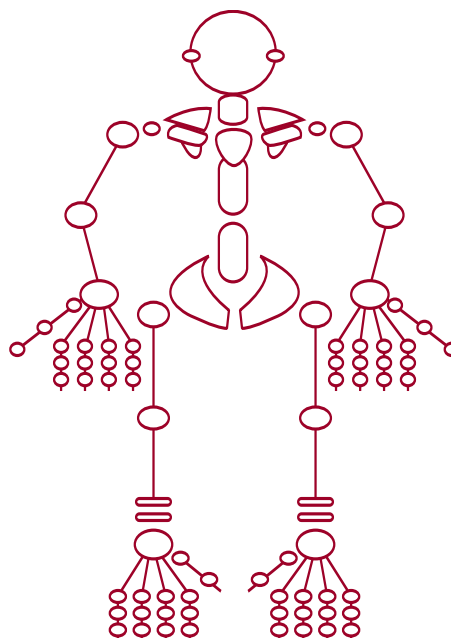
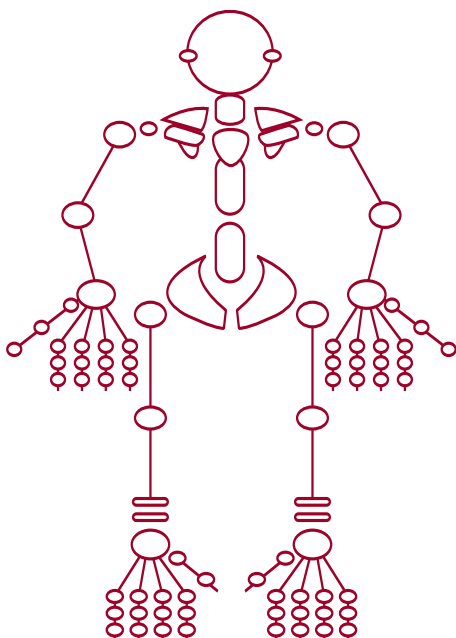
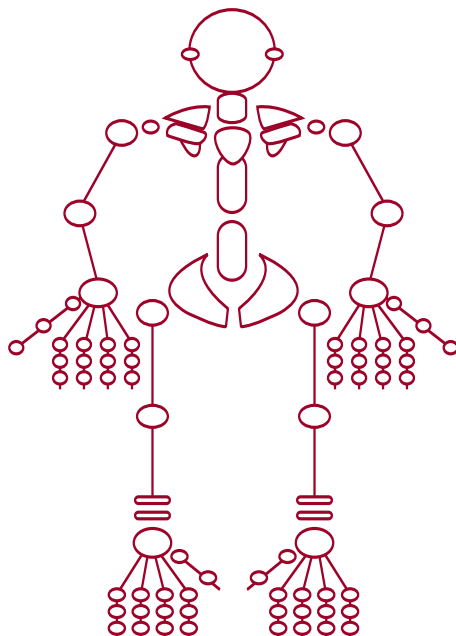


Figura 4. Quarta página do PMAR.

53 Articulações deformadas ou com limitação funcional, assinalar no homúnculo



Laboratório

54 Ra test [valor/valor ref.]: ____ / ____ Waler-Rose [valor/valor ref.]: ____ / ____

55 VS (mm/l³h): ____

56 PCR(mg/dl) [valor/valor ref.]: ____ / ____

57 Hb(g/dl): ____

58 Plaquetas: ____

59 Anti-SSA [título/valor ref.]: ____ / ____

60 Anti-SSB [título/valor de ref.]: ____ / ____

61 ANA [título/valor de ref.]: ____ / ____

62 HLA DRB1 (epitopo compartilhado): ____

63 Anticorpos anti-péptidos citrulinados (anti-CCP): ____ / ____

64 Classe funcional ACR [escala em anexo, I-4]: ____

65 HAQ [inquérito em anexo]: ____

66 SF-36 [inquérito em anexo]: ____

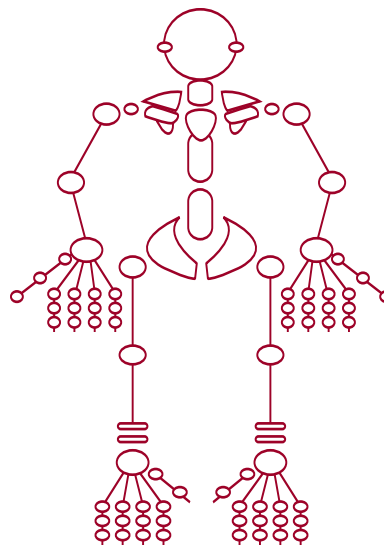
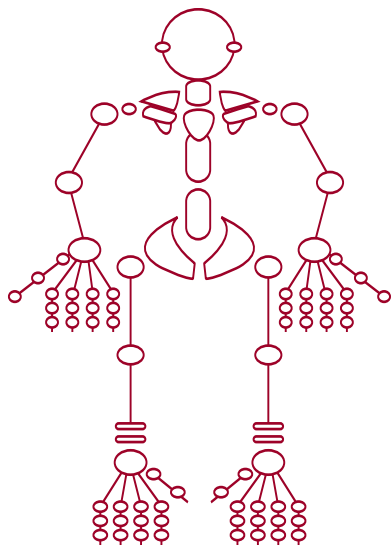
67 DAS28: ____

Nome do Médico: _____

Figura 5. PMAR Follow-up**Data:** ____/____/____**Nome** _____

- 1 Situação laboral **actual**: a tempo inteiro ____; a tempo parcial ____; trabalho em casa ____; reformado(a) ____; reformado(a) por invalidez ____; de baixa ____; Outra _____
- 2 Houve alguma intercorrência? _____
- 3 Terapêutica de fundo actual (DMARD) e respectiva dose:

Sais de ouro	Metotrexato	Hidroxicloroquina	Ciclosporina
Leflunomida	Sulfasalazina	Infliximab	Etanercept
Azatioprina	Anakinra	Adalimumab	Rituximab
Outros _____			
Efeitos adversos? _____			
- 4 Consumo actual de AINE (nome e dose) _____
- 5 Consumo actual de corticosteróides (nome e dose) _____
- 6 Rigidez matinal (minutos): _____
- 7 Escala visual analógica da actividade geral da doença, segundo a opinião do doente (100mm).
(S/ actividade) 0 _____ 10 (Max. actividade)
- 8 Escala visual analógica da dor (100mm).
(S/ Dor) 0 _____ 10 (Max. Dor)
- 9 Escala visual analógica da actividade, segundo a opinião do médico (100mm).
(S/ actividade) 0 _____ 10 (Max. actividade)
- 10 VS (mm/l³h): _____ PCR (mg/dl): _____
- 11 Articulações dolorosas, assinalar no homúnculo
- 12 Articulações tumefactas, assinalar no homúnculo



- 13 Classe funcional ACR _____ 14 DAS28 _____ 15 HAQ _____
- 16 Outros diagnósticos/problemas clínicos surgidos de novo _____
- 17 Exame objectivo geral _____
- 18 **HAQ (Health Assessment Questionnaire)**

Referências

1. Krause D, Schleusser B, Herborn G et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:14-21.
2. Felson DT, Jennifer JA, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measure for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-740.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
4. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
5. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. *Jornal CIAR* 2001; 11: 113-118.
6. Pincus T, Brooks RH and Callahan LE. A proposed 30-45 minute 4 page standard protocol to evaluate rheumatoid arthritis (SPERA) that includes measures of inflammatory activity, joint damage, and longterm outcomes. *J Rheumatol* 1999; 26: 473-80.
7. van der Heijde. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde Method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
8. Hochberg MC, Rowland WC, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1992; 35: 498-502.
9. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
11. Fonseca JE, Canhão H, Dias FC, et al. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients: comment on the article by Drosos et al and on the letter by Ronda et al. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 470-1.
12. Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária – avaliação clínica e radiográfica e segurança. *Acta Reum Port* 2004; 29: 21-32.
13. Fonseca JE, Cortez-Dias N, Francisco A, et al. Inflammatory cell infiltrate and RANKL/OPG expression in rheumatoid synovium: Comparison with other inflammatory arthropathies and correlation with outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 185-192.
14. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005;30:63-71
15. Canhão H, Fonseca JE, Castelão W, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização da Espondilite Anquilosante (PMEA). *Acta Reumatol Port* 2003; 28 (2): 93-7
16. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia Consensus para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide-Atualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005;30:349-53.

EULAR 2008

França, Paris, 11-14 de Junho de 2008

Data limite para envio de resumos: 31 de Janeiro de 2008

FEBRE REUMÁTICA ASSOCIADA A PÚRPURA DE HENOC-SCHÖNLEIN: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Juliana Torres,* Sheila de Oliveira,** Rozana de Almeida,* Christina Pelajo,*
Flávio Sztajnbok,** Marta Cristine Rodrigues****

Resumo

Introdução: A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma das vasculites mais frequentes na faixa etária pediátrica. Vários microorganismos têm sido sugeridos como possíveis agentes etiológicos, dentre eles o estreptococo β -hemolítico do grupo A (EBHA).

