



# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

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

Vol 35 • Nº 4  
Outubro/Dezembro 2010

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

---

## EDITORES / EDITORS

---

### Editor Chefe (Chief Editor)

Lúcia Costa

### Editores Associados (Associated Editors)

|                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| António Albino                | José Carlos Romeu  |
| Filipa Mourão                 | José Melo Gomes    |
| Filipa Ramos                  | Luís Graça         |
| Helena Canhão                 | Maria José Leandro |
| João Eurico Fonseca           | Maria José Santos  |
| José António Pereira da Silva | Mónica Bogas       |

---

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

---

|                                   |                                          |                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
| Alfonse Masi (USA)                | Gomez Reino (Espanha)                    | Marcos Ferraz (Brasil)         |
| Anisur Rahman (UK)                | Graciela Alarcon (USA)                   | Mário Viana Queiroz (Portugal) |
| Bernard Mazières (França)         | Ivânio Alves Pereira (Brasil)            | Maurizio Cutolo (Itália)       |
| Carmo Afonso (Portugal)           | Jaime Branco (Portugal)                  | Patrícia Nero (Portugal)       |
| Clovis Silva (Brasil)             | Johannes Bijlsma (Holanda)               | Paul Peter Tak (Holanda)       |
| Dafna Gladman (Canada)            | John Isacs (UK)                          | Piet Van Riel (Holanda)        |
| Emília Sato (Brasil)              | José Alberto Pereira da Silva (Portugal) | Ralph Schumacher (USA)         |
| Evrin Karadag-Saygi (Turquia)     | José Canas da Silva (Portugal)           | Raquel Lucas (Portugal)        |
| Francisco Airtton Rocha (Brasil)  | José Vaz Patto (Portugal)                | Yrjö Kontinen (Finlândia)      |
| Gabriel Herero-Beaumont (Espanha) | Loreto Carmona (Espanha)                 |                                |

---

## EDITOR TÉCNICO / TECHNICAL EDITOR

---

J. Cavaleiro

### Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Publisaúde - Edições Médicas, Lda  
Alameda António Sérgio 22, 4º B  
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso  
1495-132 Algés  
Tel: 214 135 032 • Fax: 214 135 007  
Website: [www.publisaude.pai.pt](http://www.publisaude.pai.pt)

### Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Avenida de Berlim, N° 33B  
1800-033 Lisboa

### Registo

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

### Assinaturas Anuais (4 Números)

#### Yearly Subscriptions (4 Issues)

#### Individual/Personal Rate

Portugal .....45 €

Outside Portugal .....65 €

#### Instituições/Institutional Rate

Portugal .....55 €

Outside Portugal .....75 €

**Depósito Legal:** 86.955/95

**Tiragem:** 6.500 exemplares

### Impressão e Acabamento

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

### Produção Gráfica

Rita Correia

### Periodicidade

Publicação Trimestral

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

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

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

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

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

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

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

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



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

---

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR  
BIÉNIO 2011-2012

---

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

|                   |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. Rui André Santos                 |
| <b>Secretário</b> | Dra. Maria Cristina Nobre Catita     |
| <b>Secretário</b> | Dra. Ana Filipa Lopes Oliveira Ramos |

---

DIRECCAO

---

|                            |                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Presidente</b>          | Dr. Luís Maurício Santos                   |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Dr. José Carlos Romeu                      |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Prof. Dr. João Eurico Cabral Fonseca       |
| <b>Sec. Geral</b>          | Dr. Luís Cunha Miranda                     |
| <b>Sec. Geral Adjunto</b>  | Dra. Maria Lúcia Carvalho Dias Costa       |
| <b>Tesoureiro</b>          | Dra. Anabela Barcelos                      |
| <b>Vogal Região Norte</b>  | Dr. José Miguel Andrade Oliveira Bernardes |
| <b>Vogal Região Centro</b> | Dra. Margarida Alexandre Oliveira          |
| <b>Vogal Região Sul</b>    | Dra. Sandra Isabel Salvador Falcão         |
| <b>Vogal Ilhas</b>         | Dr. Herberto Rúben C. Teixeira Jesus       |
| <b>Presidente-Eleito</b>   | Dra. Viviana Tavares                       |

---

CONSELHO FISCAL

---

|                   |                                             |
|-------------------|---------------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. José Maria Gonçalves Vaz Patto          |
| <b>Relator</b>    | Dr. Jorge Silva                             |
| <b>Vogal</b>      | Dra. Cláudia Margarida M. O. Crespo da Cruz |

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- O futuro da Acta Reumatológica Portuguesa** 421  
**The future of Acta Reumatológica Portuguesa**  
Lúcia Costa

- Spondyloarthritis: from inflammation to osteoproliferation** 422  
Rik J. Lories

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Cartilagem articular: estrutura e composição histoquímica** 424  
**Articular cartilage: structure and histochemical composition**  
M<sup>a</sup> Margarida Espanha

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Estudo C.A.N.P.O. Prevalência do consumo de analgésicos no norte de Portugal** 434  
**C.A.N.P.O Study. Prevalence of analgesic consumption in the northern of Portugal**  
Alexandra Reis, Mariana Tudela, Poliana Jorge, Carmo Novais, Clara Fonseca

- The effects of balneotherapy on disease activity, functional status, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis** 441  
Koray Aydemir, Fatih Tok, Fatma Peker, İsmail Safaz, Mehmet Ali Taskaynatan, Ahmet Ozgul

- Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides em medicina geral e familiar no centro de Portugal entre 2007 e 2009** 447  
**Non steroidal anti-inflammatory drugs prescription in General Practice in the centre of Portugal from 2007 to 2009**  
Luiz Miguel Santiago, Tiago Santos, Paula Rita Miranda, Liliana Constantino, Catarina Matias, Inês Rosendo, Ana Rita Simões, Maria da Glória Neto, Maria dos Prazeres Francisco

- Velocidade de sedimentação ou proteína c reactiva, que variáveis utilizar na avaliação clínica dos doentes com artrite reumatóide?** 456  
**Assessment of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C- Reactive Protein (CRP) on Rheumatoid Arthritis activity prediction**  
I Silva, M Mateus, JC Branco

- Compliance in gout patients** 466  
Ligia Silva, Eugenio De Miguel, Diana Peiteado, Alejandro Villalba, Martin Mola, José Pinto, Francisco S. Ventura

SUMÁRIO / CONTENTS

PRÁTICA CLÍNICA / CLINICAL PRACTICE

**Recomendações portuguesas «Como diagnosticar, monitorizar e tratar a artrite periférica indiferenciada»: revisão sistematizada da literatura e opinião de peritos** 475

Ana Ribeiro, Pedro Machado, Sofia Ramiro, Cátia Duarte, Ana Filipa Mourão, Mónica Bogas, Lúcia Costa, Miguel Bernardes, Maria José Santos, João Eurico Fonseca, José António da Silva, Helena Canhão

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

**Fibrodysplasia óssea e síndrome de McCune-Albright: descrição de um caso clínico e diagnóstico diferencial com doença óssea de Paget** 497

*Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: case-report and differential diagnose with Paget Bone Disease*

I. Silva, M. Mateus, J. C. Branco

**Osteomielite após bursite trocantérica infecciosa – a propósito de um caso clínico** 504

*Osteomyelitis after Septic Trochanteric Bursitis – clinical case*

Cláudia Miguel, Inês Gonçalves, Maria Luísa Matos, Paulo Clemente Coelho

**Fratura femoral bilateral secundária à osteomalácia grave em paciente com acidose tubular renal tipo II** 508

*Bilateral femoral fracture secondary to a severe osteomalacia in a patient with renal tubular acidosis type II*

Lorena Penha de Almeida, Juliana Alves Scignoli, Ciça Teixeira Penedo, Anne Christine Neves, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro

**Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking Henoch-Schönlein purpura** 513

Vanessa R. Guissa, Paula A. de Aragão, Heloisa H. S. Marques, Cristina M.A. Jacob, Clovis A. Silva

**Amyloidosis secondary to rheumatic diseases – 16 cases** 518

Lígia Silva, Luzia Sampaio, Georgina Terroso, Gabriela Almeida, Raquel Lucas, Elisabete Rios, J. Miguel Bernardes, Alexandra Bernardo, Eva Mariz, Iva Brito, José Pinto, Céu Maia, J. Silva Brito, Francisco S. Ventura

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

**Coexistence of short fifth metacarpals in a female patient with ankylosing spondylitis associated with complex regional pain syndrome type-I** 524

Ali Bicer, Ozge Goksu, Emel Gunay, Muge Sarikaya

SUMÁRIO / CONTENTS

---

|                                                                                                                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Artropatia tofácea crónica e lepra num mesmo doente</b><br><b><i>Chronic tophaceous arthropathy and leprosy in the same patient</i></b><br><i>Filipa Teixeira, Ana Ribeiro, Mónica Bogas, Carmo Afonso, Domingos Araújo</i> | <b>526</b> |
| <hr/>                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <b>Doença de Ledderhose – um caso clínico</b><br><b><i>Ledderhose disease – a clinical case report</i></b><br><i>Eduardo Aguiar Oliveira, Telmo Pato, Anabela Barcelos</i>                                                     | <b>529</b> |
| <hr/>                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <b>AGENDA</b>                                                                                                                                                                                                                  | <b>532</b> |
| <hr/>                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <b>NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS</b>                                                                                                                                                                          | <b>533</b> |

---

## O FUTURO DA ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Lúcia Costa\*

Há alguns anos uma das tarefas principais dos editores era conseguir que a Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) não fosse esquecida pelos reumatologistas quando queriam publicar algum artigo.

Recentemente a ARP teve um enorme desenvolvimento que se deveu ao esforço dos vários editores e dos autores que foram elegendo a Acta Reumatológica Portuguesa como revista preferencial para as suas publicações.

O rigor que se foi adquirindo foi «coroadado» com a indexação da revista ao *PubMed/Medline*, o que fez aumentar o interesse de muitos autores estrangeiros, tendo-se registado um número crescente de artigos submetidos. O esforço mantido no aumento da qualidade dos artigos publicados levou este ano à atribuição de um Factor de Impacto (FI), cumprindo-se um dos objectivos estabelecidos para a Acta Reumatológica Portuguesa<sup>1,2</sup>.

No início do meu mandato como responsável pela edição da ARP há algumas prioridades a estabelecer para se conseguir aumentar o FI na avaliação a que seremos submetidos anualmente. Um dos aspectos principais será a escolha da língua inglesa como língua preferencial para publicação dos textos, pois estando a revista indexada ao *PubMed/Medline* e sendo o acesso *online* gratuito, o artigo integral em inglês permitirá uma maior divulgação e, consequentemente, um maior número de citações. Outro aspecto igualmente importante será incluir nas referências bibliográficas os artigos anteriormente publicados na ARP sobre o mesmo assunto, pelo que apelo aos autores para a importância desse esforço extra. Finalmente, outro aspecto para o qual conto com a colaboração de todo o corpo editorial e de todos os autores, é que o número de artigos a incluir nas rubricas de casos clínicos e de imagens em reumatologia terá de ser reduzido. Assim, serão incluídos nestas rubricas apenas relatos de casos que se revelem de grande interesse pela raridade ou por apresentarem alguma particularidade que justifique a sua divulgação.

Este maior rigor na selecção dos artigos a publicar nestas secções irá levar a um maior número de rejeições, mas também, eventualmente, a um maior atraso na sua publicação.

Em 2011 não haverá o Congresso Português de Reumatologia, cuja realização é habitualmente motivo para publicações de grande qualidade científica na ARP. No entanto, teremos o 2º Simpósio da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, este ano com o tema «Artrite e Osso» que irá igualmente proporcionar a divulgação de trabalhos de excelente qualidade. O editorial do Prof. Rik Lories que publicamos neste número insere-se no programa deste simpósio<sup>3</sup>.

Para manter e aumentar a qualidade da Acta Reumatológica Portuguesa conto com a colaboração de todos os autores e de todo o corpo editorial da revista.

**Referências**

1. Fonseca JE, Santos MJ, Pereira da Silva JA, Coelho P, Tavares V, Canhão H. Acta Reumatológica Portuguesa: atribuição de factor de impacto em Junho 2010. *Acta Reumatol Port* 2010;35:129-130
2. Canhão H. A Acta Reumatológica Portuguesa em 2010. *Acta Reumatol Port* 2010;35:9
3. Lories R. Spondylarthritis: from inflammation to osteoproliferation. *Acta Reumatol Port* 2010;35:422-423.

\* Editora-Chefe, Acta Reumatológica Portuguesa

## SPONDYLOARTHRITIS: FROM INFLAMMATION TO OSTEOPROLIFERATION

Rik J. Lories\*

The identification of specific proinflammatory cytokines (e.g. TNF) and immune cells in chronic arthritis has led to the development of new targeted therapies. These drugs, in particular antibodies and soluble receptors directed against TNF, have an unprecedented effect on signs and symptoms of the disease. Activation of TNF and related cytokines also contributes to the process of joint destruction. Therefore in chronic joint diseases such as rheumatoid arthritis, inhibition of TNF does not only improve signs and symptoms but also positively affects the long-term outcome of the disease by preventing joint destruction. Ankylosing spondylitis is another chronic skeletal disorder that preferentially affects the spine and sacroiliac joints<sup>1</sup>. Its prevalence and burden are similar to that of rheumatoid arthritis<sup>2</sup>. The outcome of this disease is not determined by joint destruction but by progressive spine and joint ankylosis which together with ongoing inflammation lead to disability<sup>3</sup>. TNF blocking drugs are highly successful as symptomatic treatment in these patients but current clinical and experimental evidence does not support the concept that these drugs will also prevent further damage and hence long-term disability<sup>4-6</sup>.

Progression of ankylosis has been linked to activation of developmental signaling pathways such as bone morphogenetic proteins (BMPs) and Wnts. Our group has demonstrated that inhibition of BMPs prevents and stabilizes ankylosis in a specific mouse model<sup>7</sup>. In contrast, inhibition of DKK1, a Wnt antagonist, shifts the phenotype of destructive arthritis in human TNF transgenic mice towards remodeling with new bone formation and also triggers ankylosis of the sacroiliac joints<sup>8,9</sup>.

Links and coupling between inflammation and activation of these pathways are a rapidly evolving

research area which could lead to the identification of new therapeutic targets to prevent ankylosis. Emerging data indicate that biomechanical factors and microdamage could play an important role in this type of rheumatic disease and that these may provide an explanation for the unusual association of inflammation with new tissue formation. The preferred anatomic site for disease development is probably found in the enthesis, an anatomical zone in which tendons and ligaments insert into the underlying bone and therefore a site of mechanical strain<sup>10</sup>. We have put forward the enthesal stress hypothesis to explain the sequence of events in ankylosing spondylitis and to understand the differences between control of inflammation and disease progression<sup>11</sup>. In this hypothesis, we suggest that microdamage in the enthesis may act as trigger of disease with subsequent activation of two different processes: acute inflammation and progenitor cell activation. Under normal circumstances these activations would be short-lived and lead to restoration of tissue homeostasis. However, factors such as genetic susceptibility may sustain these processes leading to chronic disease in AS patients. New genetic data obtained in mouse models also appear to support this concept.

These clinical and experimental observations appear to be rapidly changing our understanding of AS and related disorders further separating this disease from rheumatoid arthritis and its associated concepts. The differences between these common forms of arthritis thereby trigger new questions and will hopefully lead to more specific targeted therapies adapted to the individual patient's needs.

### References

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-1390.
2. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *J Rheumatol* 1999;26:2622-2627.
3. Machado P, Landewe R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and in-

\*Laboratory for Skeletal Development & Joint Disorders, Division of Rheumatology, Department of Musculoskeletal Sciences, KU Leuven, Belgium

- 
- inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1465-1470.
4. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-1331.
  5. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-3070.
  6. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11: R127.
  7. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of Bone Morphogenetic Protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571-1579.
  8. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-163.
  9. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of Dickkopf-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis* 2009.
  10. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199(Pt 5):503-526.
  11. Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K. Progress in spondyloarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:221.
- 

## **The World Congress on Controversies in Bone & Joint Diseases (C-Bone)**

**Barcelona, Espanha  
20 a 23 de Janeiro 2011**

---

## **2nd National Conference Metabolic Bone Disorders**

**Londres, Reino Unido  
15 a 16 de Fevereiro 2011**

## CARTILAGEM ARTICULAR: ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO HISTOQUÍMICA

M<sup>a</sup> Margarida Espanha\*

### Resumo

A cartilagem articular assume-se como um dos componentes determinantes do sistema articular móvel, ao proporcionar uma superfície de baixa fricção durante o movimento e distribuindo as cargas mecânicas aplicadas à articulação em ortostatismo e na locomoção, minimizando os «stresses» no osso subcondral. Um dos sinais iniciais da Osteoartrose (OA) consiste na degeneração da matriz extracelular da cartilagem articular, causando falência progressiva das propriedades biomecânicas, comprometendo consequentemente a função articular normal. Porque a osteoartrose é uma das doenças mais frequentes na espécie humana, é muito prevalente nas consultas de Reumatologia e a sua fisiopatologia assenta em alterações desta cartilagem, é importante que os reumatologistas e os médicos interessados nesta área estejam actualizados no que concerne à sua estrutura, composição e principais mecanismos reguladores. Assim, neste artigo pretende-se efectuar uma revisão actualizada da estrutura e composição histoquímica da cartilagem normal, das quais dependem as propriedades de viscoelasticidade e rigidez à compressão dinâmica. É descrita a arquitectura estratificada não homogénea da cartilagem nas quatro camadas características, assim como as principais macromoléculas constituintes da matriz sólida – o colagénio e os proteoglicanos. Por último, os condrócitos são descritos ao nível da sua ultraestrutura, variações morfológicas com a profundidade da Cartilagem Articular (CA) e metabolismo.

**Palavras-chave:** Cartilagem Articular; Colagénios; Proteoglicanos; Condrócitos; Osteoartrose

### Abstract

Articular cartilage is a main component of the synovial joints that provides a low friction surface in joint motion and, during locomotion and standing distributes the load applied to the joint, therefore minimizing the stresses on the subchondral bone. One of the initial sign of Osteoarthritis (OA) consists in the degeneration of the extracellular matrix of articular cartilage leading to a progressive failure in the biomechanical properties of cartilage, compromising its full functionality. Because osteoarthritis is one of the most common diseases in humans, is highly prevalent in clinical rheumatology and its pathophysiology based on changes of cartilage, it is important for rheumatologists and physicians interested in this area are updated with regard to its structure, composition and key regulatory mechanisms. Thus, this article intends to make an updated review of the structure and histochemical composition of normal cartilage, from which depends the viscoelasticity and dynamic stiffness to compression properties. Furthermore, the nonhomogeneous stratified architecture in the typical four layers, as well as the main macromolecules of the solid matrix, collagen and proteoglycans are described. Finally, a description of the chondrocytes at their ultrastructural level, variations with depth of cartilage and metabolism is done.