Caso-Clinico: R.L.B., 7anos, apresentou febre e poliartrite migratória, evoluindo no dia seguinte com lesões purpúricas em membros inferiores e nádegas. Chegou ao nosso hospital no sétimo dia de doença com orofaringe hiperemiada, linfonodomegalia cervical, sopro sistólico, poliartrite e púrpura palpável. À admissão evidenciava urinálise com proteinúria e piúria, hemograma normal, marcadores de atividade inflamatória e título de antiestreptolisina O (ASO) elevados. O eletrocardiograma mostrava aumento do intervalo PR e sobrecarga ventricular esquerda. O ecocardiograma confirmou insuficiência mitral moderada a grave com espessamento valvar. Após tratamento com prednisona (2mg/kg/dia) e penicilina benzatina, apresentou melhora clínica e laboratorial.

Discussão: A literatura relata casos de PHS associada a febre reumática (FR) com cardite. Nosso relato acrescenta mais uma evidência da possibilidade de estreptococos serem agentes desencadeantes da PHS.

Palavras-chave: Púrpura de Henoch-Schönlein; *streptococcus*; Febre Reumática; Cardite Reumática.

Instituição: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira— Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

*Médica pediatra - Especialização em reumatologia pediátrica

**Médica pediatra, reumatologista pediátrica, chefe do serviço de reumatologia pediátrica

***Médico pediatra, reumatologista pediátrico, professor assistente do departamento de pediatria

****Médica pediatra, reumatologista pediátrica

Abstract

Introduction: Henoch-Schönlein purpura is one of the most common vasculitis in children. Some microorganisms have been suggested as possible etiological agents, as group A streptococcus.

Case report: R.L.B., 7 years old, presented with purpuric lesions in lower extremities and buttocks, following fever and polyarthritis. After 7 days, he arrived in our hospital showing pharyngitis, new systolic murmur, migratory polyarthritis and palpable purpura. His urinalysis had raised proteins and white cell count, hemogram was normal, sedimentation rate and streptococcal antibody titer were elevated. Electrocardiography showed a prolonged PR interval and echocardiogram confirmed moderate to severe mitral valve regurgitation. The patient was treated with prednisone (2mg/kg/day) and penicillin G benzathine, with clinical and laboratory improvement.

Discussion: Literature reports HSP associated with rheumatic fever and carditis. Our case adds further evidence to the possibility of streptococcus being a causal agent of HSP.

Keywords: Henoch-Schönlein Purpura; *Streptococcus*; Acute Rheumatic Fever; Rheumatic Carditis.

Introdução

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma das vasculites sistêmicas mais comuns em crianças.¹ Apesar de predominar na faixa etária pediátrica, os critérios de diagnóstico e classificação utilizados para o diagnóstico de PHS em crianças não diferiam daqueles usados para adultos, estabelecidos pelo ACR (*Colégio Americano de Reumatologia*) em 1990.² Em 2006, uma revisão dos critérios de classificação das vasculites pela EULAR/PreS (Liga Eu-

ropéia Contra Reumatismo/Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica) sugeriu adequar melhor os conceitos já existentes à população pediátrica.³ Apesar destes critérios ainda não terem sido validados, foi proposto que o diagnóstico da PHS em crianças fosse baseado na presença obrigatória de púrpura palpável e pelo menos um dos seguintes critérios: dor abdominal difusa, qualquer biópsia mostrando depósitos predominantes de IgA, artrite aguda e/ou artralgia e envolvimento renal (hematúria e/ou proteinúria).

A etiologia da PHS não está esclarecida mas frequentemente se observa seu aparecimento após uma infecção de vias aéreas superiores. Entretanto, não há uma tendência de surtos epidêmicos, o que significa que a doença não é causada por um único agente infeccioso. De fato, uma variedade de microorganismos têm sido sugeridos como agentes etiológicos: herpes *zoster*, vírus da hepatite A e B, parvovírus, adenovírus, micoplasma, vírus Epstein-Barr, pneumococo, yersinia, *legionella*, estreptococo.⁴⁻⁸ Embora controversa, a relação com estreptococo β -hemolítico do grupo A tem sido sugerida em alguns estudos e corroborada pela rara associação de PHS e febre reumática, incluindo casos com cardite reumática.⁹⁻¹⁴

A PHS é uma vasculite de pequenos vasos com depósito de IgA que pode acometer pele, rins, articulações e trato gastrointestinal. A PHS é ligeiramente predominante em meninos, sendo mais frequente na faixa etária dos quatro aos oito anos. Suas principais manifestações clínicas incluem: púrpura palpável de distribuição simétrica principalmente em membros inferiores e nádegas, dor abdominal em cólica, que pode ser acompanhada por sangramento, artralgia ou artrite de grandes articulações e manifestações renais desde hematúria microscópica até síndrome nefrótica. Manifestações clínicas menos comuns incluem orquite, hemorragia conjuntival, pulmonar ou no sistema nervoso central.¹⁵ A cardite é um evento raro e, quando ocorre, refere-se a miocardite. A febre reumática é uma complicação pós-estreptocócica cujas principais manifestações clínicas são a poliartrite migratória, cardite e coréia. Não são observadas grandes diferenças na distribuição dos sexos e predomina nos escolares.

Relato de Caso

R.L.B., 7 anos, mestiço, masculino, apresentou qua-

dro de febre, poliartrite migratória acometendo ombros, joelhos e tibiotársicas. Em menos de 24 horas evoluiu com lesões papulares purpúricas em membros inferiores e nádegas. No terceiro dia de evolução, por manter o quadro de febre e púrpura, foi em Unidade Básica de Saúde onde foi diagnosticada amigdalite e prescrita amoxicilina. Chegou ao nosso hospital no 7º dia de evolução, observando-se ao exame físico hiperemia de orofaringe, linfonodomegalia cervical anterior dolorosa, sopro sistólico em foco mitral, artrite em tornozelo e punho esquerdos, púrpura palpável em membros inferiores, nádegas e face extensora de cotovelos (Figuras 1 e 2). Os exames laboratoriais à admissão evidenciavam urinálise com proteinúria significativa, corpos cetônicos, urobilinogênio, piócitos 4 a 6 p/c, hemácias 1 a 2 p/c, hemograma com hematócrito de 31,7%, hemoglobina 11,4g/dl, 13.600 leucócios/mm³ (6% bastões, 70% segmentados, 18% linfócitos e 6% monócitos) e 266.000 plaquetas/mm³. Apresentava ainda VHS: 110 mm/h, PCR 88 mg/dl (valor de referência até 6 mg/dl), fator reumatóide negativo, anticorpo antinuclear negativo, anti-DNA negativo, ASO elevada (> 200 UI/ml) e fração do complemento (C3) normal. A cultura de orofaringe, realizada no quarto dia de amoxicilina, foi negativa. O eletrocardiograma mostrou um aumento do intervalo PR e sobrecarga ventricular esquerda. O ecocardiograma confirmou a presença de insuficiência mitral moderada a grave, espessamento valvar mitral e sobrecarga de volume em cavidades esquerdas. O tratamento foi iniciado com prednisona (2mg/kg/dia) e penicilina benzatina em dose única de 600.000 UI. Evoluiu bem, recebendo alta no 12º dia, sem sintomas articulares, involução das lesões cutâneas, normalização do exame de urina e redução da velocidade de hemossedimentação (10 mm/1ª hora). O paciente permanece com insuficiência mitral leve, faz profilaxia secundária com penicilina benzatina corretamente e não apresentou recidiva durante o acompanhamento de 2 anos.

Discussão

O EBHA pode causar doenças infecciosas e pós-infecciosas. Os modelos clássicos de doenças pós-infecciosas são a glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) e a febre reumática (FR). Existem suposições que o estreptococo poderia ser um dos agentes etiológicos da PHS, considerada uma das vas-



Figura 1. Púrpura palpável em membros inferiores.



Figura 2. Púrpura em nádegas.

culites mais comuns da faixa etária pediátrica.¹¹

Na verdade, em muitos casos de PHS é possível se detectar história de infecções de vias aéreas superiores prévia e algumas vezes é suspeitada a etiologia estreptocócica. Isto tem sido reforçado por algumas pesquisas que mostram a presença desta bactéria ou do aumento dos níveis de ASO em cerca de 49% dos casos de PHS.¹⁶ Ainda a favor desta hipótese estão os relatos da rara associação de PHS e FR, doença sabidamente de origem pós-estreptocócica. Nosso relato de caso refere-se a um menino de 7 anos de idade, onde critérios de febre reumática e PHS coexistiram, acrescentando mais uma evidência da possibilidade de estreptococos serem agentes desencadeantes da PHS. O diagnóstico de GNDA foi considerado, entretanto, a ausência de edema, hipertensão arterial, a normocomplementenemia e a existência da púrpura palpável nos levou a afastar tal hipótese.

Tanto a PHS como a FR podem cursar com artrite, o que pode trazer dificuldades no diagnóstico diferencial das 2 doenças quando outros critérios maiores não estão presentes. A literatura mostra alguns relatos de casos de PHS associada a FR com cardite, diminuindo as dúvidas sobre a possibilidade de coexistência das doenças. O primeiro relato de caso envolvendo as duas enfermidades foi feito por Gairdner em 1948¹⁷ e uma pesquisa no PUBMED com os termos FR e PHS detectou 7 artigos e 9 casos com essa associação.⁹⁻¹⁵ Em geral, a PHS é a primeira manifestação, seguida por 5 a 12 dias do diagnóstico de FR por causa do aparecimento de cardite. Interessante notar que todos os casos assim descritos apresentaram artrite no curso clínico. Em ambas as doenças, a artrite se-

gue um curso agudo e se caracteriza pelo envolvimento preferencial de grandes articulações. Na FR, na grande maioria dos casos o padrão é de poliartrite migratória, enquanto na PHS esta é geralmente oligoarticular, transitória, mas não migratória.