**Keywords:** Articular Cartilage; Collagens; Proteoglycans; Chondrocytes; Osteoarthritis

### Introdução

A osteoartrose é uma das doenças mais frequentes na espécie humana, é muito prevalente nas consultas de Reumatologia e a sua fisiopatologia assenta essencialmente em alterações da cartilagem articular. É importante que os reumatologistas e os

\*Departamento de Desporto e Saúde, Faculdade de Motricidade Humana, Universidade Técnica de Lisboa  
Centro Interdisciplinar Para o Estudo da Performance Humana (CIPER)

médicos interessados nesta área estejam actualizados no que concerne à estrutura, composição e principais mecanismos reguladores da cartilagem articular. Neste artigo pretende-se efectuar uma revisão actualizada da estrutura e composição histoquímica da cartilagem normal, das quais dependem as propriedades de viscoelasticidade e rigidez à compressão dinâmica. É descrita a arquitectura estratificada não homogénea da cartilagem nas quatro camadas características, assim como as principais macromoléculas constituintes da matriz sólida — o colagénio e os proteoglicanos. Por último, os condrócitos são descritos ao nível da sua ultraestrutura, variações morfológicas com a profundidade da Cartilagem Articular (CA) e metabolismo.

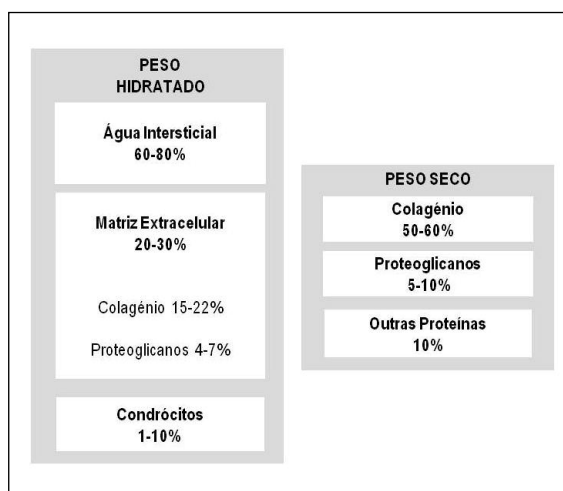
A Cartilagem Articular (CA) é do tipo hialino, revelando à observação macroscópica uma superfície lisa, deslizante e esbranquiçada variável em transparência e topograficamente, sendo desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos, bem como de nervos. Este componente altamente especializado das articulações sinoviais apresenta um elevado nível de organização celular, complementado por uma matriz consideravelmente estruturada de forma similar, o que permite cumprir as suas funções eficazmente. A CA cria uma interface dinâmica de transição entre a matriz cartilágnea resistente, mas concordante, e o osso subcondral rígido, funcionando no sentido de proporcionar um material de revestimento que protege o osso da abrasão e de outras agressões, e de transmitir e distribuir as forças compressivas elevadas e cargas de deformação ao osso subcondral — função amortecedora. Esta função é atribuída à sua notável resiliência, que permite recuperar da deformação quando cessa a aplicação de uma força compressora deformante. Providencia também a congruência articular e a manutenção de baixos «stresses» de contacto entre as superfícies ósseas opostas, proporcionando ainda uma superfície lubrificante e lisa que facilita o movimento entre as superfícies articulares com um mínimo de fricção<sup>1,2</sup>.

A espessura da CA oscila entre os micra e alguns milímetros, mas raramente se altera durante a vida adulta. Contudo, a espessura e a composição específica da cartilagem variam numa mesma articulação, com a localização topográfica, de articulação para articulação na mesma espécie e de espécie para espécie<sup>3</sup>. A espessura está relacionada com diversos aspectos, entre os quais se destacam as pressões que a CA tem de suportar, assim como

a morfologia das superfícies ósseas articulares. As articulações de carga apresentam cartilagens mais espessas, característica que permite a essas articulações suportar cargas mecânicas de maior magnitude. Os valores médios relativos às articulações volumosas, como a coxo-femoral e o joelho, são de 2 a 5 mm. A cartilagem mais espessa é a da rótula, que pode atingir 6 a 7 mm na zona central<sup>4</sup>.

A CA é constituída pelos condrócitos, que ocupam cerca de 1% a 10% do peso hidratado, e a Matriz Extracelular (MEC) envolvente, de aspecto homogéneo e translúcido, formada essencialmente por duas fases: a matriz orgânica sólida, por sua vez composta por três classes principais de constituintes — colagénio, proteoglicanos (PG) e glicosaminoglicanos (GAG), e proteínas não colagénias (glicoproteínas); e uma fase fluida intersticial móvel que corresponde maioritariamente à água. O conteúdo em água é bastante elevado, variando entre 60% a 80% do peso total, e é geralmente superior junto à superfície articular. O material sólido corresponde a cerca de 20% a 30% do peso hidratado (Figura 1).

O colagénio constitui 50 a 60% do peso seco da cartilagem (15 a 22% do peso hidratado)<sup>5</sup> e, consequentemente, é a macromolécula mais abundante na CA. O seu conteúdo não é uniforme, sendo substancialmente mais elevado nas camadas superficiais (80%), decrescendo até à zona profunda (65%). O colagénio do tipo II, sendo o colagénio específico do tecido cartilágneo, é o mais abundante, correspondendo a 75% do colagénio total na



**Figura 1.** Composição da cartilagem hidratada e desidratada.

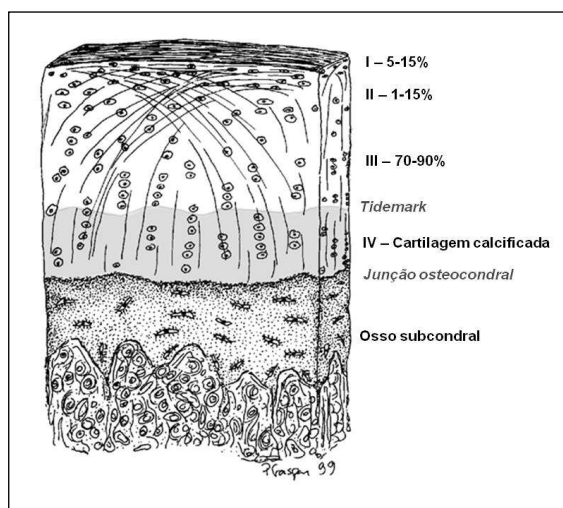
cartilagem fetal e a mais de 90% no adulto<sup>6-8</sup>. Encontra-se na CA sob a forma de finas fibrilas dispersas pela substância fundamental, formando uma rede que serve como um esqueleto organizador, auxiliando a manutenção da integridade estrutural da CA. As fibras de colagénio resistem sobretudo às forças de tensão, que se exercem paralelamente à superfície cartilaginosa, graças à sua notável resistência tênsil.

Os PG da CA correspondem a cerca de 4 a 7% do peso hidratado e pertencem a uma família de moléculas com grande variabilidade em tamanho e composição. Os PG da matriz cartilaginosa dividem-se em dois tipos principais: grandes PG não agregados (10 a 40%) e grandes PG agregados (50 a 85%), assumindo níveis de organização distintos<sup>8</sup>. Os primeiros sob a forma de sub-unidades<sup>9</sup> e os segundos associando-se ao ácido hialurónico (AH), o qual cumpre um papel chave a nível bioquímico e fisiológico.

### Estrutura e organização zonal

A composição e estrutura da CA não é uniforme, assim como a densidade e arranjo das moléculas variam da superfície para a profundidade, permitindo descrever quatro zonas ou camadas: superficial, de transição, profunda e calcificada<sup>3</sup>. Esta estratificação confere à CA diferenças zonais distintas nas propriedades dos seus materiais<sup>4,5,10</sup> que se baseiam em diferenças morfológicas, nomeadamente, (a) na orientação e densidade celular; (b) na natureza, conteúdo e distribuição dos PG; e (c) na organização espacial da rede fibrilar colagénica (Figura 2)<sup>7</sup>.

A *zona superficial ou tangencial* (I), encontra-se especializada no deslizamento e, consequentemente, o conteúdo em colagénio é elevado, mas reduzido em PG<sup>8</sup>. As fibras de colagénio encontram-se densamente compactadas e dispõem-se paralelamente à superfície. Na segunda zona, *zona média ou de transição* (II), as fibras de colagénio dispõem-se em rede apresentando uma direcção aproximadamente oblíqua à superfície cartilaginosa. O conteúdo em PG aumenta e estes encontram-se homogeneamente distribuídos. Na *zona radiada ou profunda* (III) as fibras formam uma rede de malhas apertadas cuja disposição é perpendicular à superfície articular. Nesta zona, a distribuição dos PG é mais variável, atingindo a respectiva concentração o seu valor mais elevado. Por



**Figura 2.** Zonas da cartilagem articular: I – zona superficial; II – zona de transição; III – zona profunda e IV – zona calcificada. (% da espessura da cartilagem).

último, na *zona calcificada* (IV), a matriz encontra-se mineralizada com cristais de sais de cálcio e os PG encontram-se em quantidade reduzida. Esta camada encontra-se apenas no adulto e a separação com a zona radiada é estabelecida por uma zona limitante basófila – o traço da maré (*tidemark*). Esta zona calcificada pode ser considerada como o limite entre o osso subcondral e a cartilagem não calcificada, ancorando-a firmemente ao osso e contribuindo para a resistência da interface cartilagem/osso<sup>11</sup>.

### Composição histoquímica da matriz

#### Colagénios

O colagénio principal presente na cartilagem é do tipo II, encontrando-se ainda na matriz pequenas quantidades de colagénios «menores»: tipos IX, XI, III, V, VI, X, XII e XIV<sup>12-14</sup>. Dos colagénios menores, o do tipo XI corresponde a 10% no feto e 3% no adulto, do tipo IX a 10% na cartilagem imatura e 1% a 5% no adulto, e do tipo VI a menos de 40%<sup>7</sup>. Os colagénios do tipo IX e XI são designados por colagénios FACITs (*Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices*) — colagénios associados a fibrilas com interrupções da estrutura helicoidal tripla, não formando fibras por si mesmo, mas associando-se a outros colagénios fibrilares (ver Tabela I).

*Colagénio do tipo II.* É o colagénio fibrilar pre-

Tabela I. Tipos de colagénio presentes na cartilagem articular adulta e sua distribuição<sup>15,16</sup>

| Classificação                     | Tipo | Moléculas                                                                                                                                      | Concentrações                        | Distribuição                                                                             |
|-----------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fibrilar                          | II   | [ $\alpha$ I(III)] <sub>3</sub><br>Duas formas IIA e IIB                                                                                       |                                      | Toda a CA                                                                                |
|                                   | III  | [ $\alpha$ I(III)] <sub>3</sub>                                                                                                                | 40%                                  |                                                                                          |
|                                   | V/XI | [ $\alpha$ I(V)] <sub>2</sub> $\alpha$ 2(V)<br>[ $\alpha$ I(V) $\alpha$ 2(V) $\alpha$ 3(V)]<br>[ $\alpha$ I(XI) $\alpha$ 2(XI) $\alpha$ 3(XI)] | <10%                                 | Toda a CA;<br>$\alpha$ I(V) substitui<br>parcialmente $\alpha$ I(XI) no<br>tecido adulto |
| Microfibrilar                     | VI   | [ $\alpha$ I(VI) $\alpha$ 2(VI) $\alpha$ 3(IX)]                                                                                                | <40%                                 | Condrócitos pericelular                                                                  |
| Associado às fibrilas<br>(FACITs) | IX   | [ $\alpha$ I(IX) $\alpha$ 2(IX) $\alpha$ 3(IX)]                                                                                                | <10%                                 | Toda a CA                                                                                |
|                                   | XII  | [ $\alpha$ I(XII)] <sub>3</sub>                                                                                                                | <1%                                  |                                                                                          |
|                                   | XIV  | [ $\alpha$ I(XIV)] <sub>3</sub>                                                                                                                | <1%                                  |                                                                                          |
| Cadeia curta                      | X    | [ $\alpha$ I(X)] <sub>3</sub>                                                                                                                  | 45% nos condrócitos<br>hipertróficos | Zona calcificada da CA                                                                   |

dominante na cartilagem articular madura. O colagénio do tipo II consiste numa hélice tripla composta por três cadeias alfa idênticas, sendo biosintetizado como procólagenio em duas formas: tipo IIA, que está presente nas células condroprogenitoras; e tipo IIB, o colagénio que predomina em todos os tecidos cartilagíneos<sup>16</sup>. O diâmetro de cada fibrila é variável nas diferentes zonas da CA apresentando um menor diâmetro nas zonas superficial e média em relação à zona profunda<sup>17</sup>. As moléculas de tropocolagénio dispõem-se em fibrilas e estas, por sua vez, formam as fibras que são estabilizadas por ligações cruzadas interfibrilares. Cada grupo carbonilo e amina parecem estar envolvidos na formação das ligações por hidrogénio intramolecular ou intermolecular. Constatou-se uma maior variação no tipo de ligações cruzadas, encontradas no colagénio do tipo II quando comparado com o tipo I — colagénio típico do osso e da pele<sup>18</sup>. As ligações cruzadas conferem uma maior estabilidade estrutural e, possivelmente, uma menor susceptibilidade à calcificação. Além disso, possibilitam uma maior eficácia do colagénio para a interação com os PG e a formação de gel para manter o conteúdo elevado de água da CA.

**Colagénio do tipo IX.** Foi demonstrado que as moléculas dos colagénios tipos II e IX aparecem co-distribuídas por toda a MEC, encontrando-se o colagénio do tipo IX ligado, a intervalos regulares, ao longo e na superfície das fibrilas do tipo II/tipo XI<sup>7,19</sup>. Este tipo de colagénio encontra-se covalentemente ligado à superfície das fibrilas de colagé-

nio do tipo II, e a sua função parece consistir na regulação do diâmetro destas fibrilas<sup>16</sup>.

**Colagénio do tipo XI.** Este tipo de colagénio foi encontrado distribuído no interior das fibrilas do tipo II, encontrando-se na forma fibrilar. É um heterotrímero de cadeias alfa, usualmente encontrado nas matrizes cartilagíneas em associação com o colagénio do tipo II.

**Colagénios do tipo III e V.** Quantidades reduzidas do colagénio tipo III são visíveis na CA, associado ao colagénio tipo II. O colagénio do tipo V foi encontrado na cartilagem, sobretudo no tecido envelhecido<sup>16</sup>.

**Colagénio do tipo VI.** Consiste num colagénio não fibrilar composto de três cadeias alfa distintas<sup>20</sup> que se encontra largamente distribuído na MEC da cartilagem fetal, localizando-se contudo, na cartilagem madura estritamente na matriz pericelular em redor dos condrócitos, formando uma rede filamentosa de finas fibrilas<sup>21</sup>.

**Colagénio do tipo X.** Este tipo de colagénio está ausente nas cartilagens não calcificadas, no entanto, pode aparecer em situações patológicas nas quais ocorre calcificação, como no caso da OA. O colagénio do tipo X é característico da zona hipertrófica da cartilagem de conjugação, que calcifica no processo de ossificação endocondral.

**Colagénios do tipo XII e XIV.** Apresentam características similares ao colagénio tipo IX e estão intimamente associados ao colagénio fibrilar do tipo I, contudo supõe-se que estes colagénios se encontram ligados não covalentemente ao colagénio do tipo II não sendo conhecida a sua função<sup>16</sup>.

## Proteoglicanos

Sob condições fisiológicas normais, a maioria dos PG da CA não se encontram numa forma monomérica isolada, mas formam enormes agregados multimoleculares ligados não covalentemente ao AH e a uma proteína de ligação<sup>22</sup>. A dimensão dos agregados de PG é determinada pelo comprimento da cadeia do AH, pelo número de proteoglicanos que se ligam a ele, diferindo entre si no que diz respeito ao conteúdo da proteína de ligação. Cada monómero proteoglicânico possui uma proteína nuclear de comprimento variável, geralmente linear em forma, excepto nos domínios globulares, à qual se ligam cadeias laterais de GAG, orientados perpendicularmente ao eixo da proteína. Esta disposição e em consequência das forças electrostáticas (resultantes das cargas negativas do ácido carboxílico e dos grupos sulfato dos GAG), cada ramo repele o seu vizinho, conferindo aos monómeros de PG uma configuração similar à de uma escova de tubos de ensaio. Uma proteína axial extensa contém em média 80 a 100 cadeias de sulfato de condroitina (SC), 30 de sulfato de queratano (SQ) e 50 oligossacarídeos<sup>23</sup>.

**GLICOSAMINOGLICANOS.** Os GAG são polissacarídeos lineares, formados por polímeros de unidades de dissacarídeos repetidas, em que um dos monossacarídeos é um açúcar aminado (glucosamina ou galactosamina) e o outro é um ácido urónico (ácido glucorónico ou ácido idurónico), galactose ou sulfato de queratano. Estas moléculas formam essencialmente cadeias não ramificadas com marcado carácter aniónico, devido aos resíduos carboxílicos ( $-\text{COO}^-$ ) e/ou grupos ester sulfatos ( $=\text{SO}_2^-$ ) ligados às unidades repetidas dissacarídeos. Graças à elevada densidade de cargas anió-

nicas, os GAG podem interagir facilmente com microcátions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) e policátions, tal como o colagénio<sup>24</sup>, predispondo-os a incharem e expandirem-se ao fixarem as moléculas de água, aumentando assim o volume da cartilagem.

Os GAG da cartilagem são o sulfato de condroitina, o sulfato de dermatano, o sulfato de queratano, o ácido hialurónico e ainda o sulfato de heparano. À excepção do AH, todos os dissacarídeos (50 a 100 cadeias) são sulfatados a vários níveis e ligam-se covalentemente a uma proteína através de uma ligação O-glicosídica, formando as moléculas de PG (Tabela II). Descreveremos, seguidamente, apenas os principais GAG da CA.

**Sulfato de condroitina (SC).** É o GAG mais abundante da CA (60-90%) onde a N-acetilgalactosamina (NAcGal) aparece sulfatada na posição C-4 ou C-6, distinguindo-se dois tipos: o 4-sulfato de condroitina (SC-4) e o 6-sulfato de condroitina (SC-6)<sup>23</sup>.

**Sulfato de dermatano (SD).** Foram identificados na cartilagem articular humana dois tipos de proteoglicanos SD: SD-PGI e SD-PGII, sendo o primeiro mais abundante<sup>26</sup>. Postula-se que os SD possam ter um papel na organização fibrilar do colagénio, tendo sido também demonstrado que o SD-PGII inibirá a fibrillogénese<sup>27</sup>.

**Sulfato de queratano (SQ).** Corresponde entre 5 a 20% do total de GAG da CA, variando o seu conteúdo com a idade. O SQ que se encontra na cartilagem é do tipo II, sendo constituído pela repetição de 5 a 6 de unidades de N-acetilglucosamina e galactose. Não contém ácido urónico e apresenta-se mais variável do que o SC, quer no comprimento da cadeia, quer no grau de sulfatação<sup>9</sup>.