O nosso paciente ainda apresentava sinais clínicos de amigdalite mas a cultura para estreptococo foi negativa, provavelmente porque já estava em uso de amoxilina há 4 dias. A evidência sorológica de estreptococcia, necessária ao diagnóstico de FR, foi obtida através do aumento da antiestreptolisina O. Dos critérios maiores, estavam presentes a poliartrite e a cardite e, dos critérios menores, artralgia, febre, aumento do espaço PR no ECG e positividade de reações de fase aguda. As lesões de púrpura palpável foram discretas e localizadas nas extremidades dos membros inferiores, cotovelos e nádegas, como costuma ocorrer na PHS. Dentro do espectro das manifestações da PHS havia nefrite caracterizada pela presença de hematúria e proteinúria. A evolução da PHS e da FR foi benigna, com rápida resolução dos sintomas e das alterações laboratoriais.

Endereço para correspondência:

Juliana Maia Torres
Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n
Ilha do Fundão
Rio de Janeiro – RJ – Brasil
E-mail: jumeduff@yahoo.com

Referências

1. Cassidy J.T, Petty R.E. Leukocytoclastic Vasculitis. Laxer, R.M. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier, 2005:496-511.
2. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American

- College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
3. S. Ozen, N. Ruperto, M. J. Dillon, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 936-941.
 4. Liew SW, Kessel I. Mycoplasma pneumoniae preceding Henoch- Schonlein purpura. *Arch Dis Childh* 1974;49:912-913.
 5. Maggiore G, Martini A, Grifeo S De Giacomo C, Scotta MS. Hepatitis B virus infection and Schonlein-Henoch purpura. *Am J Dis Childh* 1984;138:681-682.
 6. Garty BZ, Danon YL, Nitzan M. Henoch- Schonlein purpura associated with hepatitis A infection. *Am J Dis Childh* 1985;139:547
 7. Pedersen FK, Petersen EA. Varicella followed by glomerulonephritis. Treatment with corticosteroids and azathioprine resulting in recurrence of varicella. *Acta Paediatr* 1975;64:886-890.
 8. Rasmussen NH. Henoch- Schonlein purpura after yersinosis. *Arch Dis Childh* 1982;57:322-323.
 9. Kalyoncu M, Cakir M, Erduran E, Okten A. Henoch-Schonlein purpura: a case with atypical presentation. *Rheumatology International* 2005;23:1-3.
 10. Ocal B, Karademir S, Oguz D, et al. Acute rheumatic carditis in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Cardiol* 2000;74: 97-98.
 11. Lopez-Herce Cid J, Cebrero Garcia M, Lopez de Sa E, Garcia de Frias E. Rheumatic fever associated with Schönlein-Henoch purpura. *An Esp Pediatr* 1993; 38:568-570.
 12. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch-Schonlein purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2004;71:371-372.
 13. Eisentein EM, Navon-Elkan P. Acute Rheumatic fever associated with Henoch- Schonlein purpura: report of three cases and review of literature. *Acta Paediatr* 2002;91:1265-1267.
 14. Guven H , Ozhan B, Bakiler AR, Salar K, Kozan M, Bilgin S. A case of Henoch-Schönlein purpura and Rheumatic Carditis with complete atrioventricular block. *Eur J Pediatr* 2006;165:395-397.
 15. Mattoo TK, Al-Mutair A, Al-Khatib Y, Ali A. Group A _ haemolytic streptococcal infection and Henoch-Schonlein purpura with cardiac, renal and neurological complications. *Annals of Tropic Paediatr* 1997;17: 381-386.
 16. M Al Shayeb, H. El-Sjanti, S. Ajlounil, A. Batieha, A. S. Daoud. Henoch-Schönlein Purpura: Clinical Experience and Contemplations on a Streptococcal Association. *Journal of Tropics Pediatrics* 1996;42:200-203.
 17. Gairdner D: The henoch-Schönlein syndrome (anaphylactoid purpura). *QJ Med* 1948;17:95.

6th International Congress on Autoimmunity

Portugal, Porto 03-07 de Setembro 2008

Data limite para envio de resumos: 28 de Abril de 2008

ASBMR 30th Annual Meeting

Canadá, Montreal, 12-16 de Setembro de 2008

Data limite para envio de resumos: 16 de Abril de 2008

ARTRITE REUMATÓIDE QUÍSTICA –
A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana Filipa Mourão,* Fernando Pimentel dos Santos,* Sandra Falcão,*
Teresa Laura Pinto,* Rita Barros,* António Alves de Matos,* Jaime Cunha Branco*

Resumo

Entre as alterações radiológicas caracteristicamente observadas na Artrite Reumatóide (AR), as erosões subcondrais e formação de pequenos quistos (também denominados pseudoquistos ou geodos) são comuns. Os quistos gigantes, também documentados, são contudo raros e a sua presença pode colocar sérias dificuldades no diagnóstico e na abordagem terapêutica. Apresentamos o caso clínico de uma doente de 55 anos com AR seronegativa que desenvolveu um quisto gigante no fémur com acentuada destruição articular.

Palavras-chave: Artrite reumatóide; Quisto; Geodo.

Abstract

Among the many radiological findings seen in Rheumatoid Arthritis (RA), small subchondral geodes and erosions are typical. Large geodes are far less common abnormalities and their presence may indicate diagnostic and therapeutic difficulties. We present a case report of a 55-year old woman with seronegative RA that developed a large geode in the knee with extensive joint destruction.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Cyst; Geode.

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica que causa deformidade e destruição em múltiplas articulações. Entre as alterações radiológicas caracteristicamente observadas na AR,¹ as erosões subcondrais e a formação de pequenos

quistos (também denominados pseudoquistos ou geodos) são comuns,² particularmente nas mãos e punhos.³ Os quistos gigantes também documentados na AR são contudo raros,⁴ originando-se habitualmente em articulações sujeitas a maior tensão mecânica, como o joelho e a anca.¹

Alguns estudos consideram a presença de quistos sem erosões, um marcador favorável de prognóstico,^{5,6} enquanto outros os associam a destruição articular extensa.^{7,8,9} Os quistos, ao contrário das erosões, são identificados nas radiografias como um defeito que não interrompe o contorno cortical do osso,^{3,10} sendo a ressonância magnética (RM) o exame de eleição para o diagnóstico diferencial.^{11,12} Acredita-se que possa existir uma comunicação entre a cavidade articular e o geodo,¹³ embora muitas vezes esta não seja visualizável.¹⁴

Assim sendo, se a existência de quistos adjacentes às articulações envolvidas na AR é bem conhecida, a sua ocorrência, em particular os de grandes dimensões, é rara e pode levantar dificuldades no diagnóstico.¹⁵

Apresentamos de seguida o caso clínico de uma doente de 55 anos com AR que desenvolveu um quisto gigante no fémur com acentuada destruição articular.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 55 anos de idade, com história conhecida de hipertensão arterial essencial, Diabetes mellitus tipo 2 e síndrome depressivo, seguida em consulta de Reumatologia por artrite reumatóide seronegativa com 15 anos de evolução. Medicada com prednisona (7,5 mg/dia) e metotrexato (15 mg/semana) desde 1996, altura em que foi lhe feito o diagnóstico, estando a doença controlada. Foi seguida regularmente até 1999, altura em que decidiu abandonar o seguimento em consulta por motivos familiares, cumprindo, des-

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

de então, terapêutica com prednisona de forma esporádica.

Em Março de 2006 recorreu à consulta de Reumatologia por apresentar quadro de poliartrite simétrica com um mês de evolução e envolvimento dos ombros, cotovelos, punhos, pequenas articulações das mãos (metacarpofalângicas e interfalângicas proximais), joelhos e tibio-társicas. Referia gonalgia intensa, com artrite franca e limitação das amplitudes articulares, que determinava incapacidade total para a marcha. Foi proposto internamento para esclarecimento da situação clínica e optimização da terapêutica.

Ao exame objectivo a doente apresentava-se apirética, normotensa, pálida, com poliartrite dos ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tibio-társicas. O *Disease Activity Score* (DAS 28 de 4 variáveis) era de 7,07. A restante observação, nomeadamente cardíaca, pulmonar e abdominal, não revelava alterações significativas.

Laboratorialmente apresentava anemia normocítica normocrômica (Hb=9,8 mg/dl, VGM=84,8 fl, CHGM=33,2%), trombocitose ($515.000 \times 10^9/l$), velocidade de sedimentação (VS) discretamente aumentada (33 mm 1ª hora) e proteína C reactiva (PCR) elevada (61,6 mg/l; N<3). As provas de função hepática, renal e coagulação estavam normais. A pesquisa de anticorpos anti-CCP foi positiva (1/1.250 U/ml).

As radiografias das mãos revelaram alterações compatíveis com artrite erosiva dos punhos e carpos, com diminuição do espaço interarticular das articulações metacarpo-falângicas, interfalângicas proximais e interfalângicas distais (Figura 1). As radiografias dos cotovelos demonstraram diminuição da entrelinha articular com esclerose subcondral e pequeno quisto no cotovelo direito (Figura 2). As radiografias da bacia revelaram destruição articular bilateral das articulações coxo-femorais, com diminuição da entrelinha articular, erosões ósseas e esclerose subcondral. As radiografias dos joelhos demonstraram marcada redução da entrelinha articular no joelho direito (Figura 3) com imagem quística medindo cerca de 8 cm de maior diâmetro na epífise distal do fémur, com erosões ósseas nesta região.

A tomografia axial computadorizada (TAC) do joelho direito (Figura 4) revelou imagens quísticas de limites bem definidos (a maior meta epifisária femoral com maior diâmetro de 10 cm) e múltiplos quistos de natureza semelhante tibio-peroneais subcondrais de menores dimensões, não ultrapassando os 4 cm. Mostrava ainda alterações degenerativas femoro-tibiais, com marcada redução da

entrelinha articular femoro-tibial e irregularidade das superfícies articulares. Realizou RM do joelho direito que confirmou quisto na região metafiso-epifisária em localização central no fémur e pequenos quistos subcondrais. Foi ponderada reali-



Figura 1. Radiografia AP das mãos



Figura 2. Radiografia AP do cotovelo direito.



Figura 3. Radiografia AP do joelho direito.



Figura 4. TAC do joelho direito.

zação de biópsia de sinovial do joelho direito, que a doente recusou, para melhor caracterização da lesão e exclusão de patologia maligna.

Realizou ainda TAC da bacia que revelou alterações destrutivas de ambas as articulações coxofemorais compatíveis com o diagnóstico de AR de longa evolução e RM da bacia que excluiu evidência de lesões de osteonecrose.

No 1º dia de internamento optou-se pela realização de pulso de metilprednisolona endovenoso (500 mg) com franca melhoria do quadro articular, seguida de terapêutica com prednisolona (10 mg/dia) e metotrexato (aumento gradual da dose semanal até 20 mg).

Durante o internamento a doente foi observada em consulta de Ortopedia, sendo proposta artroplastia bilateral da anca e implantação de prótese do joelho direito. Iniciou programa de reabilitação física, verificando-se melhoria acentuada da incapacidade para a marcha, tendo iniciado marcha com ortótese (andarrilho). Paralelamente, assistimos a descida dos parâmetros inflamatórios, com PCR de 11,5 mg/l e VS de 17 mm/h, à data da alta.

Actualmente, 5 meses após a alta, mantém incapacidade para a marcha sem ortótese e encontra-se sob redução progressiva das doses de prednisona e metotrexato, estando actualmente com 7,5 mg/dia de prednisona e 12,5 mg/semana de metotrexato, com a doença controlada (apresenta apenas artrite do joelho direito).

Discussão

A fisiopatologia das grandes lesões quísticas pode

distinguir-se das erosões e pequenos geodos que tipicamente são observados na artrite reumatóide.¹⁶ Quando comparadas com as articulações não afectadas, as articulações envolvidas na artrite reumatóide são caracterizadas por pressão intra-articular elevada com acentuada variação durante a actividade física. Este aspecto é agravado pela hipertrofia sinovial, derrame articular e perda de elasticidade dos tecidos capsulares e pericapsulares. A fragilidade do osso e da cartilagem, em conjunto com o aumento de pressão, resultam na penetração do líquido articular na cartilagem lesada e no osso subjacente, levando a formação de geodos.^{5,17,18} O desenvolvimento de geodos pode assim, compensar as alterações na pressão intra-articular protegendo, deste modo, a articulação. Este é também o mecanismo sugerido para a formação dos quistos poplíteus,^{19,20,21} patologia frequente na prática clínica diária.

No entanto, os quistos gigantes são raros e podem confundir-se radiologicamente com tumores de células gigantes.¹³ Estes tumores são relativamente comuns e localmente agressivos, constituídos por tecido conjuntivo, células do estroma e células gigantes.²² O diagnóstico é feito habitualmente na 3ª ou 4ª década de vida, sendo as mulheres mais afectadas. Tal como na AR, a dor é o sintoma mais frequente, seguida de edema local e limitação dos movimentos na articulação adjacente. Em 10% dos casos uma fractura patológica é o sinal de apresentação da doença. Os tumores de células gigantes predominam nas epífises dos ossos longos (fémur: 30%, tíbia: 25%, rádio: 10% e úmero: 6%) estando os ossos do joelho afectados em 50 a 65% dos doentes. Quase invariavelmente o tumor estende-se para a cartilagem articular. O diagnóstico diferencial é feito com as patologias que podem levar à formação de quistos subcondrais, nomeadamente a AR, em que habitualmente os quistos são múltiplos e associados a outras deformações articulares. Radiologicamente, no osso longo, a radiografia revela uma lesão osteolítica, excêntrica, estendendo-se para o osso subcondral produzindo um estreitamento da cortical. As margens da lesão podem estar bem ou mal definidas, sendo típico o envolvimento de uma porção da metáfise. A RM define a extensão da lesão intra-óssea, intra-articular e de tecidos moles.²²

Na AR quística, a duração da doença aquando do diagnóstico das lesões quísticas é habitualmente de 15 anos, o que curiosamente se verificou nesta doente, e a idade média dos doentes de 42 anos.²³

Homens e mulheres são igualmente afectados,²³ ao contrário da AR clássica, em que existe evidente predomínio do sexo feminino.

A ocorrência inconstante de geodos em articulações de carga como os joelhos pode dever-se a diferentes factores. A actividade física parece ser um factor importante no desenvolvimento de quistos subarticulares na mão reumatóide,²⁴ o que nos leva a extrapolar que também possa ser determinante no joelho. Contudo, o facto de a nossa doente ter reduzida actividade física e ter desenvolvido um grande geodo no joelho, indicia que outros mecanismos possam ser responsáveis pelo desenvolvimento e dimensão dos geodos, particularmente factores locais. O papel preponderante das citocinas na inflamação crónica e a destruição articular progressiva na AR está bem estabelecido, o que suporta a hipótese de que os doentes com grandes geodos possam ser bons candidatos para terapêutica biológica anti-citocinas.¹ Esta doente, além da destruição articular do joelho direito, apresentava ainda extensa destruição de ambas as articulações coxofemorais, não atribuível a necrose asséptica, excluída por RM. Não é de surpreender que os geodos de grandes dimensões, possam ser um factor importante de incapacidade nos doentes activos,² por poderem ser sede de dor e fractura. A abordagem cirúrgica destas lesões deve ser equacionada caso a caso.

Em conclusão, a presença de quistos de grandes dimensões num doente com AR não é comum, e pode levantar sérias dificuldades no diagnóstico e na abordagem terapêutica. Apesar de alguns trabalhos indicarem um curso benigno para as formas quísticas de AR,^{5,6} nesta doente verificou-se extensa destruição articular não só na articulação do joelho mas também nas articulações coxofemorais.

Correspondência para:

Ana Filipa Mourão
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE,
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126. 1349-019 Lisboa
E-mail: filipamourao@yahoo.com

Referências

1. Rabar D, Crozes P, Lernoud M, Meignan F. Large geodes in rheumatoid arthritis without joint destruction. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 617-621.
2. Shih HN, Hsu KY, Tan CF, Hsueh S, Hsu RW. Total knee arthroplasty in a rheumatoid arthritic knee with large geode: a case report. *Chang Gung Med J*. 1997; 20: 241-245.
3. Cruickshank B, Macleod JG, Shearer WS. Subarticular pseudocysts in rheumatoid arthritis. *Journ Fac Rad* 1954; 5: 218-226.
4. Schapira D. Large subarticular cysts (geodes): an unusual finding. *IMAJ* 2000; 2:562.
5. Gubler F, Maas M, Dijkstra P, Jongh H. Cystic rheumatoid arthritis: description of a nonerosive form. *Radiol* 1990; 177:829-834.
6. Alexandre M, Reis P, Malcata A, Porto A. Artrite reumatóide quística: um subtipo de evolução clínica mais favorável? *Acta Reum Port* 2002; 27: 49-52.
7. Colton CL, Darby AJ. Giant granulomatous lesions of the femoral head and neck in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 626-633.
8. Magyar E, Talerman A, Feher M, Wouters HW. Giant bone cysts in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1974; 56:121-129.
9. Rennell C, Mainzer F, Multz CV, Genant HK. Subchondral pseudocysts in rheumatoid arthritis. *AJR* 1977; 129:1069-1072.
10. Henrard JC, Schoen E, Verret JM. Evaluation des critères radiologiques de l'arthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 1977; 44:105-114.
11. Tavernier C, Hirschom P, Pascaud F, Strauss J. Formes ostéolytiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 1991; 58:81-88.
12. Maher MM, Kennedy J, Hynes D, Murray JG, O'Connell D. Giant distal humeral geode. *Skelet Radiol* 2000; 29: 156-167.
13. Carter AR, Liyanage SP. Large subarticular cysts (geodes) adjacent to the knee-joint in rheumatoid arthritis. *Clin Radiol* 1975; 26:535-538.
14. Nikpoor N, Aliabadi P, Poss R, Nusrat A, Weissman B. Case report. *Skeletal Radiol* 1998; 17:515-517.
15. Carter AR, Liyanage SP. Large subarticular cysts (geodes) adjacent to the knee-joint in rheumatoid arthritis. *Clin Radiol* 1975; 26: 535-538.
16. Orsel P. Mécanismes de la réabsorption osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoïde, In: De Seze S, et al, editors. *L'Actualité Rhumatologique* 1991, vol 1. Paris: Expansion Scientifique Française; 1991. P.268-279.
17. Jayson MI, Rubenstein D, Dixon AS. Intraarticular pressure and rheumatoid geodes (bone cysts). *Ann Rheum Dis* 1970;29:396-502.
18. Wendling D, Raguin JM, Guidet M. Kyste Synovial de la hanche. À propos d'un cas. *Rev Rhum* 1987;54:69-71.
19. Bullough PG, Bansal M. The differential diagnosis of geodes. *Radiol Clin North Am* 1998; 26:1165-84.
20. Manganelli P, Salaffi F, Nervetti A, Chierici P, Forraciolo GF, Ambanelli U. Relationship between areas of popliteal cysts and radiological damage in rheumatoid arthritis and in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5:41-45.
21. Lowthiam PJ, Calin A. Geode development and multiple fractures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:130-133.
22. Resnick. Bone and joint imaging. Second edition, Saunders. Philadelphia, 1996, 1031-1036.
23. Lohse A, Carbillet JP, Onimus M, Stevenel F, Toussiot E, Wendling D. Giant intraosseous cyst-like lesions in rheumatoid arthritis report of a case. *Joint Bone Spine* (2003) 70 67-70.
24. Castillo BA, El Sallab RA, Scott JT. Physical activity, cystic erosions and osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1965; 24:522-527.