**Ácido hialurónico (AH).** Representa uma peque-

**Tabela II. Nomenclatura e composição química dos glicosaminoglicanos da cartilagem<sup>25</sup>**

| Nome                   | Abreviatura | Unidade Repetida no Glicosaminoglicano (GAG)                                         | Peso Molecular (kDa) |
|------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Sulfato de Condroitina | SC4         | Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina                                            | 10-50                |
|                        | SC6         |                                                                                      | 10-50                |
| Sulfato de Dermatano   | SD          | Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina ou Ácido idurónico                         | 10-50                |
| Sulfato de Heparano    | SH          | Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina<br>Ácido idurónico e N-acetilgalactosamina | 7-40                 |
| Sulfato de Queratano   | SQ          | Galactose e N-acetilglucosamina                                                      | 3-25                 |
| Ácido Hialurónico      | AH          | Ácido glucorónico e N-acetilglucosamina                                              | 1.000                |

na porção da totalidade dos GAG da cartilagem (1 a 10% do total de GAG)<sup>6</sup>. É o único GAG que não está ligado a uma proteína axial e que não é sulfatado. O papel principal do AH na CA parece ser a formação de agregados de PG. Devido ao grande número de resíduos hidrófilos na sua superfície, o AH liga-se a uma grande quantidade de água, contribuindo para a viscoelasticidade da CA.

Os PG caracterizam-se pela sua diversidade molecular, assumindo relevância na matriz cartilágnea um PG de grandes dimensões, o agrecano — PG agregado cujo conteúdo é consideravelmente elevado. Encontram-se ainda na CA pequenas quantidades de outros PG «grandes», que são o versicano, perlecana e proteína da zona superficial (*Superficial Zone Protein*; SZP/Lubricina). Consideram-se ainda PG «pequenos», pertencendo alguns destes a uma família de moléculas que contêm uma repetição rica em leucina<sup>25</sup> e que por isso são designados por Pequenos Proteoglicanos Ricos em Leucina (Small Leucine-Rich Proteoglycans — SLRPs). Os SLRPs predominantes na CA são: decorina (DS-PGII), biglicano (DS-PGI), epificano (DS-PGIII), fibromodulina e lumicano<sup>16</sup>.

O *agrecano* é um PG complexo de grandes dimensões, que possui uma proteína nuclear ou axial com duas regiões globulares próximo da região terminal amina (G1 e G2)<sup>23</sup>. O maior dos complexos globulares (G1) tem uma interacção específica com o ácido hialurónico e a proteína de ligação. Entre as regiões G2 e G3 encontra-se uma região extensa de ligação aos GAG que, por sua vez, compreende sequencialmente a zona de ligação ao SQ, seguida de uma zona mais extensa onde se ligam os SC. Um terceiro domínio globular, G3, existe na região terminal carboxilo da proteína nuclear, composto por três módulos. Não existe uma única estrutura do agrecano, dado o seu comprimento, posição de sulfatação e locais de substituição das cadeias de GAG poderem variar ao longo da vida<sup>28</sup>.

A designação de alguns dos SLRPs, entre diversos critérios, encontra-se associada à sua localização (decorina, que decora as fibrilas de colagénio do tipo I e II) ou estrutura molecular (biglicano, que contém duas cadeias de GAG). De uma forma geral, os SLRPs podem participar na modulação do metabolismo cartilágneo e auxiliam a manter a integridade deste tecido, interagindo com os colagénios fibrilares da MEC, embora o sítio e a resistência da interacção seja variável<sup>29</sup>. Os SLRPs podem dividir-se em duas famílias, dependendo da presença de cadeias de DS ou SQ<sup>28</sup> ou quatro clas-

ses com base na organização dos genes e na homologia das sequências de aminoácidos<sup>30</sup>.

A *decorina*, *fibromodulina* e *lumicano* encontram-se ligados a locais específicos ao longo das fibrilas de colagénio do tipo II, regulando ainda o diâmetro das fibrilas de colagénio<sup>26</sup> e a interacção fibrila-fibrila na MEC. Além disso, a decorina parece inibir a fibrilhogénese<sup>31</sup>, tendo sido sugerido ainda um papel no controlo da proliferação celular, possivelmente devido à sua capacidade para se ligar ao factor de crescimento transformador (TGF- $\beta$ ) e, por conseguinte, modular a actividade deste factor de crescimento<sup>32</sup>. O *biglicano* tem a capacidade de interagir com o colagénio do tipo VI, participando na formação de uma rede organizada. Quanto ao *epificano*, dados disponíveis indicam que esta proteína se liga aos colagénios formadores de fibrilas<sup>16</sup>.

Outros PG que se encontram na CA são o versicano e o perlecana. O *versicano* pertence à família dos PG agregados grandes ricos em SC e tem duas regiões globulares (G1 e G3) idênticas ao agrecano, sendo o domínio globular terminal-amina (G1) responsável pela interacção com o AH. No processo de degradação proteolítica supõe-se que o versicano possa ser sujeito à acção das metaloproteases e agrecanases<sup>33</sup>.

O *perlecana* é um PG de sulfato de heparano e um componente principal das membranas basais e da cartilagem<sup>34</sup>, podendo interagir com outros componentes da MEC<sup>35</sup>. Parece que o perlecana tem um papel crucial na manutenção da rede fibrilar colagénia, ao terem sido observados uma menor quantidade e encurtamento das fibrilas de colagénio na cartilagem, onde o perlecana estava ausente. Outra propriedade demonstrada foi a habilidade do perlecana, à semelhança de vários outros PG, interagir com factores de crescimento<sup>34</sup>.

Por último, um PG designado por *proteína da zona superficial* (SZP) é sintetizado pelos condrócitos da zona superficial. Parece ser a proteína originalmente descrita como lubricina, já que partilham uma estrutura primária similar. A principal função atribuída consiste na lubrificação, pois embora alguma desta proteína permaneça na MEC, a maior parte desloca-se para a cavidade articular<sup>29</sup>.

**INTERACÇÕES ENTRE PG E COLAGÉNIOS.** A rede colagénia e os PG da cartilagem articular são funcionalmente interdependentes. As interacções moleculares que ocorrem entre colagénio-colagénio, PG-colagénio e PG-PG são fundamentais para a integridade funcional da CA. As ligações covalentes cruzadas colagénio-colagénio são essenciais para garantir uma rede colagénia forte e rígida<sup>5</sup>.

Os PG ligam-se às fibrilas de colagénio, sendo esta associação responsável pela resistência do tecido às pressões, dependendo principalmente de dois factores: 1) das forças electrostáticas, em que os grupos negativos dos GAG interagem com os grupos carregados positivamente do colagénio ou 2) devido à interacção friccional forte entre os PG e a rede colagénia quando a pressão de expansão volumétrica dos PG é restringida pela malha da rede colagénia<sup>4</sup>, conferindo a resiliência a este tecido. Gera-se assim, no seio da CA uma pressão hidrostática e oncótica que pode alcançar valores de 2 atm resultante do seu conteúdo em PG<sup>2</sup>. As interacções PG-PG no interior da cartilagem derivam das forças repulsivas entre os grupos carregados negativamente dos GAG<sup>3</sup>. Quando a cartilagem é sujeita a forças de compressão a água escapa para fora da CA aumentando a concentração local de PG e a pressão osmótica, resistindo a posterior efluxo de água, proporcionando o seu influxo quando cessa a compressão.

### Outras moléculas da Cartilagem

Além do colagénio e dos proteoglicanos, a CA contém um número considerável de proteínas da MEC. A função de algumas destas proteínas ainda se encontra por esclarecer, sendo atribuídos inúmeros papéis, nomeadamente, facilitação na reunião da matriz, manutenção das propriedades mecânicas do tecido, sequestração de factores de crescimento e proteinases para compartimentos específicos da matriz; e na interacção com os condrócitos, regulando as suas actividades<sup>16</sup>. A título de exemplo referiremos, a proteína oligomérica da matriz da cartilagem/trombospondina 5 (COMP/TSP-5), a CILP, acrónimo da proteína da camada intermédia da cartilagem<sup>36</sup>, as proteínas de repetições ricas em leucina (Leucine-rich repeat - LLR) e a fibronectina<sup>37</sup>.

A *proteína oligomérica da matriz da cartilagem* (COMP) é uma glicoproteína, pertencente à família das trombospondinas (TSPs), que tem um papel relevante na homeostase da MEC, estimulando a formação das fibrilas de colagénio tipo II<sup>38</sup>. É considerada um biomarcador da renovação da cartilagem e níveis séricos elevados de COMP/TSP-5 indicam potencialmente alterações na cartilagem, no metabolismo ósseo e/ou inflamação sinovial<sup>39</sup>. Em relação à *proteína da camada intermédia da cartilagem* (CILP), pouco se sabe acerca do seu papel na CA, contudo, foi demonstrado que aumenta na OA e que pode servir como um antigénio na

doença articular<sup>40</sup>. As proteínas de repetições ricas em leucina (LLR) podem ser divididas em famílias, que diferem entre si relativamente à organização dos genes e características estruturais. Aquelas que contêm cadeias de GAG são designadas como SLRPs e já foram descritas anteriormente. No entanto, parece que as proteínas LLR ligam-se com grande afinidade aos colagénios formadores de fibras (decorina, biglicano, fibromodulina, lumicano, etc.)<sup>16</sup>. Por último, a *fibronectina*, proteína de adesão parece ter um papel chave regulando a proliferação e migração celular e a organização estrutural da matriz cartilágnea já que é responsável pela ligação dos componentes da matriz entre si e com a superfície celular<sup>41</sup>, apresentando sítios específicos de ligação para as células (e.g integrinas), colagénio e sulfato de heparano.

### Condrócitos

Os condrócitos são pouco abundantes variando, contudo, com a espécie<sup>42</sup> e têm uma elevada actividade metabólica, sintetizando o colagénio e as macromoléculas de PG, sendo em parte estimulados a manter a reparação normal e a renovação destes componentes, através de uma amplitude normal de forças de carga<sup>43</sup>, bem como através de factores nutricionais e hormonais.

Os condrócitos encontram-se individualmente ou agrupam-se em conjuntos de duas ou mais células em pequenas lacunas — os condroplastos<sup>44</sup>. Em redor do condrócito encontra-se a matriz pericelular, delimitada por uma cápsula fibrilar compacta na qual se observam fibras de colagénio que se orientam concentricamente aos condrócitos, dotando esta estrutura de uma elevada resistência mecânica<sup>45</sup>. Estes elementos em conjunto tomam o nome de *condrónio*.

Ao microscópio electrónico, a superfície do condrócito apresenta reentrâncias e saliências que facilitam as trocas com a MEC, já que proporcionam uma superfície aumentada, facto de extrema importância para a nutrição dos condrócitos, por estes se encontrarem afastados dos vasos sanguíneos<sup>46</sup>. Os organelos citoplasmáticos que mais se evidenciam no condrócito são o retículo endoplasmático rugoso (RER), responsável pela síntese dos componentes proteicos da substância intercelular orgânica secretada pelas células, e o complexo de Golgi que também participa na produção das macromoléculas da matriz. A quanti-

dade de RER é normalmente considerada como indicador da actividade de síntese proteica na célula<sup>11</sup>.

O condrócito apresenta variações relacionadas com o tipo de cartilagem, com a sua posição na cartilagem e com a maturidade do tecido. Além da variação morfológica dos condrócitos da superfície para a profundidade, os condrócitos assumem características específicas em cada uma das camadas, que se evidenciam através do maior ou menor desenvolvimento dos organitos celulares.

### Metabolismo

O metabolismo condrocitário é preponderantemente do tipo anaeróbio, devido ao consumo negligenciável de O<sub>2</sub> e que pode resultar de dois factos ligados à estrutura cartilágnea, que são os seguintes: reduzido número de células por grama de tecido e a cartilagem ser um tecido avascular<sup>11</sup>. O metabolismo glicolítico fornece a maior parte de energia para a função secretora dos condrócitos, produzindo lactato na ausência de O<sub>2</sub>. O lactato, por sua vez, despoleta a libertação de glucose pelas células da membrana sinovial. O facto de estarem presentes relativamente poucas mitocôndrias, reforça este conceito dos condrócitos obterem, numa extensão considerável, energia a partir da glicólise.

O grande conteúdo fluido da matriz, graças à hidrófilia dos PG, conjuntamente com a pressão osmótica que eles exercem<sup>5</sup>, permite que os nutrientes, gases dissolvidos e resíduos, se difundam rapidamente entre os capilares no exterior da CA (e.g. vasos sanguíneos do pericôndrio) e os condrócitos residentes nas lacunas da matriz cartilágnea. Esta difusão, embora limitada, é adequada à cartilagem, visto os condrócitos funcionarem maioritariamente pelo metabolismo glicolítico.

### Osteoartrose

A Osteoartrose (OA) é uma patologia caracterizada por uma deterioração progressiva da cartilagem articular, remodelação do osso subcondral e formação de osteófitos, envolvendo ainda outros componentes da articulação, nomeadamente a membrana sinovial.

Os sinais iniciais de degeneração da CA podem surgir numa zona focalizada da superfície cartilágnea e poderão ampliar-se progressivamente, envolvendo outros compartimentos, induzindo in-

clusive alterações em outras superfícies articulares. A primeira alteração observada consiste na fibrilhação, com rompimento da rede colagénia, um aumento do conteúdo de água e remodelação do osso subcondral<sup>47-49</sup>. As fissuras que surgem paralelamente à superfície, posteriormente, podem penetrar verticalmente na cartilagem, atingindo eventualmente o osso subcondral<sup>50</sup>.

Num segundo estágio, os condrócitos respondem às alterações da matriz cartilágnea, aumentando a síntese e degradação das moléculas da matriz, numa tentativa «falhada» de restaurar a estrutura e composição do tecido normal. A primeira resposta metabólica consiste no incremento da taxa de síntese de colagénio do tipo II, a par da degradação das fibrilas de colagénio tipo II pelas collagenases<sup>51</sup>. Este enfraquecimento da rede colagénia torna-a incapaz de resistir à expansão volumétrica dos PG, contribuindo muito provavelmente para a hiper-hidratação da CA. Os PG são degradados extensivamente, sendo provavelmente o agrecano o PG mais afectado. Além disso, os PG demonstram heterogeneidade molecular, devido a uma nova biosíntese que caracteriza o processo de reparação<sup>52</sup>. O insucesso da resposta condrocitária conduz a uma perda da matriz, a qual se encontra provavelmente relacionada com a «agressão» mecânica do tecido<sup>47</sup>, uma vez que a matriz cartilágnea consiste numa estrutura complexa de interconexões de colagéneos, PG e glicoproteínas, cuja síntese, secreção, manutenção e degradação é atribuída aos condrócitos.

### Conclusão

Em conclusão, a composição histoquímica da cartilagem, a par da sua ultraestrutura estratificada, garantem que a cartilagem desempenhe eficazmente o seu papel no amortecimento de pressões e na distribuição de forças uniformemente. As variações zonais e topográficas que se observam nos principais componentes, assim como as propriedades dos seus componentes mais importantes, colagénio e proteoglicanos, determinam a integridade da cartilagem<sup>53</sup>. As interacções entre estes e a água, conferem à cartilagem competências mecânicas de resiliência e rigidez às forças compressivas<sup>47</sup>.

As alterações artrósicas observadas, tais como a perda de proteoglicanos, a ruptura da rede colagénia e um aumento da hidratação, são indutoras

da falência das propriedades biomecânicas da cartilagem, ficando comprometido o funcionamento articular normal.

#### Correspondência para

M<sup>a</sup> Margarida Espanha

Depto. de Desporto e Saúde, Faculdade de Motricidade

Humana, Estrada da Costa, 1495-688

Cruz Quebrada-Dafundo

E-mail: mespanha@fmh.utl.pt

#### Referências

- Ghadially FN. Fine structure of synovial joints. A text and atlas of the ultrastructure of normal and pathological articular tissues. Butterworths, London. 1986
- Meachim G, Stockwell RA. The matrix. In: Freeman MAR, ed. Adult Articular Cartilage. London: Pitman Medical; 1979: 1-68
- Simon W. Scale effects in animal joints. I. Articular cartilage thickness and compressive stress. *Arthritis Rheum* 1970;13:244-255.
- Ficat C, Ficat P. Le Cartilage Articular de l'Adulte. Structure et Fonction. In *Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Appareil Locomoteur*. 14003 A (4), Paris; 1981.
- Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials* 1992;13:67-97.
- Kempson GE, Muir H, Pollard C, Tuke M. The Tensile properties of the cartilage of Human Femoral Condyles Related to the Content of Collagen and Glycosaminoglycan. *Biochem Biophys Acta* 1973;297: 456-472.
- Mohamed D. The role of type IX collagen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Orthop Rev* 1993;12:165-170.
- Martel-Pelletier J, Boileu C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:351-384.
- Muir H. The Chemistry of the Ground Substance of Joint Cartilage. In: Sokoloff L, ed. *The Joints and Synovial Fluid*, vol II. New York: Academic Press, 1980: 27-94.
- Stockwell RA, Meachim G. The chondrocytes. In: Freeman MAR, ed. *Adult Articular Cartilage*. London: Pitman Medical; 1979:69-144.
- Ghadially FN. Structure and function of articular cartilage. In: Hasselbacher P, ed. *Clinics in Rheumatic Diseases Vol.7* London:W.B. Saunders Company Ltd, 1981: 3-28.
- Lane JM, Weiss C. Review of articular cartilage collagen research. *Arthritis Rheum* 1975;8:553-562.
- Eyre DR, Wu, JJ, Apon S. Growing family of collagens in articular cartilage: Identification of 5 genetically distinct types. *J Rheumatol* 1987;14:25-26.
- Módis L. Organization of the extracellular matrix: a polarization microscopic approach. Boca Raton: CRC Press; 1991.
- Eyre DR, Wu JJ, Woods P. Cartilage-specific collagens structural studies. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, ed. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press, 1992: 119-131.
- Sandell LJ, Heinegard D, Hering TM. Cell biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:73-106.
- Mayne R, von der Mark K. Collagens of Cartilage In: Hall BK, ed. *Cartilage Structure, Function and Biochemistry Vol. 1*. New York: Academic Press, 1983: 181-214.
- Miller EJ. The collagen of joints. In: Sokoloff L, ed. *The joints and synovial fluid Vol. II*. New York: Academic Press, 1978: 27-94.
- Poole AR. Immunology of cartilage. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 155-189.
- Eyre DR, Weiss MA, Wu JJ. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cell Mater* 2006;12:57-63.
- Sode S, Hambach L, Lissner R et al. Ultrastructural localization of type VI collagen in normal adult and osteoarthritic human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:464-470.
- Carney SL, Muir H. The Structure and Function of Cartilage Proteoglycans. *Physiol Rev* 1988;68:858-910.
- Säämänen A-M. Articular cartilage proteoglycans and joint loading. A study in young rabbits and dogs. Thesis. Publications of the University of Kuopio, Medicine, Original Reports, 7: 1-67, Kuopio, 1989.
- Scott, J.E. (1990). Proteoglycan: Collagen Interactions and Subfibrillar Structure in Collagen Fibrils. Implications in the Development and Ageing of Connective Tissues 169:23-35
- Neame PJ. Extracellular matrix of cartilage: proteoglycans. In: Woessner JF, Howell DS, ed. *Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 109-138.
- Roughley PJ, White, RJ. Dermatan sulphate proteoglycans of human articular cartilage. The properties of dermatan sulphate proteoglycans I and II. *Biochem J* 1989;262:823-827
- Scott PG, Dodd CM. Self-Aggregation of Bovine Skin Proteodermatan Sulphate Promoted by Removal of the Three N-linked Oligosaccharides. *Connect Tissue Res* 1990;24:225-235.
- Roughley PJ, White RJ. Age-related changes in the structure of the proteoglycans subunits from human articular cartilage. *J Biol Chem* 1980;255:217-224.
- Roughley PJ. Articular cartilage and changes in arthritis. Noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res* 2001;3:342-347.
- Monfort J, Tardif G, Reboul P, Mineau F, Roughley P,