DISPLASIA FIBROSA ÓSSEA – UM CASO CLÍNICO
DE DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA

Filipa Ramos,* Ricardo Figueira,* José Carlos Romeu,* Mário Viana Queiroz*

Resumo

A Displasia Fibrosa (DF) óssea é uma doença congénita não hereditária relativamente rara, caracterizada pela proliferação focal de tecido fibroso na medula óssea, com consequentes lesões osteolíticas, deformações ósseas e fracturas. O envolvimento pode ser monostótico ou poliostótico sendo que as formas poliostóticas são habitualmente mais agressivas. A DF afecta principalmente adolescentes e adultos jovens, podendo ser nalguns casos assintomática.

Apresentamos o caso clínico de um homem com displasia óssea fibrosa poliostótica de longa evolução com expressão clínica tardia. Discutimos também a importância da avaliação da sua actividade e extensão, nomeadamente de localizações de risco e complicações locais, assim como eventuais alterações endócrinas associadas, que permitam definir o prognóstico e o adequado tratamento.

Palavras-chave: Displasia Fibrosa Óssea; Poliostótica; Pamidronato; McClune-Albright.

Abstract

Fibrous Dysplasia (FD) of bone is a rare non-inheritable congenital disease characterized by a focal proliferation of fibrous tissue in the bone marrow, leading to osteolytic lesions, deformities and fractures. FD can be presented in a monostotic or polyostotic form, this last one is usually more severe. FD primarily affects adolescents and young adults and in some cases in an asymptomatic way.

We describe the case of a male patient with long evolution form of polyostotic fibrous dysplasia of bone with delayed clinical presentation. It is also highlighted the importance of an activity and involvement form evaluation as well as possible endo-

crine abnormalities associated, in order to establish the correct treatment and prognosis.

Keywords: Fibrous Dysplasia of Bone; Polyostotic Form; Pamidronate; McClune-Albright.

Introdução

A Displasia Fibrosa (DF) óssea é uma doença congénita rara, caracterizada pela proliferação focal de tecido fibroso na medula óssea, associada a uma perturbação da diferenciação osteoblástica, com consequentes lesões osteolíticas, deformações ósseas e fracturas. Pode apresentar-se sob a forma monostótica ou poliostótica. Embora os primeiros sintomas possam aparecer na infância ou na adolescência,¹ muitas vezes a doença permanece praticamente assintomática e o seu diagnóstico é um achado radiológico na idade adulta.^{2,3}

Apresentamos o caso clínico de um homem com displasia óssea fibrosa poliostótica de longa evolução.

Caso Clínico

Homem de 47 anos de idade, raça branca, assintomático até aos 26 anos de idade, quando refere o aparecimento progressivo de uma cifose dorsal, acompanhada de uma diminuição da estatura que se viria a traduzir numa perda de 20 cm entre os 26 e os 44 anos de idade. Aos 36 anos de idade, 10 anos após o início da deformação vertebral, foi internado para investigação clínica. Nesse internamento foi submetido a vários exames como radiografias da coluna vertebral e membros, cintigrafia óssea de corpo inteiro e a uma biópsia óssea que permitiu o diagnóstico de displasia fibrosa óssea, tendo tido alta sem medicação e sem seguimento regular. Três anos depois, com 39 anos de idade, desenvolve uma doença pulmonar restritiva secundária às alterações da caixa torácica que veio a condicionar

*Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa

suporte respiratório nocturno com ventilação mecânica não-invasiva (bipap). Aos 47 anos de idade é referenciado para a Consulta de Doenças Ósseas Metabólicas do nosso Serviço de Reumatologia.

Nos antecedentes pessoais era relevante a história de uma puberdade precoce aos 9 anos e em relação à história familiar, não eram conhecidas doenças ósseas.

No exame físico destacava-se a sua baixa estatura (144 cm) e uma cifose dorsal angular acentuada (Figura 1). Não se observavam alterações cutâneas, designadamente manchas hiperpigmentadas do tipo «café com leite».

O estudo laboratorial revelou elevação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (fostase alcalina total: 465 UI/L [valores normais: 40-129]; fosfatase alcalina óssea: 330 µg/L [2,9-20,9]; osteocalcina: 73,5 ng/mL [3,1-13,7]; N-telopéptido/creatinúria: 580,1 nmol/mmol [3-63]). Os valores de calcemia e fosforemia eram normais (respectivamente, 9,1 mg/dl [8,6-10,2] e 2,8 mg/dl [2,7-4,5]), com calciúria e fosfatúria diminuídas (0,0 mg/24 horas [100-321] e 0,3 g/24 horas [0,4-1,0], respectivamente), e PTH elevada (136 pg/mL [7-65]). A avaliação laboratorial endocrinológica, incluindo TSH, T3 e T4 livres, cortisol sérico e urinário, hormonas

sexuais (testosterona, FSH e LH), prolactina e hormona de crescimento (hGH), era normal.

No estudo radiográfico do esqueleto salientavam-se imagens quísticas com deformação da cortical dos ossos longos (fémur, tíbia, perónio e úmero) bilateralmente (Figura 2) e diminuição da altura dos corpos vertebrais com deformação «em cunha» de várias vértebras dorsais condicionando uma cifose angular. A cintigrafia óssea evidenciou hiperfixação do radiofármaco nos ilíacos, fémures, tíbias, peróneos e região fronto-parietal direita da calote craniana.

Foi prescrito cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (800 UI/dia), com normalização da PTH, e programada terapêutica semestral com 180 mg de pamidronato e.v. (60 mg/dia em 3 dias sucessivos), aguardando-se ainda o efeito deste tratamento.

Discussão

Trata-se de uma caso de displasia fibrosa óssea polioestótica de longa evolução e com expressão clínica apenas na 3ª década de vida, quando da instalação de uma progressiva cifose dorsal, secundária a fracturas vertebrais, acompanhada de diminuição de estatura.

Na DF as primeiras manifestações podem surgir na infância ou na adolescência, mas não é raro que o diagnóstico seja feito apenas na idade adulta a partir de uma radiografia efectuada por outra razão ou na sequência de uma fractura patológica.¹ Os casos assintomáticos de DF, com diagnóstico tardio na idade adulta, observam-se sobretudo nas formas monostóticas da doença,² o que não é o caso do nosso doente, que apresenta uma forma polioestótica. A fractura patológica, tal como se verificou no nosso doente, é a manifestação clínica que mais habitualmente conduz ao diagnóstico.³ A dor, muitas vezes consequência de uma fractura incompleta, e a deformação óssea são outras manifestações da doença.⁴ Na DF os ossos longos são os mais frequentemente afectados⁵ e a forma polioestótica habitualmente apresenta-se de forma assimétrica com o envolvimento preferencial de um dos lados do esqueleto periférico.³ No caso descrito, tal não se verificou, apresentando um envolvimento ósseo difuso, bilateral e simétrico.

Caracteristicamente, como no caso que apresentamos, as imagens radiológicas apresentam-se como lesões quísticas que se expandem da medular para a cortical, com um aspecto de imagem em



Figura 1. Imagem do doente com displasia fibrosa óssea: salienta-se a sua baixa estatura e a cifose angular acentuada.

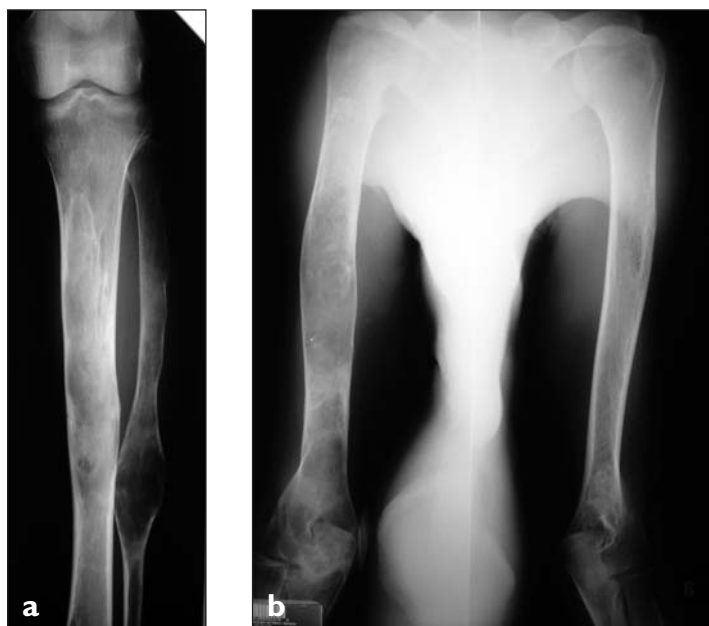


Figura 2. Imagens de radiografias convencionais de alguns dos locais afectados pelas lesões de displasia fibrosa (lesões quísticas com deformação da cortical): (A) Tíbia e Peróneo; (B) Úmero.

«fundo de garrafa» mais ou menos radiotransparente marginadas por uma cortical adelgada.⁴ Lesões escleróticas ou mistas também podem ser observadas quando há grande quantidade de tecido fibroso e podem também ser observadas calcificações intra-lesionais pela presença de quantidades significativas de cartilagem.³ Caracteristicamente, não há reacção periossteal nem envolvimento dos tecidos moles.³ O diagnóstico radiológico pode ser mais difícil nas lesões cranianas ou dos ossos da face em que as lesões se podem assemelhar às da Doença Óssea de Paget.⁵ As lesões vertebrais são menos frequentes e podem apresentar-se de diversas formas, tais como imagens líticas ou com um aspecto pseudo-angiomatoso.⁷ Na maioria destes casos é necessária uma biopsia óssea para confirmar o diagnóstico.

Histologicamente a DF é caracterizada por tecido fibroso composto por células do mesênquima imaturas, que se expandem da cavidade medular para o osso cortical, podendo por vezes surgir ilhéus de cartilagem hialina embebidos no tecido fibroso circundante.⁸

Na avaliação do doente com DF é necessário recorrer a exames complementares bioquímicos, como os marcadores de remodelação óssea e o estudo das funções endócrinas, e de imagem, como

a radiografia convencional, a tomografia axial computadorizada,⁹ a ressonância magnética nuclear¹⁰ e a cintigrafia óssea de corpo inteiro,¹¹ que permitam estabelecer a actividade e a extensão da doença, a associação a alterações endócrinas, a sua localização e complicações locais.

Os biomarcadores de remodelação óssea, que se apresentam elevados no nosso caso, são utilizados para avaliar a actividade da doença e a sua resposta ao tratamento. A fosfatase alcalina encontra-se elevada em cerca de 75% dos doentes sendo o seu valor proporcional à extensão e actividade da doença.³ O mesmo acontece com a hidroxiprolina urinária, embora este seja um marcador menos sensível. A osteocalcina, a desoxipiridolina urinária e os produtos de degradação dos telopéptidos do colagénio também estão habitualmente elevados nos doentes com DF.^{12,13}

A associação da DF poliostótica com puberdade precoce e manchas do tipo «café com leite» na pele, descrita separadamente por McCune e por Albright, constituem a Síndrome de McCune-Albright (MAS).^{14,15} Contudo, tal como no caso que relatamos, em que à DF poliostótica se associa uma puberdade precoce, a maioria dos doentes com MAS apresenta apenas duas manifestações da tríade, considerando-se também portadores da MAS.³ Nesta síndrome podem coexistir múltiplas alterações endócrinas (hipertireoidismo, hipercortisolismo, tumores hipofisários com acromegalia ou hiperprolactinemia), e raquitismo ou osteomalácia hipofosforémica hiperfosfatúrica por inapropriada redução reabsorção tubular de fósforo,¹⁶ que foram excluídos no nosso doente.

De prognóstico geralmente favorável, a DF é, contudo, em muitos doentes, sobretudo nas formas poliostóticas, como no caso que relatamos, uma doença grave com incapacidade significativa, consequência das deformidades e fracturas ósseas. O prognóstico depende igualmente do desenvolvimento de complicações neurológicas ou de transformação maligna. As complicações neurológicas, resultando de compressões nervosas pelas lesões de DF expansivas podem ocorrer, sendo, contudo, raras as situações que resultam em ce-

gueira, surdez ou compressão medular.^{17,18} Embora também as neoplasias sejam complicações pouco usuais, podem ocorrer com uma frequência que varia de 0,5 a 4%, tanto nas formas monostóticas como nas poliostóticas.³ A mais frequentemente associada a DF é o osteosarcoma, seguido do fibrosarcoma e condrosarcoma.^{19,20}

Actualmente, no tratamento médico da DF utiliza-se o pamidronato i.v. na dose de 180mg (60 mg/dia durante 3 dias) cada 6 meses, durante um período mínimo de 2 anos, podendo ser necessário prolongá-lo com administrações anuais de acordo com a resposta obtida. Uma suplementação diária com cálcio (1gr/dia) e vitamina D (800 UI/dia) deve também ser efectuada de forma a evitar o hiperparatiroidismo secundário.³ No nosso caso, a documentação de um hiperparatiroidismo secundário obrigou-nos à sua correcção prévia antes do início da terapêutica com pamidronato. Com o pamidronato neste esquema terapêutico verifica-se uma importante diminuição da dor,²¹ uma redução significativa dos biomarcadores de remodelação óssea²² e, em cerca de 50% dos doentes, ocorre um preenchimento das lesões osteolíticas e espessamento da cortical³, podendo sugerir uma diminuição do risco de fractura e deformação óssea. O pamidronato também pode ser utilizado em crianças e adolescentes com DF, na dose média de 1mg/Kg/dia (0,5 – 1,5mg/Kg/dia) durante 3 dias, semestral ou anualmente, com respostas clínicas semelhantes às do adulto.^{23,24} Como outros autores^{25,26} pensamos que o tratamento com um bisfosfonato deve ser considerado, mesmo na ausência de sintomas, quando existe risco de fractura, como por exemplo numa lesão lítica femoral ou de compressão neurológica, nas lesões cranio-faciais nomeadamente ou ainda de osteoartrose secundária de uma articulação de carga justa-lesional. A optimização dos esquemas posológicos e a utilização de bisfonatos de última geração, como o zoledronato, poderão constituir avanços na terapêutica da DF.

Em conclusão, sendo a DF geralmente uma doença com prognóstico favorável, pode apresentar formas graves. Estas estão habitualmente associadas ao envolvimento poliostótico e podem surgir tardiamente. O seu diagnóstico obriga à avaliação da sua actividade e extensão, nomeadamente de localizações de risco e complicações locais, assim como de eventuais alterações endócrinas associadas, que permitam definir o prognóstico e o adequado tratamento.

Endereço para correspondência

Filipa Ramos
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
E-mail: filiparamos@netcabo.pt

Referências

1. Parek SG, et al. Fibrous Dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12:305-313.
2. Henry A. Monostotic fibrous dysplasia. *J Bone and Joint Surg* 1969; 51E:300-306.
3. Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:385-398.
4. Harris WH, Dudley HR, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:207-233.
5. Laredo JD, Champsaur P, Hamze B. Fibrous dysplasia of bone and osteofibrous dysplasia. *Focusing. Ann Radiol (Paris)* 1995;38:225-236.
6. Wagner P, Heilmann P, Schulz A, Nawroth P, Kasperk Ch. Fibrous dysplasia: differential diagnosis from Paget's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2264-2268.
7. Leet AI, Magur E, Lee JS, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:531-537.
8. Marie PJ. Cellular and molecular basis of fibrous dysplasia. *Histol Histopathol* 2001;16:981-988.
9. Daffner RH, Kirks DR, Gehweiler JA, et al. Computed tomography of fibrous dysplasia. *Am J Roentgenol* 1982; 8:939-943.
10. Shah ZK, Peh WC, Koh WL, Shek TW. Magnetic resonance imaging appearances of fibrous dysplasia. *Br J Radiol* 2005;78:1104-1115.
11. Zhibin Y, Quanyong L, Libo C, et al. The role of radionuclide bone scintigraphy in fibrous dysplasia of bone. *Clin Nucl Med* 2004;29:177-180.
12. Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004;35:235-242.
13. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone* 2003;33:582-588.
14. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* 1936; 52:743-744.
15. Albright F, Butler AM, Hampton AO, et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937; 216:727-746.

16. Scwindinger WF, Levine MA. McCune- Albright syndrome. Trends Endocrinol Metabol 1993; 4:238-242.
 17. Schoenau E, Rauch F. Fibrous dysplasia. Horm Res 2002;57 Suppl 2:79-82.
 18. Freitas PE, Ribeiro TR, Coutinho ME, Anicet A. Fibrous dysplasia of the skull: neurologic manifestations. Arq Neuropsiquiatr 1989;47:187-191.
 19. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, et al. Malignant change secondary to fibrous dysplasia. Int J Clin Oncol 2006;11:229-235.
 20. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer 1994; 73: 1411-1424.
 21. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. Lancet 1994;343:953-954.
 22. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. Bone 2003; 33: 582-588.
 23. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4569-4575.
 24. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. Acta Paediatr 2000;89:188-193.
 25. Chapurlat R. Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. Joint Bone Spine 2005;72:196-198.
 26. Lane JM, Khan SN, O'Connor WJ, et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. Clin Orthop Relat Res 2001;382:6-12.
-

15th PRES

Reino Unido, Londres, 14-17 de Setembro de 2008

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

EUA, San Francisco. 24-29 de Outubro de 2008

Limite previsível de envio de resumos: início Maio de 2008.