- Pelletier J-P, Martel-Pelletier. Degradation of small leucine-rich repeat proteoglycans by matrix metalloprotease-13: identification of a new biglycan cleavage site. *J Arthritis Res Ther* 2006;8:R26.
31. Young RD, Vaughan-Thomas A, Wardale RJ, Duance VC. Type II collagen deposition in cruciate ligament precedes osteoarthritis in the guinea pig knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:420-428.
  32. Gryn timer MD, Gahunia HK, Yuan J, Pritzker KP, Hartmann D, Tupy JH. Analysis of collagens solubilized from cartilage of normal and spontaneously osteoarthritic rhesus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:227-234.
  33. Sztrolovics R, Grover J, Cs-Szabo G et al. The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J Orthop Res* 2002;20:257-266.
  34. Costell M, Gustafsson E, Aszódi A et al. Perlecan Maintains the Integrity of Cartilage and Some Basement Membranes. *J Cell Biochem* 1999;147:1109-1122.
  35. Bengtsson E, Mörgelin M, Sasaki T, Timpl R, Heinegård D, Aspberg A. The leucine-rich repeat protein PRELP binds perlecan and collagens and may function as a basement membrane anchor. *J Biol Chem* 2002;277:15061-15068.
  36. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegård D. A novel cartilage protein (CILP) present in the mid-zone of human articular cartilage increases with age. *J Biol Chem* 1998;273:23463-23468.
  37. Burton-Wurster N, Borden C, Lust G, Macleod JN. Expression of the (V+C)- fibronectin isoform is tightly linked to the presence of a cartilaginous matrix. *Matrix Biol* 1998;17:193-203.
  38. Rosenberg K, Olsson H, Mörgelin M, Heinegård D. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Shows High Affinity Zinc-dependent Interaction with Triple Helical Collagen. *J Biol Chem*, 1998;273:20397-20403.
  39. Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins. *J Biol Chem* 1992;267:22346-22350.
  40. Yao Z, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T. Characterisation of cartilage intermediate layer protein (CILP)-induced arthropathy in mice. *Ann Rheum Dis* 2004;63:252-258.
  41. Dessau W, Sasse J, Timpl R, Jilek F, van der Mark K. Synthesis and extracellular deposition of fibronectin in chondrocyte cultures. Response to the removal of extracellular cartilage matrix. *J Cell Biol* 1978;79:342-355.
  42. Hamerman D, Schubert M. Diarthrodial joints, an essay. *Am J Med* 1962;33:555-590.
  43. Kiviranta I. Joint loading influences on the articular cartilage of young dogs. Quantitative histochemical studies on matrix carbohydrates. Thesis. Publication of the University of Kuopio, Medicine, Original Reports 1987;14:1-91, Kuopio.
  44. Davies DV. Biology of cartilage. *J Bone Joint Surg* 1968; 50:876-878.
  45. Hamerman D, Rosenberg LC, Schubert M. Diarthrodial joints revisited. *J Bone Joint Surg* 1970;52:725-774.
  46. Junqueira LC, Carneiro Y. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
  47. Buckwalter JA, Mankin HJ, 1997. Articular cartilage II. Degeneration and osteoarthrosis, repair, regeneration and transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:612-632.
  48. Mankin HJ, Thrasher AZ. Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:76-80.
  49. Bank RA, Soudry M, Maroudas A, Mizrahi J, TeKopele JM. The increased swelling and instantaneous deformation of osteoarthritic cartilage is highly correlated with collagen degradation. *Arthritis Rheum* 2000;43:2202-2210.
  50. Poole R, Guilak F, Abramson S. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 27-49.
  51. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest* 1997;99:1534-1545.
  52. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. *J Clin Invest* 1992;90:2268-2277.
  53. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage I. Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 1997;79:600-611.

# ESTUDO C.A.N.P.O. PREVALÊNCIA DO CONSUMO DE ANALGÉSICOS NO NORTE DE PORTUGAL

Alexandra Reis\*, Mariana Tudela\*\*, Poliana Jorge\*\*\*, Carmo Novais\*\*\*\*, Clara Fonseca\*\*\*\*\*

## Resumo

**Introdução:** Os analgésicos são usados frequentemente nos países desenvolvidos e o seu consumo parece estar a aumentar, apesar dos riscos associados. Um aconselhamento sobre o uso mais apropriado e seguro destes fármacos deve assentar na caracterização do consumo. O objectivo do estudo foi avaliar a prevalência e caracterizar o padrão de consumo de analgésicos no Norte de Portugal, analisando factores sociodemográficos associados ao mesmo.

**Material e Métodos:** Estudo multicêntrico, observacional, transversal e analítico, realizado entre Maio de 2005 e Maio de 2007, que envolveu adultos inscritos nas listas de 45 médicos de Centros de Saúde do Norte de Portugal. Utilizou-se uma amostra aleatória simples de 4500 utentes, com aplicação de um questionário. A análise foi efectuada através do teste qui-quadrado para comparação de proporções, do teste t de *student* e ANOVA para comparação de distribuições, adoptando-se um nível de significância de 0,05. De forma a controlar possíveis factores de confundimento, foi efectuada uma análise multivariada por regressão logística.

**Resultados:** Responderam ao questionário 3492 adultos, dos quais 30,8% (n=1077, IC 95% 29,3-32,4) tinham consumido analgésicos nos últimos quinze dias. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e salicilatos foram os mais consumidos (66%), seguidos pelos não opióides (46,6%). O uso de opióides foi constatado em 2,7% dos consumidores, entre os quais o «consumo frequente» (superior a 3 ve-

zes por semana) foi o padrão mais prevalente. A maioria dos utentes com «consumo frequente» de analgésicos, utilizava-os há mais de três meses. A idade e o sexo foram factores de risco independentes para o consumo de analgésicos, sendo que este foi três vezes superior nas mulheres e aumentava 1,02 por ano de idade.

**Discussão:** A comparação dos resultados obtidos com os de outros estudos foi dificultada pela grande variabilidade encontrada entre as suas metodologias. No único estudo com aspectos metodológicos semelhantes, realizado na Suécia, a prevalência do consumo de analgésicos foi ligeiramente superior (35%). Nos estudos que caracterizam apenas os AINE's, os resultados foram concordantes com o presente estudo. A maioria dos estudos foi ainda concordante acerca do consumo superior de analgésicos nas mulheres, mas não acerca do seu aumento com a idade.

**Palavras-Chave:** Analgésicos; Consumo; Prevalência; Cuidados primários; Medicina familiar; Portugal.

## Abstract

**Introduction:** Analgesic drugs are frequently used in developed countries and their intake seems to be rising, despite the associated risks. Counselling about the appropriate and safe use of this medication should be based on the characterization of their consumption. The goal of this study was to evaluate the prevalence and to characterize analgesic consumption patterns in northern Portugal, analysing related sociodemographic factors.

**Methods:** This multicentric, observational, transversal and analytic study took place between May 2005 and May 2007, based on the lists of 45 family doctors in northern Portugal. The authors used a simple randomised sample of 4500 patients who

\*Médica de Família da USF Famalicão I, Vila Nova de Famalicão

\*\*Médica de Família da USF Porta do Sol, ULS Matosinhos

\*\*\*Médica de Família do Centro de Saúde de Leça da Palmeira

\*\*\*\*Médica de Família da USF Lagoa, ULS Matosinhos

\*\*\*\*\*Médica de Família do CS Barão do Corvo, Vila Nova de Gaia; Coordenadora do Núcleo de Investigação da Coordenação do Internato Médico de MGF da Zona Norte

answered a personal questionnaire. The chi-square test was used to compare proportions and the T student test and ANOVA were used to compare distributions. A significance level of 0.05 was adopted. In order to control possible confounders, a multivariate analysis was made.

**Results:** The questionnaire was answered by 3492 adults; 30,8% (n=1077, IC 95% 29,3-32,4) of them had taken analgesics in the last fifteen days. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and salicylates were the most frequently consumed (66%), followed by non opioids (46,6%). Opioids were consumed by 2,7% of the analgesic users, of which the most prevalent pattern of use was the «frequent consumption» (more than three times per week). Most of the patients with a «frequent consumption» pattern used them for more than three months. Age and gender were independent risk factors for analgesic intake; women took three times more analgesics than men and consumption rose 1,02 times per year.

**Discussion:** The methodological variability found between this and other studies limited the comparison of our results with theirs. The only study with similar methods was performed in Sweden and found a higher prevalence (35%) of analgesic intake. In studies that only evaluated NSAID consumption, the results were similar to those of this study. Most of the studies were concordant about the higher analgesic intake by women, but not with its rise with age.

**Keywords:** Analgesics; Consumption; Prevalence; Primary care; Family medicine; Portugal.

## Introdução

Os analgésicos orais são dos fármacos mais frequentemente usados no mundo ocidental<sup>1</sup> e o seu consumo parece estar a aumentar<sup>2</sup>. Vários estudos apontam para prevalências de consumo entre 20 e 65%<sup>3-6</sup>.

Os estudos de mercado indicam ser sobre este subgrupo fármaco-terapêutico que incide a maior percentagem de auto-medicação, em número de unidades de venda ao público. É também onde se verifica a existência de maior número de associações de substâncias activas em formulação única, bem como parte substancial da promoção e publicidade a medicamentos directamente exercida sobre o consumidor<sup>7</sup>. De notar que, em Portugal, o

paracetamol e a nimesulida foram, respectivamente, a primeira e a terceira substâncias activas mais vendidas em 2005<sup>8</sup>.

A sua categorização diverge entre as várias classificações farmacoterapêuticas. De acordo com a *American Pain Society*, encontram-se divididos em analgésicos não opióides [acetaminofeno, anti-inflamatórios não esteróides (AINE'S) e salicilatos], opióides e analgésicos adjuvantes. Este último grupo corresponde a um grupo diverso de fármacos que, em certas condições, possui propriedades analgésicas relevantes, apesar de não ser essa a sua indicação primária<sup>9</sup>. Contudo outras classificações, como a *Anatomical Therapeutics Chemical Classification Code System (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde, não englobam os AINE's e os analgésicos adjuvantes na classe de analgésicos<sup>10</sup>.

Usados apropriadamente, os analgésicos são em geral fármacos seguros e eficazes, contudo não se pode negligenciar o risco de poderem causar eventos adversos graves, incluindo hemorragia e perfuração gastrointestinal<sup>11-18</sup>, disfunção renal<sup>11,19-23</sup>, disfunção plaquetária<sup>11,24</sup>, eventos cardiovasculares<sup>21</sup>, trombóticos<sup>25</sup>, disfunção hepática<sup>26,27</sup>, reacções alérgicas<sup>28</sup> e efeitos respiratórios<sup>29</sup>. Estima-se que, nos EUA, ocorrem anualmente cerca de 16500 mortes associadas a hemorragia gastrointestinal induzida por AINES<sup>30</sup>. Em Itália, os efeitos iatrogénicos gastrointestinais associados aos AINE's comportam um custo adicional de 58% ao custo do tratamento<sup>13</sup>.

Além da dor, outros factores parecem relacionar-se com o uso de analgésicos. Relativamente aos factores sócio-demográficos, alguns estudos apontam para uma possível associação entre a idade ou o sexo e o consumo de analgésicos, enquanto outros não a evidenciam<sup>3,4,5,31,32</sup>. No que respeita à escolaridade e situação profissional, não se encontraram estudos que demonstrassem uma associação estatisticamente significativa<sup>4,5</sup>.

Apesar da morbimortalidade e do impacto socioeconómico associadas ao uso de analgésicos, pouco se sabe em Portugal sobre a prevalência do seu uso e características sócio-demográficas daqueles que os consomem. Tendo em conta a grande disponibilidade de analgésicos de venda livre e os riscos inerentes à sua utilização, torna-se pertinente efectuar um estudo sobre o consumo dos mesmos.

As autoras tiveram como objectivos determinar a proporção de consumidores de analgésicos na população adulta do norte de Portugal, caracteri-

zar o padrão de consumo e o tipo de analgésico, bem como analisar factores sócio-demográficos associados (sexo, idade, escolaridade e situação profissional).

## Metodologia

Foi realizado um estudo multicêntrico (sub-estudo do 1º Projecto de Investigação de Internos de Medicina Geral e Familiar da Zona Norte - PRIINT 1), observacional, transversal e analítico, entre Maio de 2005 e Maio de 2007, em Centros de Saúde de cinco distritos do Norte de Portugal com formação pós-graduada em Medicina Geral e Familiar (MGF).

A população estudada compreendeu utentes com mais de 18 anos, inscritos nas listas de 45 médicos da região Norte de Portugal, não distribuídos proporcionalmente por distrito. Foram excluídas grávidas, doentes impossibilitados de comparecer à entrevista e com incapacidade funcional e/ou intelectual para a realização da mesma.

A amostra de 4500 utentes foi obtida por técnica aleatória simples, estratificada, não proporcional por lista, correspondendo a 100 utentes por cada um dos investigadores envolvidos. De forma a compensar as eventuais perdas, a dimensão da amostra foi corrigida para 143 utentes por investigador.

Os utentes foram convocados por via telefónica e/ou via postal, tendo-lhes sido garantida confidencialidade e dada a indicação para trazer os medicamentos que tinham consumido nas duas últimas semanas. Os dados foram recolhidos através da aplicação de um questionário, preenchido pelos investigadores em entrevista directa. Este foi desenvolvido pelas autoras e previamente submetido a um teste piloto, não sendo validado, ainda que a sua validação seja questionável pelo facto deste não avaliar uma medida indirecta. Na colheita dos dados, foram também tidos em conta os registos do processo confirmados pelo utente e a medicação trazida. Cada investigador teve em sua posse uma tabela com a classificação dos analgésicos.

### Variáveis estudadas:

- Sexo
- Idade
- Número de anos de escolaridade
- Situação profissional: estudante, doméstica, re-

formado/pensionista, trabalhador activo, desempregado.

- Consumo de analgésicos: indivíduos que consumiram pelo menos um fármaco para alívio da dor nas últimas duas semanas (tendo em conta o que o utente refere, os fármacos que traz e os registos do processo confirmados pelo utente).
- Frequência do consumo de analgésicos: expresse como frequente (> 3 vezes por semana) e infrequente (≤3 vezes por semana).
- Duração do consumo frequente de analgésicos: agudo (consumo com duração inferior a um mês); intermédio (consumo com duração igual ou superior a um mês e inferior a três meses) e crónico (consumo com duração igual ou superior a três meses).
- Tipo de analgésico: opiáceos, não opiáceos e AINE's + salicilatos. Foram incluídas as classes de analgésicos (N02) e classe de anti-inflamatórios e anti-reumáticos não esteróides (AINE's) (M01), com base na Classificação ATC<sup>10</sup>, tendo em conta as suas propriedades terapêuticas. Foi excluída a classe M01C, que corresponde a agentes anti-reumáticos específicos, os salicilatos em doses não analgésicas (<500mg), outros fármacos de classes terapêuticas não incluídas na tabela e outras vias de administração que não a oral.

### Análise estatística

Os dados foram codificados e registados informaticamente na folha de cálculo Microsoft Excel® e o tratamento estatístico foi efectuado através do SPSS for Windows®. Utilizou-se o teste qui-quadrado para comparação de proporções, o teste t de *student* e ANOVA para comparação de distribuições, adoptando-se um nível de significância de 0,05. De forma a controlar possíveis factores de confundimento, foi efectuada uma análise multivariada por regressão logística.

## Resultados

### Caracterização da amostra

A amostra ficou constituída por 3.492 indivíduos, correspondendo a uma taxa de resposta de 77,6%. Quando distribuída pelos distritos do Norte de Portugal, constatou-se que 59% dos indivíduos pertenciam ao distrito do Porto, 19,6% a Viana do Castelo, 16,9% a Braga, 2,4% a Bragança e 2,1% a Vila Real. A idade média foi de 48,9 anos (dp = 16,8

anos), com amplitude de 18 a 97 anos. A sua distribuição por faixa etária foi homogénea, com 19% de idosos. As mulheres assumiram uma proporção maioritária, perfazendo 56,2% do total da amostra. O nível de escolaridade foi relativamente baixo, sendo que a maioria dos indivíduos (71%) não apresentava o actual 9º ano de escolaridade. Metade da amostra era economicamente activa.

### Caracterização do padrão de consumo e tipo de analgésico

A prevalência de consumo de analgésicos foi de 30,8 % (IC 95% [29,3-32,4%]). Quando atribuídas às diferentes classes, as prevalências de consumo são de 14,0% para os analgésicos não opiáceos, 20,0% para os AINE`s + salicilatos e 0,8% para opiáceos. Entre os consumidores, os AINE`s + salicilatos foram os analgésicos mais utilizados (Tabela I). Os opiáceos representaram apenas 2,7% do consumo.

Na análise da **frequência do consumo** verificou-se que 38,8% dos consumidores recorriam aos analgésicos mais do que três dias por semana. O consumo foi frequente em 53,6 % dos consumidores de opiáceos, em 41,2 % dos consumidores de não opiáceos e em 38,3 % dos consumidores de AINE`s + salicilatos. Conforme se encontra descrito no Tabela II, a maioria dos consumidores frequentes apresentou uma **duração de consumo** superior a três meses (consumo crónico) que, no entanto, assumiu maior proporção entre os consumidores de opiáceos.

**Tabela I. Distribuição do consumo por tipo de analgésico**

| Consumo              | n   | %    |
|----------------------|-----|------|
| Não opiáceos         | 490 | 46,6 |
| Opiáceos             | 28  | 2,7  |
| AINE`s e salicilatos | 700 | 66,0 |

### Análise dos factores socio-demográficos associados ao consumo de analgésicos

Verificou-se associação estatisticamente significativa entre o consumo de analgésicos e o sexo feminino, a idade mais avançada, a menor escolaridade e a profissão doméstica (Tabelas III, IV e V).