REACÇÃO ADVERSA CUTÂNEA À SULFASSALAZINA

Clarinda Neves,* Bárbara Fernandes,** Anabela Barcelos***

Doente do sexo feminino, 52 anos de idade, raça caucasiana, seguida em consulta de Reumatologia desde Fevereiro de 2007 por Artrite Reumatóide, com factor reumatóide positivo, erosiva e deformante com 15 anos de evolução. Associadamente apresentava Síndrome de Sjögren secundário e Osteoporose grave fracturária. Encontrava-se medicada com metotrexato (MTX), 15 mg/semana, desde há cerca de 10 anos em associação a baixa dose de metilprednisolona, 4mg/dia, com controlo da actividade da doença. Durante o seguimento na consulta, foi suspenso o MTX por toxicidade pulmonar e intolerância digestiva. Iniciou então terapêutica com sulfassalazina (SLZ), na dose de 500mg/dia com indicação para aumentar a dose de forma gradual, semanalmente. Ao fim de quinze dias de terapêutica, encontrando-se a fazer 1.000mg/dia, a doente recorreu à consulta por febre, associada a lesões cutâneas pruriginosas, ocupando a quase totalidade do tegumento, maculosas, eritemo-violáceas, algumas das quais com alvos bem definidos (Figura 1). Sem envolvimento das mucosas ou adenopatias cervicais. Sem alterações laboratoriais, nomeadamente das provas de função hepática ou eosinofilia. Foi solicitada observação da Dermatologia tendo sido colocado o diagnóstico de Eritema Polimorfo sem envolvimento das mucosas (eritema polimorfo *minor*) secundário à SLZ. Foi suspensa a SLZ e iniciada terapêutica com metilprednisolona na dose de 1mg/Kg/dia durante três dias com rápido desmame terapêutico até à dose de manutenção de 4mg/dia. Verificou-se boa evolução clínica, com regressão total das lesões cutâneas.

A SLZ descoberta no fim dos anos 30¹ foi inicialmente utilizada em patologias de provável etiologia infecciosa. Após um longo período de indiferença quanto ao valor da SLZ como fármaco anti-reumático, foi no fim dos anos 70 que surgiu a sua indicação em Reumatologia,² sendo ainda hoje frequentemente utilizada. A sua eficácia foi com-

provada em várias patologias reumáticas (Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Artrite Reactiva, Artrite Idiopática Juvenil).³⁻⁶ A dose inicial recomendada é de 500mg/dia podendo ser semanalmente aumentada, até uma dose 2g/dia (1g duas vezes ao dia).

As reacções adversas à SLZ nos doentes com Artrite Reumatóide têm uma frequência de cerca de 20 a 30%^{7,8} e em 76% dos casos surgem nos primeiros três meses de tratamento.⁷ As reacções mucocutâneas são as segundas mais frequentes (5 a 15%)^{7,9}, logo após as reacções adversas gastro-intestinais. A forma mais frequente de apresentação é o exantema pruriginoso maculo-papuloso generalizado. Mais raramente estão descritos quadros de fotossensibilidade, urticária, eritema polimorfo *mi-*



Figura 1. Eritema polimorfo minor secundário à sulfassalazina.

*Serviço de Medicina 2; Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

**Serviço de Dermatologia; Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

***Unidade de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

Quadro I. Reacções Adversas mais Frequentes à Sulfassalazina

Reacções adversas mais frequentes à sulfassalazina

• Gastrointestinais

Náuseas, vómitos, dispepsia, diarreia, dores abdominais, elevação das enzimas hepáticas

• Cutâneo-mucosas

Exantemas, prurido, urticária, eritema polimorfo *minor*, S. Stevens-Johnson, S. de Lyell, DRESS, vasculite, ulcerações orais, lúpus eritematoso, alopecia

• Hematológicas:

Anemia aplásica, agranulocitose, leucopenia, neutrofilia

• Sistema Nervoso central

Cefaleias, vertigens, confusão mental, depressão

S. – Síndrome; DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

nor, eritema polimorfo *major* (Síndrome de Stevens-Johnson), Síndrome de Lyell, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), vasculite, ulcerações orais, prurido, lúpus eritematoso e alopecia.

A SLZ é metabolizada por acetilação mediada pela N-acetiltransferase (NAT2) a nível hepático. Vários trabalhos experimentais demonstram que estes efeitos adversos são mais frequentes nos indivíduos acetiladores lentos. O doseamento dos metabolitos da SLZ (sulfapiridina livre e acetilada) no soro ou na urina ou a determinação do genótipo NAT2 poderiam ser utilizados para identificar este grupo, no entanto estes exames não são realizados na prática clínica.

As reacções adversas mais frequentes da SLZ encontram-se no Quadro I. Ainda que a maior parte das reacções sejam ligeiras e auto-resolutivas após a suspensão do fármaco, os autores pretendem chamar a atenção para a importância de um diagnóstico precoce e consequentemente para a neces-

sidade da rápida suspensão do fármaco, de forma a evitar quadros clínicos mais severos e com prognóstico mais reservado como são exemplos o DRESS, o Síndrome de Stevens-Johnson e o Síndrome de Lyell.

Endereço para correspondência

Clarinda Neves

Serviço de Medicina 2

Hospital Infante D. Pedro E.P.E. – Aveiro

Avenida Artur Ravara – 3814 – 501 Aveiro

Email: ccn@netcabo.pt

Referências

1. Svartz N: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. Acta Med Scand 1942. 110;577.
2. Porter D, Capell H. The use of sulphasalazine as a disease modifying antirheumatic drug. In: Brooks P, ed. Slow-acting antirheumatic drugs and immunosuppressives. Ballière's Clin Rheumatol 1990;4:535-551.
3. Chalmers I, Sitar D, Hunter T. A one-year, open, prospective study of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: Adverse reactions and clinical response in relation to laboratory variables, drug and metabolite serum levels and acetylator status. J Rheumatol 1990;17:764-770.
4. Farr M, Kitis G, Waterhouse L, et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo controlled study. Br J Rheumatol 1990;29:46-9.
5. Ferraz M, Tugwell P, Goldsmith C, et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1990;17:1482-1486.
6. Grondin C, Malleson P, Petty R. Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. Semin Arthritis Rheum 1988;18:38-47.
7. Amos R, Pullar T, Capell H, et al. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. Br Med J 1986;293:420-423.
8. Tanaka E, Taniguchi A, Urano W et al. Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene. J Rheumatol 2002;29:2492-2499.
9. Donovan S, Hawley S, Maccarthy J. Tolerability of enteric-coated sulphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study. Br J Rheumatol 1990;29:201-204.

DOENÇA DE CAMURATI-ENGELMANN

J. Garcia,* P. Monteiro,* M. J. Saavedra,* J. Silva,* A. Malcata*

Doente do sexo feminino, 35 anos, com Doença de Camurati-Engelmann (DCE) comprovada geneticamente – mutação R218H no exão 4 do gene *TGFβ1* em 19q13.2, diagnosticada há 10 anos, sob corticoterapia intermitente, internada por agravamento de raquialgias e poliartralgias (coxo-femorais, joelhos e tíbio-társicas), de ritmo mecânico, e incapacidade funcional progressiva. Associadamente, desde há 1 ano, tinha o diagnóstico de Colite Ulcerosa, encontrando-se medicada com Azatioprina e corticosteróides.

Dos antecedentes familiares destacava-se a mãe e seis primas com DCE.

Ao exame objectivo apresentava marcha bambo-

leante, palpação dolorosa da coluna vertebral e dos membros inferiores, e limitação global da mobilidade das coxo-femorais.

O estudo analítico (hemograma, bioquímica, VS e PCR) não apresentava alterações.

O estudo radiológico revelou a presença de osteopenia difusa, espessamento simétrico da cortical das diáfises, metáfises e epífises proximais dos ossos do antebraço, fêmures e tíbias e perda da diferenciação cortico-medular (Figuras 1, 2 e 3). Foi associada terapêutica analgésica com melhoria clínica e funcional.

A Doença de Camurati-Engelmann ou Displasia Diafisária Progressiva foi descrita pela primeira vez em 1922 por Camurati e em 1929 por Engelmann. É uma doença de transmissão autossómica dominante, de penetrância variável, com uma prevalência de 1/1.000.000 e predomínio no sexo masculino.

Resulta de mutações do gene codificador do *Transforming growth factor β1* (*TGFβ1*), localizado no braço longo do cromossoma 19, causando uma



Figura 1. Radiografia dos cotovelos e ossos do antebraço revelando osteopenia difusa, espessamento simétrico da cortical a nível das diáfises, metáfises e epífises proximais, perda da diferenciação cortico-medular, estenose do canal medular e sub-luxação das articulações rádio-cubitais superiores



Figura 2. Radiografia da bacia revelando osteopenia difusa, esclerose das regiões supra-acetabulares, espessamento simétrico da cortical das diáfises, metáfises e epífises proximais dos fêmures, perda da diferenciação cortico-medular e estenose do canal medular.

*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



Figura 3. Radiografia dos ossos da perna revelando osteopenia difusa, espessamento simétrico da cortical das diáfises, metáfises e epífises proximais, perda da diferenciação cortico-medular e reabsorção das cabeças peroneais

expressão inadequada desta molécula.

Verifica-se, principalmente, uma redução da actividade osteoclástica, mas também um aumento da actividade osteoblástica, favorecendo a deposição óssea, simétrica, a nível do endóstio e perióstio das diáfises dos ossos longos. Ainda que seja uma doença de atingimento predominantemente diafisário, estão descritos alguns casos de envolvimento das metáfises e epífises dos ossos longos, como no presente caso. Raramente pode existir envolvimento dos ossos do crânio, com risco de compressão dos nervos óptico e vestibulo-coclear.