Da **análise multivariada**, utilizada para controlar possíveis factores de confundimento, verificou-se que apenas a idade e o sexo feminino eram factores de risco independentes para o consumo de analgésicos, sendo que este foi três vezes superior nas mulheres e aumentou 1,02 por cada ano de idade (Tabela VI).

### Discussão

Foram encontrados vários estudos sobre consumo de analgésicos, preferencialmente a nível dos Cuidados de Saúde Primários (CSP). Contudo, a comparação dos mesmos foi dificultada pela grande variabilidade das suas metodologias.

No único estudo com aspectos metodológicos semelhantes, realizado na Suécia em 1988-89, a prevalência do consumo de analgésicos foi ligeiramente superior (35%). Este consumo referiu-se igualmente às duas últimas semanas e foi significativamente superior nas mulheres. A idade não foi factor de risco independente<sup>4</sup>.

Em Itália foram realizados dois estudos, em 2002 e 1999, que avaliaram respectivamente a prevalência do consumo de AINE`s e AINE`s + AAS. Ambos baseados na classificação ATC da OMS, obtiveram prevalências de 23,1% e 24,7%, ligeiramente superiores à do presente estudo (20%). A prevalência mais elevada restringiu-se a uma população de idosos. Em ambos os estudos, as mulheres foram significativamente mais consumidoras, mas a idade só foi factor de risco independente no primeiro, quando referente a um consumo crónico ( $\geq 6$  meses)<sup>5,14</sup>.

**Tabela II. Duração do consumo frequente (> 3 dias /semana)**

| Duração do consumo            | Não opiáceos |             | AINE`s e Salicilatos |             | Opiáceos |             |
|-------------------------------|--------------|-------------|----------------------|-------------|----------|-------------|
|                               | n            | %           | n                    | %           | n        | %           |
| Agudo (< 1 mês)               | 42           | 21,6        | 69                   | 26,2        | 1        | 6,7         |
| Intermédio (1-3 meses)        | 22           | 11,3        | 33                   | 12,5        | 1        | 6,7         |
| Crónico (> 3 meses)           | 130          | <b>67,0</b> | 161                  | <b>61,2</b> | 13       | <b>86,7</b> |
| Total consumidores frequentes | 194          | 100,0       | 263                  | 100,0       | 15       | 100,0       |

**Tabela III. Consumo de analgésicos por sexo, idade, escolaridade e situação profissional**

| Variável                  | n     | % de Consumidores | p*     |
|---------------------------|-------|-------------------|--------|
| Sexo                      |       |                   |        |
| Masculino                 | 1.528 | 18,5              | <0,001 |
| Feminino                  | 1.964 | 40,4              |        |
| Situação Profissional     |       |                   |        |
| Estudante                 | 124   | 11,3              | <0,001 |
| Trabalhador activo        | 1.835 | 28,5              |        |
| Doméstica                 | 320   | 43,1              |        |
| Reformado/<br>Pensionista | 927   | 32,6              |        |
| Desempregado              | 267   | 35,6              |        |

\* teste do qui-quadrado

**Tabela IV. Consumo de analgésicos por idade**

| Variável               | Idade Média (anos) | dp   | p*     |
|------------------------|--------------------|------|--------|
| Consumo de analgésicos |                    |      |        |
| Sim                    | 51,4               | 17,0 | <0,001 |
| Não                    | 47,8               | 16,1 |        |

\*teste t de student

**Tabela V. Consumo de analgésicos por escolaridade**

| Variável               | Escolaridade Média (anos) | dp  | p*     |
|------------------------|---------------------------|-----|--------|
| Consumo de Analgésicos |                           |     |        |
| Sim                    | 6,6                       | 4,5 | <0,001 |
| Não                    | 7,4                       | 4,6 |        |

\*teste t de student

**Tabela VI. Odds ratio ajustados por regressão logística para os factores analisados**

| Factores de risco                  | Odds Ratio [IC95%] |
|------------------------------------|--------------------|
| Sexo                               |                    |
| Sexo masculino                     | *                  |
| Sexo feminino                      | 3,01 [2,55-3,55]   |
| Idade (anos)                       | 1,02 [1,01-1,03]   |
| Escolaridade (anos)                | 0,99 [0,97-1,03]   |
| Situação profissional              |                    |
| Estudantes e trabalhadores activos | *                  |
| Doméstica                          | 0,97 [0,97-1,01]   |
| Reformado/pensionista              | 0,79 [0,74-1,28]   |
| Desempregado                       | 1,29 [0,97-1,71]   |

\* classe de referência

Dois outros estudos, nos EUA (NHANES III) e na Finlândia, avaliaram a prevalência de consumo de analgésicos e AINEs, respectivamente, discriminando-os em prescritos e não prescritos. Ambos detectaram uma prevalência superior para o consumo deste último grupo. Mais uma vez, o sexo feminino foi factor de risco independente, no entanto, apenas o consumo de analgésicos prescritos aumentou com a idade<sup>31,33</sup>. No nosso estudo, apesar de terem sido considerados os consumos de analgésicos prescritos e não prescritos, não se efectuou a análise separada por tipo de prescrição.

Poucos autores abordaram os factores educacionais e profissionais<sup>4</sup> que, neste estudo, se associaram a maior consumo. No entanto, esta associação resultou de confundimento com a idade e o sexo, como verificado na análise multivariada.

Os aspectos positivos do presente estudo incluem o facto de se ter utilizado uma amostra aleatória, de grande dimensão, referente aos CSP e que englobou zonas urbanas e rurais. A fiabilidade da fonte de informação foi assegurada pela consulta

dos registos clínicos e «saco da medicação» do doente, associada à informação por ele fornecida. Esta referiu-se às duas últimas semanas, obviando um eventual viés de memória. Além disso, o questionário foi previamente testado e discutido entre os entrevistadores, a definição das variáveis foi mais precisa do que a encontrada na literatura e foi efectuada a caracterização da frequência e duração do consumo. Para controlar possíveis factores de confundimento foi ainda realizada uma análise multivariada.

O estudo tem como limitações a distribuição não proporcional dos investigadores pelos distritos e o facto de não ter incluído doentes sem médico de família, o que pode limitar a generalização dos resultados para a Região Norte. Pode assumir-se um viés de selecção pela taxa de não-resposta, não tendo sido possível a sua confirmação por dificuldade de acesso a informação sobre os não-respondentes. A classificação dos analgésicos pode ter conduzido a um viés de informação, que se procurou contornar através do esclarecimento prévio

e fornecimento de uma tabela de classificação de analgésicos a todos os investigadores.

## Conclusão

Este é um dos raros estudos efectuado em Portugal sobre o consumo de analgésicos, cuja importância reflecte a sua utilidade no âmbito da Saúde Pública e da implementação de eventuais mudanças no seu padrão de prescrição. A prevalência do consumo de analgésicos encontrada foi consistente com a de outros estudos encontrados na literatura, sendo os AINEs e salicilatos os fármacos mais consumidos neste grupo terapêutico. A maioria dos estudos confirma o achado do sexo feminino ser factor de risco independente para o consumo, existindo menor consenso quanto à associação com a idade. De salientar que o sexo feminino e a idade mais avançada se associam também a um risco acrescido de efeitos adversos.

O estudo veio levantar questões que dizem respeito às diferenças entre o consumo de analgésicos prescritos e não prescritos e à possível influência de factores psicossociais e de algumas comorbilidades nesse consumo. De forma a contribuir para o esclarecimento destas e de outras questões são necessárias novas linhas de investigação no futuro.

## Correspondência para

Alexandra Reis  
Rua Dr. Afonso Cordeiro, 516, 4 D  
4450-309 Matosinhos  
Telf: 96 421 5312  
E-mail: xanassreis@yahoo.com.br

## Referências

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States. *JAMA* 2002;287:337-344.
2. Lapeyre-Mestre M, Chastan E, Louis A, Montastruc JL. Drug Consumption in Workers in France: A Comparative Study at 10 Year Interval (1996 versus 1986). *J Clin Epidemiol* 1999;52:471-479.
3. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Gu Q. Frequent monthly use of selected non-prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005;14:257-266.
4. Antonov K, Isacson D. Use of Analgesics in Sweden-The importance of Sociodemographic factors, physical fitness, health and health-related factors, and working conditions. *Pergamon* 1996;42:1473-1481.
5. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:731-738.
6. David D. Chronic Pain Prevalence and Analgesic prescribing in a General Medical Population. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;23:131-137.
7. Marques FB, Ribeiro CAF. Consumo de analgésicos no ambatório: resultados de um estudo piloto de avaliação de prevalências. *Inform-Terap* 1998;7:6-8.
8. Estatística do medicamento 2004: 58-64 Disponível em: URL: <http://www.infarmed.pt> [acedido em 15.09.2007].
9. American Pain Society [serial online]; Pain: Current Understanding of Assessment, Management and Treatments. Disponível em: [http://www.ampainsoc.org/ce/npc/III/a\\_pharmacologic.htm](http://www.ampainsoc.org/ce/npc/III/a_pharmacologic.htm).
10. Edições Simposium, Lda. Enciclopédia de especialidades farmacêuticas portuguesas Simposium terapêutico®; 2005.
11. Sachs CJ. Oral Analgesics for Acute Nonspecific Pain. *American Family Physician* 2005 Mar;1: 71.
12. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet* 1991;337:85-89.
13. Sturkenboom MCJM, Romano F, Simon G, et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: A population study. *Arthritis care & Research* 47:132-140.
14. Pilotto A, Franceschi M, Gioacchino L, DiMario F. NSAID and Aspirin Use by the Elderly in General Practice. *Drugs Aging* 2003;20:701-710.
15. Moore N, Charlesworth A, Ganse EV, et al. Risk factors for adverse events in analgesic drug users: results from the PAIN study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2003;12:601-610.
16. Cullen DJE, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997;41:459-462.
17. MacDonal TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-1337.
18. Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of Uncomplicated Peptic Ulcer among Users of Aspirin and Nonaspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23-31.
19. Tomida T, Ochi T, Sugano K, Uemura S, Makuch RW. Systematic review of NSAID-induced adverse reactions in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2003;13:143-152.
20. McLaughlin JK, Lipworth L, Chow WH, Blot WJ. Analgesic use and chronic renal failure: A critical review of the epidemiologic literature. *Kidney International* 1998;54:679-686.
21. Mcgettigan P, Platona A, Henry D. Renal and Cardiovascular toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology* 2000;8:1-18.
22. Lindeman RD. Should the sale of analgesic mixtures

- and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) continue to be allowed as over-the-counter (OTC) medications? *Geriatric Nephrology and Urology* 1999;9:3-4.
23. Kohlhagen J, Katrib A, Stafford L, Brown MA, Edmonds J. Does regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of renal disease? *Nephrology* 2002;7:5-11.
  24. Gøtzsche PC. Extracts from "Clinical Evidence": Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000;320: 1058-1061.
  25. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
  26. Lee WM. Drug-induced Hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine* 1995;33:1118-1127.
  27. Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *The New England Journal of Medicine* 1997;337: 1112-1116.
  28. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-1601.
  29. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in treatment of gout. In: Goodman, Gilman's, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. p.521-555.
  30. Singh G, Tradafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications (Review). *J Rheumatol* 1999;56:18-24.
  31. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Ostchega Y. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2003;12:315-326.
  32. Turk DC, Okifuji A. Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients? *Pain* 1999;82:139-148.
  33. Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 477-482.

## Excellence in Rheumatology

Istanbul, Turquia  
17 a 19 de Fevereiro 2011

## Rheumatology: Improving Primary Care Outcomes Through Diagnosis and Treatment

Florida, EUA  
28 de Fevereiro a 4 de Março 2011

# THE EFFECTS OF BALNEOTHERAPY ON DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL STATUS, PULMONARY FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Koray Aydemir<sup>\*,\*\*</sup>, Fatih Tok<sup>\*,\*\*</sup>, Fatma Peker<sup>\*,\*\*</sup>, İsmail Safaz<sup>\*,\*\*</sup>,  
Mehmet Ali Taskaynatan<sup>\*,\*\*</sup>, Ahmet Ozgul<sup>\*,\*\*</sup>

## Abstract

**Objective:** This study aimed to determine the effects of balneotherapy on disease activity, functional status, metrology index, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis (AS).

**Materials and Methods:** The study included 28 patients (27 male and 1 female) diagnosed with AS according to modified New York criteria. The patients were treated with balneotherapy for 3 weeks (30 min/day, 5 days/week). The patients were evaluated using the global index, Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), disease functional index (BASFI), metrology index (BASMI), chest expansion measures, pulmonary function testing, and the medical outcomes study-short form-36 Health Survey (SF-36) (measure of quality of life) before balneotherapy and 1 month after treatment.

**Results:** Post balneotherapy BASDAI and global index decreased, BASMI parameters improved, chest expansion increased, and some SF-36 parameters improved; however, none of these changes were statistically significant ( $P > 0.05$ ), except for the decrease in BASMI total score ( $P < 0.05$ ). Before balneotherapy 6 patients had restrictive pulmonary disorder, according to pulmonary function test results. Pulmonary function test results in 3 (50%) patients were normalized following balneotherapy; however, as for the other index, balneotherapy did not significantly affect pulmonary function test results.

**Conclusion:** The AS patients' symptoms, clinical findings, pulmonary function test results, and

quality of life showed a trend to improve following balneotherapy, although without reaching significant differences. Comprehensive randomized controlled spa intervention studies with longer follow-up periods may be helpful in further delineating the therapeutic efficacy of balneotherapy in AS patients.

**Keywords:** Balneotherapy; Disease Activity; Functional Status; Pulmonary Function; Quality of Life; Ankylosing Spondylitis.

## Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic rheumatic disease with a reported prevalence ranging from 0.15% to 1.1%<sup>1-4</sup>. It predominantly affects the spine and may lead to significant functional disability. The male/female ratio is approximately 1:3<sup>5,6</sup>. The first symptom to manifest is usually chronic back pain accompanied by stiffness; 75% of all AS patients present with back pain<sup>7</sup>. Its onset is slow and insidious; patients usually cannot report the exact time of the onset of symptoms nor where the pain is localized.

The characteristics of inflammatory back pain are prominent pain and stiffness in the morning, which increases during rest (gel phenomenon) and decreases with exercise. Pain decreases with warm water bathing, exercise, and physical activity<sup>8-11</sup>. Sometimes, restrictive ventilatory disorder may occur because of limited chest expansion associated with involvement of the costovertebral, costosternal, and sternocostal joints, as well as increased dorsal kyphosis and thoracic rigidity<sup>12-14</sup>. Costovertebral and costosternal joint involvement may cause chest pain, which could be confused with angina pectoris. Additionally, bone mineral densi-

\*GATA, Physical Medicine and Rehabilitation Department, Ankara, Turkey

\*\*TAF Rehabilitation Center, Ankara, Turkey

ty can decrease<sup>15</sup>.

Patient training and physical therapy are the primary non-pharmacological approaches in AS<sup>11</sup>. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), steroids, and biological agents are commonly used to treat AS. When indicated, intra-articular steroid injection and surgery may be used. Although symptoms may decrease in response to these treatments, there is no method known to prevent the disease. It was reported that physical therapy improves AS spine related symptoms and function<sup>16-18</sup>.

Balneotherapy is a traditional physical therapy technique that has been used to treat rheumatic diseases since ancient times. Balneotherapy combines biological environmental effects, indigenous climate conditions of fountains and hot mineral water, gases, and mud from natural energy sources. While the physical characteristics of water are in the forefront of hydrotherapy, they constitute only one of the main components of balneotherapy, in which the chemical characteristics of water are also important<sup>19</sup>.

We examined the effects of balneotherapy on disease activity, functional status, the global index, BASMI, pulmonary function test results, and quality of life in AS patients. We aimed to increase our knowledge of balneotherapy for the treatment of AS, which is a rarely subject of research.

## Materials and Methods

The study included 28 patients (27 male and 1 female) diagnosed with AS according to modified New York criteria<sup>20</sup>. Inclusion criteria were also therapy with sulfasalazine 2000 mg/d and indomethacin 75 mg/d for at least 6 months. Exclusion criteria were use of DMARDs (except sulfasalazine), biological agents, spa treatment during the previous 6 months, history of orthopedic surgery, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, congestive heart failure, and hypertension.

The AS patients underwent spa treatment (37-°C therapeutic pool) for 3 weeks (30 min/d, 5 days/week), including underwater exercises. Patients performed 20 minutes ventilation and 20 minutes posture exercise after therapeutic pool.

The following measures were assessed before balneotherapy and 1 month after the treatment: the bath ankylosing spondylitis disease activity in-

dex (BASDAI)<sup>21</sup>, the bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)<sup>22</sup>, tragus wall distance, Schober's test, cervical rotation, lateral flexion, intermalleolar distance, chest expansion, pulmonary function testing (PFT), and the medical outcomes study-short form-36 health survey (SF-36). The SF-36 was used to measure the effects of the treatment on quality of life. SF-36 includes 8 subscales: general health perceptions, physical functioning, role limitations due to physical problems, bodily pain, social functioning, mental health, role limitations due to emotional role problems, and vitality. Scores range from 0 (the worst health condition) to 100 (the best health condition). The bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI)<sup>23</sup> was calculated based on tragus wall distance, Schober's test results, cervical rotation, spinal lateral flexion, and intermalleolar distance.

Vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC %), forced expiratory volume during the first second (FEV<sub>1</sub> %), peak expiratory flow (PEF), and the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were calculated based on the pulmonary function test (PFT). PFT was evaluated as follows, according to American Thorax Society criteria (ATS 1995):

- obstructive pattern: FEV<sub>1</sub>/FVC < 75%
- restrictive pattern: FVC (%) < 80% and FEV<sub>1</sub>/FVC in the normal range
- normal pattern: FVC (%) > 80% and FEV<sub>1</sub>/FVC > 80%

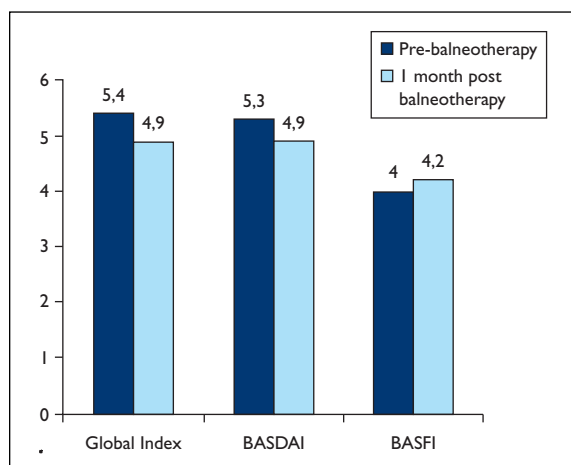
SPSS v.13.0 was used for statistical analysis. The Wilcoxon test was used to compare pre- and post treatment data.

All the patients signed an informed consent and the study was approved by the local Institutional Review Board.

## Results

Mean age of the patients was 24.39 ± 2.97 years (range: 20-33 years). Mean duration of disease was of 4.71 ± 1.86 years (range: 2-9 years). The BASDAI, BASFI, and global index scores before and after treatment are shown in the Figure 1. Mean BASDAI and global index scores decreased after treatment, but not significantly (P > 0.05).

Changes in tragus wall distance, Schober's test results, cervical rotation, spinal lateral flexion, intermalleolar distance, BASMI score, and chest expansion are shown in Table I. After treatment, tragus wall distance and intermalleolar distance de-



**Figure 1.** Pre- and post balneotherapy global index, BASDAI and BASFI scores.

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index.

creased, and Schober's test results, cervical rotation, chest expansion, and spinal lateral flexion increased, but not significantly ( $P > 0.05$ ), except for

the decrease in the BASMI score.

Restrictive ventilatory disorder was observed before treatment in 6 patients based on PFT. While 3 of the patients' PFT results were in the normal range after treatment, the other 3 patients' PFT results were unchanged after treatment. PFT scores are shown in Table II. The difference in PFT scores before and after treatment was not statistically significant as neither the difference in SF-36 scores before and after treatment. Changes in the SF-36 parameters are shown in Table III.

## Discussion

It is known that physical therapy is the best option for maintaining the functional status of AS patients. Physical therapy increases mobility, strength, and exercise performance, protects and improves the physical posture, and prevents deformity<sup>24,25</sup>. Balneotherapy is a traditional physical therapy technique that has been used to treat rheumatic diseases since ancient times. Increased

**Table I.** Pre- and post balneotherapy evaluation results. Change in the BASMI total score was statistically significant,  $p < 0.05$  (\*)

|                              | Pre-balneotherapy<br>(mean) | 1 month post balneotherapy<br>(mean) | P     |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------|
| Tragus wall distance (cm)    | 15.96                       | 14.26                                | .242  |
| Schober's test (cm)          | 2.66                        | 2.92                                 | .607  |
| Cervical rotation (degree)   | 70.44                       | 72.25                                | .449  |
| Spinal lateral flexion (cm)  | 10.04                       | 10.59                                | .807  |
| Intermalleolar distance (cm) | 105.44                      | 106.78                               | .407  |
| BASMI Total Score            | 3.23                        | 2.29                                 | .048* |
| Chest expansion (cm)         | 4.01                        | 4.14                                 | .556  |

**Table II.** Pre- and post balneotherapy evaluation results. Change in the BASMI total score was statistically significant,  $p < 0.05$  (\*)

|                    | Pre-balneotherapy<br>(mean) | 1 month post balneotherapy<br>(mean) | P    |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------|
| Vital capacity (%) | 92.56                       | 91.31                                | .977 |
| FVC (%)            | 91.78                       | 90.31                                | .531 |
| PEF (%)            | 94.86                       | 94.63                                | .587 |
| FEV1 (%)           | 94.73                       | 92.05                                | .815 |
| FEV1/FVC           | 103.47                      | 100.88                               | .167 |

FVC: forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow; FEV1: forced expiratory volume during the first second.

Table III. Pre- and post balneotherapy SF-36 parameters

| Study Short-Form-36 Health Survey (SF-36) parameters | Pre-balneotherapy (mean) | 1 month post balneotherapy (mean) | P    |
|------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------|
| Physical functioning                                 | 48.33                    | 46.48                             | .412 |
| Role limitations due to physical problems            | 32.77                    | 37.03                             | .358 |
| Bodily pain                                          | 43.48                    | 42.59                             | .575 |
| General health perception                            | 33.33                    | 36.00                             | .434 |
| Vitality                                             | 43.70                    | 43.33                             | .796 |
| Role limitations due to emotional problems           | 53.00                    | 48.81                             | .614 |
| Social functioning                                   | 57.85                    | 57.55                             | .986 |
| Mental health                                        | 49.59                    | 51.92                             | .579 |

blood circulation in tissues is a physiological effect of exposure to heat during spa treatment. Exposing inflamed tissues to heat supports fresh blood due to increased blood circulation, and increases evacuation of nociceptive elements from tissues. Elimination of free oxygen radicals, which are primarily nociceptive elements and support of fresh blood, increase healing of tissues<sup>26</sup>. Nonetheless, it was reported that thermal stimulus decreases pain, in accordance with Melzak and Wall's gate-control theory<sup>26</sup>; however Davis et al. reported that thermal stimulus temporarily blocks cutaneous sensory nerve endings<sup>27</sup>. Thus, balneotherapy prevents anoxia and decreases muscle spasms via vasodilatation, and also relieves pain and increases tissue flexibility.

Data in the literature on the efficiency of balneotherapy in AS patients varies. Ek?io?lu et al. grouped patients according to exercise habits, and a history of balneotherapy and physical therapy, and reported there were no significant differences in BASFI, BASDAI, and ankylosing spondylitis quality of life questionnaire (ASQoL) scores between patients that exercised regularly, did not exercise regularly, and didn't exercise at all, between patients that regularly received balneotherapy, irregularly received balneotherapy, and never received balneotherapy, or between patients that regularly received physical therapy, irregularly received physical therapy, and never received physical therapy<sup>28</sup>.

Altan et al. treated 30 patients with balneotherapy and exercise for 3 weeks, and treated another 30 patients with exercise only for 3 weeks. They recorded the BASDAI, BASFI, and Nottingham health profile (NHP) scores at 3 and 24 weeks. While significant decreases were observed at 3 weeks, there were significant changes at 24 weeks<sup>18</sup>. Yurtkuran et

al. divided 61 AS patients into 3 groups. The first group was treated with balneotherapy and NSAIDs, the second group received only balneotherapy, and the third group received only NSAIDs. The first and second groups were treated with balneotherapy for 3 weeks. It was reported that there were both clinical and symptomatic developments in all 3 groups 6 months after therapy; the first and second groups had more developments than the third group<sup>29</sup>.

In another study 120 AS patients were randomly allocated to 3 treatment groups, each containing 40 patients. One group received 3 weeks of balneotherapy at a spa in Austria, the second group received 3 weeks of balneotherapy at a spa in the Netherlands, and the third group, which served as a control group, remained at home and continued standard treatment during the same 3-week period the other 2 groups received balneotherapy. Following this 3-week intervention period all the patients continued with weekly group physical therapy for another 37 weeks. The main findings reported in this study were that significant improvement was observed in the 2 groups that underwent spa treatment, as compared to the control group, and that the improvement was maintained for at least 40 weeks. The same investigators, in another publication based on the same study population, concluded that combined spa and exercise therapy is more efficacious and cost-effective, and has a better cost-utility ratio than standard treatment alone<sup>16</sup>. A single-blind, randomized controlled study allocated 28 AS patients into 2 groups of 14 patients each. The first group (the combined treatment group) received balneotherapy (mud packs and sulfur pool) and exposure to the unique climatic conditions of the Dead Sea. The second group (the climatotherapy group) used a fresh water pool and ex-

perienced the same climatic conditions. The duration of treatment was 2 weeks and the follow-up period was 3 months. Significant improvement was observed in both groups based on the following outcome measures: BASDAI, visual analog scale (VAS) for pain, and VAS for spinal movement. Quality of life, assessed by the SF-36 questionnaire, was very low prior to the study, but improved in terms of pain amelioration in the combined treatment group. The researchers concluded that the variability in the results was due to the effect of time (within group effect) rather than the type of treatment (between group effect)<sup>17</sup>.

We observed decreases in BASDAI and BASMI scores, the global index, tragus wall distance, and intermalleolar distance, and increases in Schober's test results, cervical rotation, and spinal lateral flexion; however, there were increases and decreases in some SF-36 parameters. However only the changes in BASMI scores were statistically significant.

Pulmonary effects of rheumatic diseases are variable. Restrictive ventilatory disorder may occur because of limited chest expansion due to involvement of the costovertebral, costosternal, and sternocostal joints, and increased dorsal kyphosis and thoracic rigidity. Different incidence rates were reported for restrictive ventilatory disorder in AS patients. Dinçer et al.<sup>30</sup> reported that 12 of 36 (33.3%), Turetschek et al.<sup>31</sup> reported that 12 of 21 (57%), and Tüzün et al.<sup>32</sup> reported that 9 of 35 (25.9%) AS patients had restrictive ventilatory disorder. In the present study 6 of the 28 AS patients (21.42%) had restrictive ventilatory disorder. Tüzün et al. reported that disease duration is directly proportional with the risk of restrictive ventilatory disorder. Mean age of the patients in the present study was 24.39 years, which is lower than that in previous studies. This could explain why the prevalence of restrictive type ventilatory disorder in the present study was lower than that in previous studies. Additionally, the observed improvement in pulmonary function test results after balneotherapy in 3 (50%) of our patients that had restrictive type ventilatory disorder before treatment suggests that the therapy positively affected ventilatory function.

The present study's limitations include the lack of a control group, small study population, and follow-up at only 1 month post therapy, and as such, the long-term effects of balneotherapy were not determined. Nevertheless, we think the results obtained in the present study could add some knowledge in the field.

In conclusion, AS patients' symptoms, clinical findings, pulmonary function test results, and quality of life improved following balneotherapy. Additional randomized controlled spa intervention studies with longer follow-up periods may be helpful in further delineating the therapeutic efficacy of balneotherapy in AS patients.

#### Correspondence to

Fatih TOK, MD  
TAF Rehabilitation Center,  
Bilkent Ankara, Turkey  
Telephone number: +90 312 291 1707  
Fax number: +90 312 291 1049  
E-mail: drfatih Tok@gmail.com

#### References

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
2. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-499.
3. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-249.
4. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-367.
5. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt AM, Ryan S, Packham JC. Ankylosing spondylitis and its impact on sexual relationships. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1378-1381.
6. Arnett F. Ankylosing spondylitis. In: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Baltimore: William & Wilkins; 1997. p:1197-1208.
7. Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH (ed). *Primer on the Rheumatic Disease*. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997;89-195.
8. Braun J. Therapy of spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:133-147.
9. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:536-545.
10. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997;969-982.
11. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. St. Louis: Mosby. 1994;25:1-10.
12. Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancıoğlu ZR, Ustun N, Gokharman FD. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and

- ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006;25:213-218.
13. Seçkin U, Bölükbaşı N, Gürsel G, Eröz S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:503-506.
  14. Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST. Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:921-925.
  15. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:929-935.
  16. Van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430-438.
  17. Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J* 2005;7:443-446.
  18. Altan L, Bingöl U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-289.
  19. Behrend T. The balneotherapy of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1979;86-87.
  20. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
  21. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-2291.
  22. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285.
  23. Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995;22:1609.
  24. Helliwell PS, Abbott CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimens in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy* 1996;82:85-90.
  25. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision of patients with ankylosing spondylitis - a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990;17:228-233.
  26. Lehmann J, Lateur B. Ultrasound, shortwave, microwave, laser, superficial heat and cold in the treatment of pain. In: Wall P, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone; 1994.p.1237-1246.
  27. Davis B, Harrison R. Treatment of specific conditions. In: Davis B, Harrison R, editors. *Hydrotherapy in practice*. Singapore: Churchill Livingstone;1988. p.137-170.
  28. Ekioğlu E, Gürçay E, Yüzer S, Bal A, Çakıcı A. Ankilozan spondilitte egzersiz, kaplıca ve fizik tedavinin fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Joint Dis Rel Surg* 2007;18:24-28. (Turkish).
  29. Yurtkuran M, Ay A, Karakoc Y. Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:303-308.
  30. Dinçer U, Çakar E, Kıralp MZ, Bozkanat E, Kılbaş H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: Pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:423-430.
  31. Turetschek K, Ebner W, Fleischmann D, et al. Early pulmonary involvement in ankylosing spondylitis: assessment with thin section CT. *Clin Radiol* 2000;53: 632-636.
  32. Tüzün M, Yılmaz B, Dilli A, Ardiç S, Hekimoğlu B. Ankilozan spondilit: Toraks YRBT bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2002;8:339-343. (Turkish).

## 12º Congresso da SPMFR

Algarve, Portugal

10 a 12 Março 2011

## PREScrição DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES EM MEDICINA GERAL E FAMILIAR NO CENTRO DE PORTUGAL ENTRE 2007 E 2009

Luiz Miguel Santiago\*, Tiago Santos\*\*, Paula Rita Miranda\*\*, Liliana Constantino\*\*, Catarina Matias\*\*,  
Inês Rosendo\*\*, Ana Rita Simões\*\*, Maria da Glória Neto\*\*, Maria dos Prazeres Francisco\*\*

### Resumo

**Introdução:** A prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) quando realizada com ajuda informática, no contexto de Medicina Geral e Familiar, permite conhecer o perfil de prescrição e estudá-lo em séries temporais. O padrão de prescrição pode ter diferenças de acordo com o contexto geográfico, se cidadão ou não.

**Objectivo:** Estudo da evolução da prescrição de medicamentos AINEs pelo terceiro nível da classificação farmacoterapêutica portuguesa, realizada em meio informático, nos anos de 2007, 2008 e 2009, por Preço de Venda a Público por inscrito na população do ponto médio de cada ano, Doses Diárias Definidas por inscrito na população do ponto médio de cada ano e Preço de Dose Diária Definida. Verificar diferenças de Preço de Venda a Público por inscrito, Doses Diárias Definidas por inscrito e Preço de Dose Diária Definida segundo Preço de Venda a Público para os anos de 2007, 2008 e 2009, em função do tipo de Centro de Saúde considerado: cidadão ou não cidadão.

**Material e Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo. Ficheiros electrónicos de prescrição. População inscrita no ponto médio de cada semestre em estudo. Volume por Doses Diárias Definidas (DDD) e valor pelo Preço em Euros. Medicamentos analisados pelo nível III da Classificação Farmacoterapêutica Portuguesa.

**Resultados:** Foi estudada uma população total de n=315.277 pessoas em 2007, de n= 321.784 pessoas

em 2008 de n=331.106 em 2009, todas de distribuição normal.

Quanto ao Preço por inscrito, verifica-se em Centros de Saúde cidadãos crescimento de 2007 para 2009 nos derivados do indol e do indeno (+51,6%), nos derivados do ácido propiónico (+39,41%) e nos inibidores selectivos da Cox 2 (+33,59%) e a redução em derivados sulfanilamídeos. Para os Centros de Saúde não cidadãos verifica-se redução generalizada.

Em Doses Diárias Definidas por inscrito na população do ponto médio de cada ano verifica-se entre 2007 e 2009, para os Centros de Saúde cidadãos, crescimento de todas as classes excepto a dos oxicans, enquanto nos Centros de Saúde não cidadãos se verifica descida em todas as classes com especial nota para os compostos não ácidos.

No preço de Dose Diária Definida entre 2007 e 2009 verifica-se redução generalizada de tal razão, que tem apenas como excepção os compostos não-ácidos (+9,11%) para os Centros de Saúde cidadãos.

Em função da média dos valores de PVP/Inscrito, de DDD/Inscrito e de Preço de DDD por classe farmacoterapêutica, as diferenças por tipo de Centro de Saúde em cada ano estudado verifica-se que, para todos os aspectos estudados, o valor é sempre mais elevado e com significado estatístico, em Centros de Saúde não cidadão com a excepção do Preço de DDD para os anos de 2008 e 2009, em que tal é maior nos Centros de Saúde cidadãos, embora sem significado estatístico.

**Conclusões:** O crescimento demográfico parece ser superior ao crescimento da prescrição em volume e custos. Estes apresentaram decréscimo ao longo do período em estudo. A prescrição é mais frequente e de mais elevado custo em meio não cidadão. Estes resultados evidenciam que a terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides é menos dispen-

\*Assistente Graduado Sénior de Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde de Eiras, ACES Baixo Mondego I

\*\*Interno de especialidade de Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde de Eiras, ACES Baixo Mondego I

\*\*\*Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar Centro de Saúde de Eiras, ACES Baixo Mondego I

diosa de 2007 para 2009.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios Não Esteróides; Dose Diária Definida; Preço de Venda a Público; Prescrição; Medicina Geral e Familiar.

## Abstract

**Background:** Non steroidal anti-inflammatory drugs computer-assisted prescription in General Practice/Family Medicine (GP/FM) ambience can give information about the prescription profile during a period of time and understand its trend. Such prescription profile could vary according to the urban (city) vs non urban (village) setting of the GP/FM practice.

**Objectives:** To characterize the prescription trends of non steroidal inflammatory drugs (NSAIDs) in General Practice, from 2007 to 2009, by public sales price per inscript, daily defined doses (DDD) per inscript and price of DDD. To verify differences of the three fractions according to the urban vs non urban health centre.

**Material and methods:** Retrospective observational study conducted in February 2010, by the analysis of prescription informatic files automatically generated when the prescription was made. Population calculated at the middle point of each period of study. The differences in volume prescription in Daily Defined Dose (DDD) per registered patient in the middle of 2006 and 2007 two semesters, as well as the value of prescription measured by the price per registered patient were calculated and medicines were studied by the third level of the Portuguese medicines classification very similar to the ATC. The price per DDD was calculated as well.

**Results:** The studied population was of 315.377 subjects in 2007, 321.784 in 2008 and 331.106 in 2009. In price per inscript urban health centres showed a growth from 2007 to 2009 in «Indol and Inden» derivatives (+51.6%), in «Propionic acid derivatives» (+39.4%) and in «Selective cox-2 inhibitors» (+33.6%). For «Sulfanilamidic derivatives, a reduction of 3.8% was verified. For non urban Health Centres prescription a generalised reduction in price per inscript was observed.

For DDD/per inscript from 2007 to 2009 we found a generalised increase for urban health centres, except for «Oxicans». For non urban Health Centres there is a generalised decrease of DDD/per inscript from 2007 to 2009, with a special decrea-

se for non-acidic compounds.

As for Price of DDD from 2007 to 2009 there is a generalised reduction of such ratio with the only exception of «non acidic compounds» (+9,1%) for urban Health Centres.

In view of the calculated ratios, the differences by urban vs non urban Health Centre in each of the studied years there is a significant higher value in non urban health centre, with the exception of Price of DDD for 2008 and 2009 where such ratio is non significantly higher in urban health centre.

**Conclusions:** During the study period, demographic growth was higher than the prescription growth in volume and in value. Prescription was more frequent and expensive in non-urban Health Centres. Price of DDD decreases from 2007 to 2009 signifying a much cheaper NSAIDs therapeutics.

**Keywords:** Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs; Daily Defined Dose; Medicines Price; Prescription; General Practice/Medicine Family.

## Introdução

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) têm particular indicação em situações de dor e inflamação, actuando, entre outros mecanismos, pela inibição da síntese de prostaglandinas<sup>1</sup>.

Na prescrição de anti-inflamatórios a inexistência de marcadas diferenças na eficácia terapêutica deve ser tida em conta. Pode haver diferenças no resultado transposto de estudos longitudinais para o doente concreto pelo que a história pregressa da terapêutica, a relação custo/benefício, a eficácia e a tolerabilidade devem ser apertadamente vigiados pelo médico e ao mesmo tempo pelo doente, assim sendo mais fácil e adequada a monitorização da terapêutica. A este propósito é norma elementar valorizar o custo/dia de tratamento e não simplesmente o «preço por embalagem»<sup>1-4</sup>.