A doença pode manifestar-se entre os 3 meses e os 50 anos, mais frequentemente por dor nos membros (68%), marcha bamboleante (48%), fadiga (44%) e fraqueza muscular (39%). Quando existe envolvimento dos ossos do crânio pode ocorrer exoftalmia, paralisia facial, perda de visão ou hipoacusia.

O estudo analítico é frequentemente normal, podendo surgir anemia normocrômica normocítica, elevação da velocidade de sedimentação, da fosfatase alcalina e da hidroxiprolinúria.

Radiologicamente observa-se espessamento simétrico da cortical dos ossos longos, sobretudo a nível das diáfises, perda da diferenciação cortico-medular, podendo ocorrer estenose do canal medular. O cintigrama ósseo pode revelar hipercaptação difusa dos ossos envolvidos.

O diagnóstico fundamenta-se na clínica e na imagiologia, confirmando-se através do estudo genético.

A terapêutica é sintomática, podendo ser necessário recorrer à corticoterapia em situações refractárias.

Correspondência para:

Jorge Garcia
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto – 3000-075 Coimbra
E-mail: jorgecantantegarcia@gmail.com

Referências

1. Valter Penna, Wu Tu Chung, Marcos Hajime Tanaka, Lucíola Assunção Alves. Doença de Camurati-Engelman: relato de caso. *Rev Bras Ortop* 1998; 33: 239-241.
2. Brat HG, Hamoir X, Matthijs P, Lambin P, Van Campenhoudt M. Camurati-Engelmann disease: a late and sporadic case with metaphyseal involvement. *Eur Radiol* 1999;9:159-162.
3. Janssens K, ten Dijke P, Ralston SH, Bergmann C, Van Hul W. Transforming growth factor-beta 1 mutations in Camurati-Engelmann disease lead to increased signaling by altering either activation or secretion of the mutant protein. *J Biol Chem* 2003;278:7718-7724.
4. Vanhoenacker FM, Janssens K, Van Hul W, Gershoni-Baruch R, Brik R, De Schepper AM. Camurati-Engelmann disease. Review of radioclinical features. *Acta Radiol* 2003; 44:430-434.
5. Alexandre Calabria da Fonte, Carlos Marcelo Gonçalves, Julian Catalan, Reinaldo Ottero Justino Junior. Doença de Camurati-Engelman: relato de caso com acometimento ósseo grave. *Radiol Bras* 2005;38: 471-472.
6. Simsek S, Janssens K, Kwee ML, Van Hul W, Veenstra J, Netelenbos JC. Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) in a Moroccan family. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1167-1170.
7. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and the molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43:1-11.

INCREASED IL-18 SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Alessandra Areas, PhD,* Flávia Braga, MD,* Letícia A Miranda, PhD,**
Ricardo G Fischer, PhD,** Carlos Marcelo S Figueredo, PhD,** Vivian Miceli, MD,**
Anders Gustafsson, PhD,*** Flavio R Sztajnbock****

Sir - Interleukin-18 (IL-18), formerly called interferon (IFN)- γ -inducing factor, is a proinflammatory novel cytokine related to the IL-1 family that plays an important role in the innate immunity and it has been shown to induce not only Th1 but also Th2 cytokines, among other functions¹. Studies have shown that IL-18 may play a role in the pathogenesis of different pediatric immune mediated diseases and is overexpressed both locally and systemically in adult systemic lupus erythematosus (SLE) patients²⁻⁴. However, the functional role of IL-18 in the pathogenesis of SLE is not yet well understood. We studied 23 consecutive juvenile SLE (JSLE) patients and compared them to 20 controls selected among patients seeking medical care with no signs of ongoing infections or inflammatory diseases. IL-18 was measured in serum samples by a commercially available ELISA kit (Medical & Biological Laboratories Co Ltd, Nagoya, Japan). There were 23 JSLE patients (20 females and 3 males, mean age $\pm$ s.d. of 16.7 ± 2.5 years, range 12-20) and 20 healthy controls (15 females and 5 males, mean age $\pm$ s.d. of 16.4 ± 1.7 years, range 13-20). No statistically significant differences between the ages of JSLE patients and control subjects were seen. The mean duration of the JSLE diagnosis at the time when patients were enrolled was 3.7 ± 2.3 years (range 1-10) for the group as a whole, 4.3 ± 2.3 years (range 1-10) for the JSLE active subgroup and 2 ± 1.2 years (range 1-4) for the inactive JSLE subgroup. The

mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score of JSLE patients and active JSLE patients were $9.2 (\pm 10.4)$ and $13.3 (\pm 10.1)$ respectively. Serum levels of IL-18 were higher in JSLE patients when compared to controls (510.4 ± 327.6 pg/ml versus 318.2 ± 74.1 pg/ml – $p < 0.05$) and were higher in active JSLE patients (571.4 ± 377 pg/ml) than in patients with inactive disease (370.9 ± 77.8 pg/ml), but this difference was not statistically significant. Levels of IL-18 showed a positive and significant correlation with SLEDAI ($r = 0.41$, $p < 0.05$). Several studies have reported higher serum levels of IL-18 in adult SLE patients when compared to controls and found a positive correlation between IL-18 levels and disease activity measured by SLEDAI values^{5,6}, although Robak et al⁷ found that higher levels didn't correlate with disease activity. To the best of our knowledge, no study concerning IL-18 levels in JSLE has ever been published. Our study showed higher IL-18 plasma levels in patients with JSLE when compared to healthy controls and also that the elevation of plasma IL-18 levels correlated positively with SLEDAI. Interestingly, our data actually showed higher levels in active JSLE patients although this was not statistically significant when compared to inactive JSLE patients and this could be due to the small number of patients recruited. This study suggests a role for IL-18 also in pediatric SLE pathogenesis. As new therapeutic agents are being currently developed and it's known that IL-18 is overexpressed in active SLE patients^{2,7}, this cytokine may be a target to be controlled in the inflammatory process that starts and maintains activity in these patients.

*Department of Periodontology, School of Odontology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

**Pontífice Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

***School of Odontology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

****Department of Periodontology, Institute of Odontology, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden.

*****Rheumatology Section, Adolescent Health Care Unit, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Corresponding author

Flavio R. Sztajnbock
Rua Álvaro Ramos 405/804, bloco 1, Botafogo
Rio de Janeiro, 22280-110, Brazil.
E-mail: flaviosztajnbock@hotmail.com

References

1. Hoshino T, Wiltout RH, Young HA. IL-18 is a potent co-inducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol* 1999;162:5070-5075.
2. Smolen JS, Steiner G, Aringer M. Anty-cytokine therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:189-191.
3. Lin YJ, Wan L, Lee CC, et al. Disease association of the interleukin-18 promoter polymorphisms in Taiwan Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun* 2007;8:302-307.
4. Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo YM. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:89-96.
5. Park MC, Park YB, Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:225-229.
6. Wong CK, Li EK, Ho CY, Lam CW. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1078-1081.
7. Robak E, Robak T, Wozniacka A, et al. Proinflammatory interferon-gamma inducing monokines (interleukin-12, interleukin-18, interleukin-15): serum profile in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 2002;13:364-368.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt

■ **XIV Congresso Português de Reumatologia**

Local e Data: Vilamoura, 02-06 de Abril de 2008

Data limite para envio de resumos: 15 de Janeiro de 2008

■ **7th European Lupus Meeting**

Local e Data: Holanda, Amsterdão, 07-10 de Maio de 2008

Data limite para envio de resumos: 1 de Janeiro de 2008

■ **13th International Conference for Behçet's Disease**

Local e Data: Austria, Pörschach/Klagenfurt 24-27 de Maio de 2008de

Data limite para envio de resumos: 20 de Janeiro de 2008

■ **35th European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: Espanha, Barcelona, 24-28 de Maio de 2008

■ **EULAR 2008**

Local e Data: França, Paris, 11-14 de Junho de 2008

Data limite para envio de resumos: 31 de Janeiro de 2008

■ **6th International Congress on Autoimmunity**

Local e Data: Portugal, Porto 03-07 de Setembro 2008

Data limite para envio de resumos: 28 de Abril de 2008

■ **ASBMR 30th Annual Meeting**

Local e Data: Canadá, Montreal, 12-16 de Setembro de 2008.

Data limite para envio de resumos: 16 de Abril de 2008

■ **15th PRES**

Local e Data: Reino Unido, Londres, 14-17 de Setembro de 2008

■ **ACR/ARHP Annual Scientific Meeting**

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

Limite previsível de envio de resumos: início Maio de 2008.

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

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

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

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

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

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

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores;
- c) recusados.

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

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

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para arp@spreumatologia.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2007-2008):

para a morada permanente:

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

ou para:

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: arp@spreumatologia.pt

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

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

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

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo

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

- c) Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente após o resumo.

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviatu-

ras usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

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

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

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

Modificações e revisões: No caso da aceitação do ar-

tigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

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

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

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

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____

é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

Acta Reumatológica Portuguesa publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in www.ICMJE.org. 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 articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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

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

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to arp@spreumatologia.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

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

or to:

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: arp@spreumatologia.pt

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

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

Page 2

- Title (without authors)
- Abstract

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

- Keywords

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

Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

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

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

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

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

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

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____