Em Portugal e segundo o Prontuário Terapêutico<sup>1</sup> e a classificação farmacoterapêutica portuguesa, podemos distinguir vários níveis na Classificação de Medicamentos desde o capítulo mais geral até à Denominação Comum Internacional mais específica. Tal classificação, para Portugal, é compatível com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>5</sup>.

Em Portugal apenas dispomos de dados oficiais relativos ao consumo em volume e valor para o mercado e em que o terceiro pagador é o Estado,

verificando-se um crescimento muito marcado em volume e valor de Coxibes ao longo dos últimos anos, segundo o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED)<sup>6,7</sup>. A prescrição de AINEs como Medicamentos Genéricos (MGs), parece estar também em crescendo em Portugal<sup>8</sup>. Estas publicações reflectem realidades distintas como a das vendas de medicamentos para o Serviço Nacional de Saúde, em função do valor consolidado para os encargos do Estado e a do mercado nacional em volume de embalagens e em valor em função do consumido.

A prescrição de medicamentos e a sua utilização deve ser estudada por meio de técnicas padronizadas segundo o *Euromed-stat*, utilizando o sistema de Doses Diárias Definidas (DDD) em estudos de base populacional<sup>9,10</sup>.

A questão do preço da medicação tem vindo a ser objecto de particular interesse pelas autoridades de saúde em Portugal numa tentativa de redução dos encargos para os terceiros pagadores através de políticas activas de promoção de medicamentos genéricos<sup>11</sup> e de constantes constrangimentos ao preço de novos medicamentos no mercado e de redução de preço dos já existentes<sup>12</sup>.

Interessa realizar estudos populacionais de exposição, partindo da prescrição realizada pelos médicos, para todos os seus doentes, não fazendo distinção de terceiro pagador, em função da população servida. Está publicado um estudo realizado segundo esta metodologia e que mostra com clareza diferenças nas realidades prescricionais em função do local de trabalho, contexto urbano *versus* contexto rural e da idade das populações atendidas, sendo os mais idosos expostos a maior quantidade de terapêutica anti-inflamatória<sup>13</sup>. Um outro trabalho estuda a realidade prescricional em ambiente de Medicina Geral e Familiar que conclui que a prescrição informaticamente assistida, num Centro de Saúde determinou, na comparação entre semestres homólogos entre 2006 e 2007, redução na prescrição de Doses Diárias Definidas por inscrito e do preço por inscrito<sup>14</sup>.

A existência de mecanismos informáticos de apoio à prescrição farmacológica permite o conhecimento do perfil prescricional e determina o estudo do impacte deste importante factor de resultado de um contacto médico-doente ou do controlo de uma patologia. Na área do distrito de Coimbra, a prescrição está informatizada para todos os médicos sendo assim possível estudar a sua prescrição.

A análise da prescrição de medicamentos pode ser feita pela medição do volume, em Doses Diárias Definidas (DDD), do valor pelo Preço por DDD e da utilização de medicamentos, em DDDs na população a meio de período em estudo. O Preço por paciente a meio do período é outra análise que pode ser realizada.

Numa lógica de estudo da evolução da terapêutica, utilizando a tecnologia disponível, faz sentido perceber a evolução da prescrição de anti-inflamatórios não esteróides que segundo o «Prontuário Terapêutico»<sup>1</sup> estão comercializados em Portugal.

**Derivados do ácido antranílico:** Ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, glafenina e etofenamato.

**Derivados do ácido acético:** Diclofenac e aceclofenac.

**Derivados do ácido propiónico:** Ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenbufeno e ácido tiaprofénico.

**Derivados do indol e do indeno:** Indometacina.

**Oxicans:** Piroxicam, Tenoxicam e Meloxicam.

**Derivados sulfanilamídicos:** Nimesulida

**Compostos não-acídicos:** Nabumetona

A classe dos anti-inflamatórios para uso tópico tem um largo conjunto de compostos, que são catalogados em secção própria. De acordo com a OMS para este tipo de medicamentos não há DDD<sup>10</sup>.

Este trabalho teve como objectivo estudar a evolução da prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides pelo terceiro nível da classificação farmacoterapêutica portuguesa, realizada em meio informático, nos anos de 2007, 2008 e 2009, por:

- Preço de Venda a Público por inscrito na população do ponto médio de cada ano;
- Doses Diárias Definidas por inscrito na população do ponto médio de cada ano;
- Preço de Dose Diária Definida.

E ainda, verificar diferenças de Preço de Venda a Público por inscrito, Doses Diárias Definidas por inscrito e Preço de Dose Diária Definida segundo Preço de Venda a Público para os anos de 2007, 2008 e 2009, em função do tipo de Centro de Saúde considerado.

## Material

Ficheiros electrónicos de prescrição gerados em linguagem ORACLE e ferramentas específicas para sua análise. População de 17 Centros de Saúde.

## Metodologia

Estudo observacional, retrospectivo.

Análise de dados de prescrição em volume por Doses Diárias Definidas (DDD's) e em valor pelo Preço de Venda a Público em Euros.

DDD's calculadas utilizando ficheiro específico fornecido pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

População média calculada considerando a do início e do fim do período.

DDD's/inscrito, calculadas dividindo o número de DDD's pelo número de inscritos no ponto médio de cada ano em estudo.

Preço/Inscrito por ano calculado pela divisão do Preço de Venda a Público Total pelo número de inscritos no ponto médio de cada ano.

Preço por DDD calculado dividindo o preço obtido nesse ano pelo respectivo número de DDD's.

Análise pelo nível III da Classificação Farmacoterapêutica Portuguesa, para anti-inflamatórios não esteróides, Capítulo 9.1.

Centros de Saúde citadinos como aqueles situados em cidade e não citadinos como os não situados em cidade.

Tratamento de dados, resultantes de pesquisas com a ferramenta DISCOVER em Base de Dados ORACLE, em programa SPSS versão 15.0, utilizando a seguinte metodologia estatística:

Teste t de *student* para comparar DDD/inscrito, preço por inscritos e preço/DDD entre os Centros de Saúde, em função da normalidade dos dados.

peessoas em 2007, de n= 321.784 pessoas em 2008 de n=331106 em 2009. Todas as amostras têm distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para cada um dos anos considerados, segundo a Tabela I.

Verifica-se dinâmica de crescimento na população citadina de 2,4% de 2007 para 2008, de 1,5% de 2008 para 2009 e na população não citadina de 1,8% de 2007 para 2008 e de 4,3% de 2008 para 2009. Entre 2007 para 2009 há uma dinâmica de crescimento positiva de 3,8% para a população citadina, de 6,2% para a não citadina, observando-se, assim, uma dinâmica de +5,0% para a população total entre 2007 e 2009.

Na Tabela II são mostrados os resultados quanto ao preço de cada DDD em função do, PVP, para as várias classes terapêuticas em estudo, sendo de destacar para o meio citadino o crescimento de tal preço de 2007 para 2009 nos derivados do indol e do indeno, nos derivados do ácido propiónico e nos inibidores selectivos da Cox 2 e a redução em derivados sulfanilamídicos. Para os Centros de Saúde não citadinos verifica-se redução generalizada do Preço de Venda a Público por inscrito.

Na Tabela III são apresentadas as Doses Diárias Definidas por inscrito para os anos de 2007, 2008 e 2009, segundo a Classe terapêutica e o tipo de Centro de Saúde. Verifica-se entre 2007 e 2009, para os Centros de Saúde citadinos crescimento de todas as classes excepto a dos Oxicans, enquanto nos Centro de Saúde não citadinos se verifica descida em todas as classes com especial nota para os compostos não-ácidos.

Na Tabela IV são mostrados os resultados quanto a Preço de Dose Diária Definida em função do Preço de Venda a Público para os anos de 2007, 2008 e 2009, segundo a classe terapêutica e o tipo de

## Resultados

Foi estudada uma população total de n=315.277

**Tabela I. População a meio dos anos de 2007, 2008 e 2009**

|                                        | <b>Meio 2007 (n)</b> | <b>Meio 2008 (n)</b> | <b>Meio 2009 (n)</b> |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| População de Centro Saúde citadino     | 159.544              | 163.299              | 165.677              |
| População de Centro Saúde não citadino | 155.733              | 158.575              | 165.429              |
| <b>Total</b>                           | <b>315.277</b>       | <b>321.784</b>       | <b>331.106</b>       |
| População Citadina                     |                      |                      |                      |
| Kolmogorov-Smirnov Z                   | 0,601                | 0,598                | 0,680                |
| p bi-caudado                           | 0,863                | 0,867                | 0,745                |
| População Não Citadina                 |                      |                      |                      |
| Kolmogorov-Smirnov Z                   | 0,404                | 0,420                | 0,390                |
| p bi-caudado                           | 0,997                | 0,995                | 0,998                |

**Tabela II. Preço de Venda a Público por inscrito em Euros para os anos de 2007, 2008 e 2009, segundo a classe terapêutica e o tipo de Centro de Saúde**

|                                                   | <b>2007<br/>(€)</b> | <b>2008<br/>(€)</b> | <b>2009<br/>(€)</b> | <b>Δ 07-08<br/>(%)</b> | <b>Δ 08-09<br/>(%)</b> | <b>Δ 07-09<br/>(%)</b> |
|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Centro de Saúde citadino</b>                   |                     |                     |                     |                        |                        |                        |
| Inibidores selectivos da Cox 2                    | 1,19                | 1,25                | 1,59                | 4,78                   | 27,49                  | 33,58                  |
| Compostos não ácidos                              | 0,01                | 0,01                | 0,01                | 33,88                  | -25,41                 | -0,13                  |
| Derivados do ácido propiónico                     | 0,59                | 0,62                | 0,82                | 6,22                   | 31,25                  | 39,41                  |
| Oxicans                                           | 0,69                | 0,53                | 0,47                | -22,66                 | -11,42                 | -31,49                 |
| Derivados sulfanilamídicos                        | 0,39                | 0,35                | 0,37                | -10,39                 | 7,32                   | -3,83                  |
| Derivados do ácido acético                        | 0,55                | 0,55                | 0,67                | -0,54                  | 22,65                  | 21,99                  |
| Derivados do indol e do indeno                    | 0,21                | 0,23                | 0,31                | 9,77                   | 37,71                  | 51,16                  |
| Derivados do ácido antranílico                    | 0,01                | 0,01                | 0,01                | 18,78                  | 7,43                   | 27,60                  |
| Anti-inflamatórios não esteróides para uso tópico | 0,62                | 0,64                | 0,75                | 2,86                   | 17,10                  | 20,45                  |
| <b>Centro de Saúde não citadino</b>               |                     |                     |                     |                        |                        |                        |
| Inibidores selectivos da Cox 2                    | 3,25                | 3,14                | 2,92                | -3,4                   | -7,2                   | -10,3                  |
| Compostos não ácidos                              | 0,10                | 0,06                | 0,04                | -36,5                  | -38,6                  | -6,1                   |
| Derivados do ácido propiónico                     | 1,43                | 1,49                | 1,30                | 4,7                    | -12,8                  | -8,7                   |
| Oxicans                                           | 0,73                | 0,64                | 0,59                | -12,3                  | -8,3                   | -19,6                  |
| Derivados sulfanilamídicos                        | 0,88                | 0,68                | 0,67                | -22,4                  | -1,2                   | -23,3                  |
| Derivados do ácido acético                        | 1,11                | 1,12                | 1,04                | 0,01                   | -7,9                   | -7,0                   |
| Derivados do indol e do indeno                    | 0,93                | 0,93                | 0,75                | -0,2                   | -19,1                  | -19,3                  |
| Derivados do ácido antranílico                    | 0,02                | 0,02                | 0,01                | -0,6                   | -28,0                  | -32,3                  |
| Anti-inflamatórios não esteróides para uso tópico | 1,83                | 1,65                | 1,46                | -10,0                  | -11,2                  | -20,1                  |

Centro de Saúde. É de salientar entre 2007 e 2009 redução generalizada de tal razão, que tem apenas como excepção os compostos não-ácidos (+9,11%) para os Centros de Saúde citadinos, assim parecendo que a terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides está mais barata ao longo do tempo de estudo.

A Tabela V mostra, em função da média dos valores de PVP/Inscrito, de DDD/Inscrito e de Preço de DDD por classe farmacoterapêutica, as diferenças por tipo de Centro de Saúde em cada ano estudado. Deve ser verificado que para todos os aspectos estudados o valor é sempre mais elevado e com significado estatístico, em Centro de Saúde Não Citadino com a excepção do Preço de DDD.

## Discussão

O crescimento populacional observado ao longo do tempo deste estudo é sobretudo mais marcado para os Centros de Saúde não citadinos, o que pode

ser devido a dinâmica de saída das cidades para habitação mais barata.

A dimensão da população e das suas amostras garantem a fiabilidade dos resultados.

Deve ressaltar-se que apenas foram contabilizados os medicamentos prescritos em meio informático, podendo ter havido prescrição para pacientes esporádicos e não residentes.

O facto de ter havido prescrição não significa obrigatório custo ou encargo para terceiro pagador, não se sabendo se os medicamentos prescritos foram comprados, nem tão pouco se bem utilizados ou se determinaram custos indirectos.

Neste estudo apenas é possível perceber o perfil prescritivo dos médicos em trabalho nos Centros de Saúde, em situação de urgência ou não, não tendo sido objecto de trabalho o tipo de prescrição, se por medicamento genérico ou nome comercial.

Verifica-se diferença no Preço de Venda a Público por inscrito que para os Centros de Saúde não citadinos baixa para todas as classes de 2007 para 2009 podendo tal ter como explicações a maior pe-

**Tabela III. Doses Diárias Definidas por inscrito para os anos de 2007, 2008 e 2009, segundo a classe terapêutica e o tipo de Centro de Saúde**

|                                     | 2007 | 2008 | 2009 | Δ 07-08 (%) | Δ 08-09 (%) | Δ 07-09 (%) |
|-------------------------------------|------|------|------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Centro de Saúde citadino</b>     |      |      |      |             |             |             |
| Inibidores selectivos da Cox 2      | 0,94 | 1,08 | 1,55 | 14,60       | 43,55       | 64,50       |
| Compostos não ácidos                | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 41,54       | -17,16      | 17,25       |
| Derivados do ácido propiónico       | 1,44 | 1,55 | 2,10 | 7,91        | 35,25       | 45,95       |
| Oxicans                             | 1,47 | 1,21 | 1,28 | -18,17      | 5,76        | -13,46      |
| Derivados sulfanilamídicos          | 0,65 | 0,64 | 0,76 | -1,65       | 17,83       | 15,89       |
| Derivados do ácido acético          | 1,34 | 1,35 | 1,71 | 0,53        | 26,74       | 27,42       |
| Derivados do indol e do indeno      | 0,26 | 0,32 | 0,55 | 21,38       | 71,90       | 108,65      |
| Derivados do ácido antranílico      | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 85,25       | 162,86      | 386,95      |
| <b>Centro de Saúde não citadino</b> |      |      |      |             |             |             |
| Inibidores selectivos da Cox 2      | 2,73 | 2,92 | 2,62 | 9,74        | -15,30      | -4,08       |
| Compostos não ácidos                | 0,16 | 0,12 | 0,05 | -2,26       | -3,09       | -66,06      |
| Derivados do ácido propiónico       | 3,40 | 3,73 | 3,31 | 16,41       | -21,11      | -2,77       |
| Oxicans                             | 1,53 | 1,59 | 1,42 | 3,15        | -8,83       | -7,42       |
| Derivados sulfanilamídicos          | 1,73 | 1,56 | 1,38 | -8,91       | -8,91       | -20,56      |
| Derivados do ácido acético          | 2,65 | 2,78 | 2,55 | 6,32        | -11,26      | -3,72       |
| Derivados do indol e do indeno      | 1,23 | 1,52 | 1,13 | 14,17       | -19,14      | -8,06       |
| Derivados do ácido antranílico      | 0,01 | 0,02 | 0,01 | 0,14        | -0,45       | -46,62      |

**Tabela IV. Preço de Dose Diária Definida em função do Preço de Venda a Público para os anos de 2007, 2008 e 2009, segundo a classe terapêutica e o tipo de Centro de Saúde**

|                                     | 2007 | 2008 | 2009 | Δ 07-08 (%) | Δ 08-09 (%) | Δ 07-09 (%) |
|-------------------------------------|------|------|------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Centro de Saúde citadino</b>     |      |      |      |             |             |             |
| Inibidores selectivos da Cox 2      | 1,23 | 1,14 | 1,03 | -6,94       | -9,91       | -16,17      |
| Compostos não ácidos                | 0,54 | 0,52 | 0,59 | -3,52       | 13,09       | 9,11        |
| Derivados do ácido propiónico       | 0,42 | 0,40 | 0,40 | -4,15       | -0,14       | -4,29       |
| Oxicans                             | 0,51 | 0,43 | 0,36 | -15,59      | -16,69      | -29,67      |
| Derivados sulfanilamídicos          | 0,60 | 0,52 | 0,47 | -12,74      | -10,27      | -21,71      |
| Derivados do ácido acético          | 0,40 | 0,39 | 0,39 | -2,31       | -1,26       | -3,54       |
| Derivados do indol e do indeno      | 0,75 | 0,67 | 0,55 | -10,71      | -17,07      | -25,95      |
| Derivados do ácido antranílico      | 7,74 | 6,44 | 3,12 | -16,83      | -51,51      | -59,67      |
| <b>Centro de Saúde não citadino</b> |      |      |      |             |             |             |
| Inibidores selectivos da Cox 2      | 1,20 | 1,09 | 1,03 | -9,18       | -5,78       | -14,43      |
| Compostos não ácidos                | 0,60 | 0,00 | 0,20 | -100,00     | 20,0        | -66,67      |
| Derivados do ácido propiónico       | 0,42 | 0,41 | 0,37 | -3,94       | -8,56       | -12,16      |
| Oxicans                             | 0,48 | 0,41 | 0,38 | -13,16      | -9,16       | -21,11      |
| Derivados sulfanilamídicos          | 0,51 | 0,45 | 0,41 | -12,31      | -7,49       | -18,88      |
| Derivados do ácido acético          | 0,41 | 0,40 | 0,37 | -3,62       | -8,28       | -11,60      |
| Derivados do indol e do indeno      | 0,74 | 0,62 | 0,62 | -16,08      | 0,47        | -15,69      |
| Derivados do ácido antranílico      | 1,10 | 1,32 | 0,00 | 20,00       | -100,00     | -100,00     |

**Tabela V. Preço de Venda a Público por inscrito, Doses Diárias Definidas por inscrito e Preço de Dose Diária Definida segundo Preço de Venda a Público para os anos de 2007, 2008 e 2009 em função do tipo de Centro de Saúde considerado: valores médios e diferenças**

|                   | <b>Tipo de Centro de Saúde</b> | <b>Média</b> | <b>±Desvio-padrão</b> | <b>p</b> |
|-------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------|----------|
| PVP / inscrito 07 | Citadino                       | 0,47         | 0,32                  | 0,028    |
|                   | Não citadino                   | 1,01         | 0,49                  |          |
| PV/inscrito 08    | Citadino                       | 0,47         | 0,30                  | 0,010    |
|                   | Não citadino                   | 1,02         | 0,40                  |          |
| PVP/inscrito 09   | Citadino                       | 0,56         | 0,25                  | 0,003    |
|                   | Não citadino                   | 0,93         | 0,17                  |          |
| DDD/inscrito 07   | Citadino                       | 0,68         | 0,47                  | ns       |
|                   | Não citadino                   | 1,23         | 0,68                  |          |
| DDD/inscrito 08   | Citadino                       | 0,68         | 0,45                  | 0,006    |
|                   | Não citadino                   | 1,57         | 0,60                  |          |
| DDD/inscrito 09   | Citadino                       | 0,88         | 0,38                  | 0,039    |
|                   | Não citadino                   | 1,48         | 0,57                  |          |
| Preço DDD 07      | Citadino                       | 1,52         | 0,83                  | ns       |
|                   | Não citadino                   | 1,98         | 3,46                  |          |
| Preço DDD 08      | Citadino                       | 1,31         | 0,97                  | ns       |
|                   | Não citadino                   | 0,79         | 0,40                  |          |
| Preço DDD 09      | Citadino                       | 0,86         | 0,55                  | ns       |
|                   | Não citadino                   | 0,65         | 0,20                  |          |

netração de medicamentos genéricos que a partir de 2009 tiveram medidas de estímulo ao serem comparticipados a 100% para os mais idosos, nos quais há maior prescrição destes medicamentos. O facto de existir aumento para os inibidores da Cox 2 em Centro de Saúde Citadino e baixa nos não citadinos é algo que merece reflexão económica e sociológica. Será talvez a prescrição de medicamentos mais antigos, eventualmente mais baratos, a razão que poderá explicar este fenómeno numa perspectiva de prescrição racional<sup>15</sup>.

Na análise da prescrição de Doses Diárias Definidas por inscrito, verifica-se que há maior prescrição os Centros de Saúde citadinos sendo de particular relevo o aumento entre 2007 e 2009 de inibidores selectivos da Cox 2 e de derivados do Indol e do Indeno, bem como de derivados do ácido antranílico. Os derivados do Indol e do Indeno, em particular a Indometacina, podem ter sido mais prescritos por patologia de sobrecarga de uratos o que significará que a sociedade citadina está a fazer erros alimentares, ou que esta classe está de novo em reabilitação. O elevado crescimento da Prescrição de Inibidores Selectivos da Cox2 pode ter como explicação o teor de informações recentes acerca de maior segurança gastro-intestinal por

esta classe bem como uma fuga à terapêutica com outros AINE's que é sugerido deverem ser feitas com cobertura de protectores gástricos<sup>16</sup>.

É de salientar a redução da prescrição de Oxicams que é a classe com maior frequência de Reações Adversas a medicamento cutâneas<sup>1</sup>.

Há assim uma redução da utilização de AINE's em Centros de Saúde não citadinos o que pode estar associado a questões de informação médica, de opção do paciente ou mesmo de alteração da terapêutica analgésica para medicamentos analgésicos puros.

O preço de DDD em função do Preço de Venda a Público permite mostra que, em função das medidas de contenção de custos, há generalizada redução deste elemento, excepto nos compostos não acídicos em meio citadino.

A análise comparativa da prescrição realizada nos dois tipos de Centro de Saúde considerados, revela um valor sistematicamente mais elevado em não citadino excepto em Preço de DDD para os anos de 2008 e 2009, fruto, talvez, das medidas de contenção de custo de terapêutica oficialmente decretados. Segundo a Tabela V a terapêutica com AINE's é mais «cara» em meio não citadino, tal como já anteriormente descrito mas num estudo

efectuado<sup>13</sup> para os anos de 2006 e 2007.

A realização de estudos como este, ao permitir o conhecimento do perfil prescricional, pode ajudar a formular melhores intervenções formativas para o conhecimento da eficiência pela sua utilização, ao serem utilizadas tecnologias de ajuda à prescrição. De facto, quando utilizadas metodologias que permitem o conhecimento das alternativas em forma farmacêutica e preço, há alterações positivas no acesso aos medicamentos<sup>14</sup>.

## Conclusões

Verifica-se variação na prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, entre os anos de 2007 a 2009, quanto a:

- Preço por inscrito com crescimento para o meio cidadão nos derivados do indol e do indeno (+51,6%), nos derivados do ácido propiónico (+39,41%) e nos inibidores selectivos da Cox 2 (+33,59%) e redução em Derivados sulfanilâmicos havendo, para o meio não cidadão, uma redução generalizada;
- Doses Diárias Definidas por inscrito com crescimento, para o meio cidadão de todas as classes excepto a dos Oxicans e, para o meio não cidadão descida em todas as classes especialmente para os compostos não acídicos;
- Preço de Dose Diária Definida com redução para ambos os meios. Estes resultados evidenciam que uma terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides é menos dispendiosa de 2007 para 2009.

O PVP/Inscrito, as DDD/Inscrito e o Preço de DDD por classe farmacoterapêutica, são mais elevados para o meio não cidadão e com significado, excepto o Preço de DDD que, para os anos de 2008 e 2009 não tem significado.

## Agradecimentos:

À Senhora Engenheira Catarina Moura pelo trabalho de recolha de dados.

À Dra Carolina Santiago pela organização de dados.

## Correspondência para:

Luiz Miguel Santiago  
Quinta de Voimarães, Lote 12 – 5º D  
3000-377 Coimbra  
Tel: 966225773  
E-mail: lmsantiago@netcabo.pt

## Referências

1. <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> ace-

dido em 12 de Fevereiro de 2010.

2. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesics and antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of therapeutics, eleventh edition. McGraw Hill, 2006; 685:687.
3. Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos <http://www.infarmed.pt/formulario/formulario.pdf> (acedido em 12 de Fevereiro de 2010).
4. Bogas M, Afonso MC, Araújo D. Anti-inflamatórios não Esteróides e Toxicidade Intestinal. Acta Reum Port 2006;31:227-235.
5. Despacho 21 844/2004 ([http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/despacho\\_21884\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_21884_2004.pdf)) (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
6. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA\\_MEDICAMENTO/Est\\_Medicamento2008.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA_MEDICAMENTO/Est_Medicamento2008.pdf) (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
7. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE\\_MENSAL\\_MERCADO/MEDICAMENTOS\\_SNS\\_MESES\\_ANTERIORES/2009/Rel-SNS-200912-net.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/MEDICAMENTOS_SNS_MESES_ANTERIORES/2009/Rel-SNS-200912-net.pdf) (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
8. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE\\_MENSAL\\_MERCADO/MEDICAMENTOS\\_GENERICOS\\_MESES\\_ANTERIORES/2009/Rel-Gen-0901.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/MEDICAMENTOS_GENERICOS_MESES_ANTERIORES/2009/Rel-Gen-0901.pdf) (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
9. [http://www.euromedstat.cnr.it/pdf/EURO-MED-STAT\\_executive\\_summary.pdf](http://www.euromedstat.cnr.it/pdf/EURO-MED-STAT_executive_summary.pdf) (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
10. <http://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html#6> (acedido em 11 de Fevereiro de 2010).
11. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/SISTEMA\\_DE\\_PRECOS\\_DE\\_REFERENCIA/SPR\\_ACTUALIZACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/SISTEMA_DE_PRECOS_DE_REFERENCIA/SPR_ACTUALIZACAO).
12. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/106-C\\_DL\\_129\\_2005.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/106-C_DL_129_2005.pdf).
13. Santiago LM, Marques M, Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no ambulatório de Clínica Geral do Centro de Portugal. Acta Reumatol Port 2007;32:103-110.
14. Santiago LM, Marques M, Martins D, Rosendo, Pimenta G, Santos T, Constantino L, Neto G, Francisco MP. Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no ambiente de Medicina Geral e Familiar: a informática influi? Acta Reumatol Port 2008;33:435-442.
15. <http://www.who.int/medicines/publications/policy/perspectives/en/> (acedido em 12 de Fevereiro de 2010).
16. <http://www.cfp.ca/cgi/reprint/53/7/1177> (acedido em 12 de Fevereiro).

## VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO OU PROTEÍNA C REACTIVA, QUE VARIÁVEIS UTILIZAR NA AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE?

I Silva\*, M Mateus\*, JC Branco\*\*

### Resumo

**Objectivo:** A actividade da doença na Artrite Reumatóide (AR) desempenha um papel importante na incapacidade dos doentes. O «*disease activity score*» (DAS) baseado na velocidade de sedimentação (VS) e na proteína C reactiva (PCR) conseguiu uniformizar a avaliação da actividade da AR. Os autores pretendem estudar o papel da VS e da PCR no cálculo da actividade da doença na AR.

**Métodos:** Utilizou-se um estudo retrospectivo, longitudinal e monocêntrico, com dados obtidos a partir da base de dados nacional de doentes com AR (critérios do American College of Rheumatology) sob terapêutica com *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) biológicos (BioreportAR), envolvendo 71 doentes do CHLO – Hospital de Egas Moniz. A VS, a PCR, o número de articulações tumefactas (AT) e dolorosas (AD), escala visual analógica (EVA) para a dor, foram obtidas em 2 consultas independentes. Foram calculados o DAS 28 VS, DAS 28 PCR, o *simplified disease activity index* (SDAI) e *clinical disease activity index* (CDAI). Obtiveram-se as correlações entre as variáveis pelo modelo de Pearson.

**Resultados:** Analisamos 71 doentes com uma média de idades de 55 anos e de 9,8 anos de AR. A VS e PCR obtiveram uma fraca correlação entre si ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ) e não foram predictores adequados do número de AT (VS  $r=0,29$ ,  $p<0,001$  e PCR  $r=0,089$ ,  $p<0,001$ ) ou AD (VS  $r=0,28$ ,  $p<0,001$  e PCR  $r=0,072$ ,  $p<0,001$ ). No entanto verificou-se uma correlação muito significativa entre DAS VS e DAS PCR ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ), DAS VS-CDAI ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ), DAS PCR-CDAI ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ) e SDAI-CDAI ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ). Os valores de DAS

PCR mostraram-se inferiores aos do DAS VS, mas em 84,7% das consultas a classe de actividade da doença foi concordante.

**Conclusões:** Devido à elevada correlação entre DAS VS e DAS PCR não se justifica a realização de ambas as avaliações. O DAS PCR apresentou valores absolutos menores em relação ao DAS VS, mantendo uma concordância de 84,7% na classe de actividade da doença. A elevada correlação entre os valores de DAS e de CDAI e entre SDAI-CDAI permite ao médico avaliar facilmente a actividade da doença independentemente dos valores de VS e PCR.

**Palavras-chave:** Velocidade de Sedimentação; Proteína C Reactiva; Artrite Reumatóide; *Disease Activity Score*.

### Abstract

**Objective:** Rheumatoid Arthritis (RA) disease activity plays an important role in patients' disability. A standardized approach to measure it was achieved by using disease activity score (DAS) based on erythrocyte sedimentation rate (ESR) and more recently C-reactive protein (CRP). In this study we will assess the role and influence of ESR and CRP in evaluating and assessing the disease activity.

**Methods:** This is a retrospective, longitudinal study, whose data was obtained from the national RA patient clinical database BioreportAR (following ACR criteria) under biological disease modifying anti-rheumatic drugs (BDMARDs), involving 71 patients from CHLO-Hospital Egas Moniz. The ESR and CRP of each patient were recorded from 2 separated visits. The swollen joint counts (SJC), tender joint counts (TJC), visual analog scale (VAS) for pain, patient global assessment and physician global assessment were also recorded. DAS 28-ESR,

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

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

DAS 28-CRP, simplified disease activity index (SDAI) and clinical disease activity index (CDAI) were calculated. The relevant Pearson correlations were established between variables.

**Results:** A sample of 71 patients with an average age of 55 years old and an average RA duration of 9,8 years, was analysed. ESR and CRP correlated poorly between themselves ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ) and they were shown not to be significant predictors of SJC (ESR  $r=0,29$   $p<0,001$  and CRP  $r=0,089$   $p<0,001$ ) or TJC (ESR  $r=0,28$   $p<0,001$  and CRP  $r=0,072$   $p<0,001$ ). However DAS-ESR and DAS-CRP were highly correlated ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ) as also as, DAS ESR-CDAI ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ), DAS RCP-CDAI ( $r=0,88$   $p<0,001$ ) and SDAI-CDAI ( $r=0,89$   $p<0,001$ ). DAS-CRP values were lower than those in DAS-ESR, but in 84,7% of the visits disease activity status were.

**Conclusions:** The significant correlation between DAS-ESR and DAS-CRP indicated that it will not be necessary to perform both evaluations. DAS-CRP yielded a better activity score more often than DAS-ESR, but with 84,7% of concordance in the disease activity status, indicating that both measures are useful for assessing disease activity in RA. Furthermore the correlation between DAS scores and CDAI, and also between SDAI-CDAI may enable physicians to easily assess the disease activity without ESR or CRP values.

**Keywords:** Erythrocyte Sedimentation Rate; C Reactive Protein; Rheumatoid Arthritis; Disease Activity Score.

## Introdução

A velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reactiva (PCR) são ambas utilizadas na avaliação clínica dos doentes com Artrite Reumatóide (AR), quer para estimar a evolução analítica da actividade inflamatória, como para calcular variáveis de actividade da doença, o que permite verificar a resposta à terapêutica e a evolução clínica<sup>1</sup>. São igualmente úteis como teste de rastreio, embora a VS seja mais sensível às alterações dependentes da idade. Ambas as variáveis podem sofrer alterações que não se relacionam directamente com a actividade da AR mas com outras comorbilidades associadas. No caso da PCR é conhecida a sua variação com a raça, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, elevação do índice de massa corporal,

ou adiposidade abdominal<sup>2</sup>. No entanto, continua a ser um bom marcador para a avaliação do índice funcional e da diminuição da progressão radiográfica, uma vez que tem um profundo efeito directo e indirecto na indução de citocinas pro-inflamatórias<sup>3,4</sup>. No caso da VS a sua utilização muitas vezes deve ter em conta factores confundentes como idade, género, níveis de fibrinogénio, hipergamaglobulinemia, factor reumatóide e anemia<sup>5</sup>. Em termos fisiológicos a PCR altera-se de forma mais rápida nas situações de resposta inflamatória com elevação em cerca de 6-10h, enquanto a VS tem tendência a subir em cerca de 24-48h, sendo por isso um marcador fiável de condições patológicas não completamente resolvidas<sup>2</sup>. Nesse caso VS e PCR fornecem informações complementares<sup>1,2</sup>. No caso dos doentes com AR e considerando a rápida resposta de elevação da PCR, o DAS PCR pode traduzir variações da actividade da doença, enquanto o DAS VS pode mostrar o perfil de actividade no período precedente<sup>2</sup>. No entanto nos doentes crónicos o DAS VS torna-se menos sensível a pequenas variações de actividade da doença. Tem ainda sido sugerido que nenhuma das variáveis de fase aguda necessitem de ser avaliadas na clínica para estabelecer a actividade da doença, uma vez que tendem a surgir novas ferramentas como o *clinical disease activity index* (CDAI)<sup>6,7</sup>. Os autores ao estudarem o papel da VS e da PCR no cálculo da actividade da AR, pretendem comprovar a sua equivalência e a eventual possibilidade de no futuro se optar apenas por um dos marcadores.

## Material e métodos

**Participantes:** Realizou-se um estudo retrospectivo, longitudinal, monocêntrico no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO) – Hospital de Egas Moniz, envolvendo 71 doentes de ambulatório com o diagnóstico de artrite reumatóide (AR) segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR), inseridos na base de dados da BioReportAR. As características demográficas e clínicas foram comparáveis entre os doentes.

**Avaliação da actividade da doença:** Os dados foram obtidos consultando os registos de avaliação clínica da BioReportAR. Foram registados os valores laboratoriais das variáveis de fase aguda, VS e PCR em dois períodos aleatórios da evolução da AR, assim como o número de articulações dolorosas (AD) e tumefactas (AT), e os valores da escala

visual analógica para dor (0-10 cm) e para actividade global da doença (EVA do doente e EVA do médico, respectivamente). Registou-se a idade, sexo, terapêutica de fundo com DMARDs biológicos e não biológicos. Foram calculados os valores de *disease activity score* 28 baseado na VS (DAS28 VS) e na PCR (DAS28 PCR), assim como o *simplified disease activity index* [(SDAI) = nº de AT (0-28)+ nº de AD (0-28)+PCR (mg/dL)+EVA doente (0-10cm)+EVA médico (0-10 cm) de 0-98] e o *clinical disease activity index* [(CDAI) = nº de AT (0-28)+ nº de AD (0-28)+EVA doente (0-10cm)+EVA médico (0-10 cm) de 0-76]. De acordo com os intervalos de DAS 28 podemos classificar a actividade da doença: remissão <2,6; ligeira 2,6-3,2; moderada 3,2-5,1 e elevada > 5,1. De acordo com os intervalos de CDAI e SDAI podemos classificar a actividade da doença: remissão ≤ 5; baixa actividade 5 até ≤20; moderada 20 até ≤40 e severa >40. Os valores de referência para a VS <20 mm/1ª hora e PCR <0,8 mg/dL foram determinados e calculados no laboratório central do CHLO.

**Análise estatística:** Os dados foram registados para cada doente em 2 consultas, distintas no tempo, e a sua análise foi independente da terapêutica de base. Como em ambas as avaliações a população seguia uma distribuição normal para a idade, DAS VS e DAS PCR, e as correlações entre VS e PCR eram idênticas entre os 2 grupos (pela correlação de

Pearson) todos os dados foram combinados. No total os 71 doentes contribuíram com 142 episódios. Todas as observações foram independentes e não se pretendeu estudar correlações no mesmo doente. As variáveis foram ajustadas ao sexo e à idade. Foram estabelecidos, para cada variável, valores de média, máximos, mínimos e desvio-padrão. Os modelos de regressão linear permitiram estabelecer correlações da VS e PCR com todas as variáveis analisadas. Foi ainda investigada e caracterizada a população em termos da sua distribuição para a idade, AT, AD, VS, PCR, DAS VS, DAS PCR, EVA médico, EVA doente, CDAI e SDAI, com o intuito de verificar se estas se ajustavam à distribuição normal, ou se pelo contrário, se ajustavam a outro tipo de distribuição.

## Resultados

No total analisámos as avaliações de 71 doentes em 142 consultas, com uma média de idades de 55,4 anos, sendo cerca de 88% do sexo feminino. A duração média da AR era de 9,8 anos. Os doentes encontravam-se sob DMARDs biológicos: Infliximab n=23; Etanercept n=26; Adalimumab n=15; Rituximab n= 6 e Anacina n=1. Dez doentes não faziam outra terapêutica de fundo. Os restantes apresentavam medicação concomitante com DMARDs

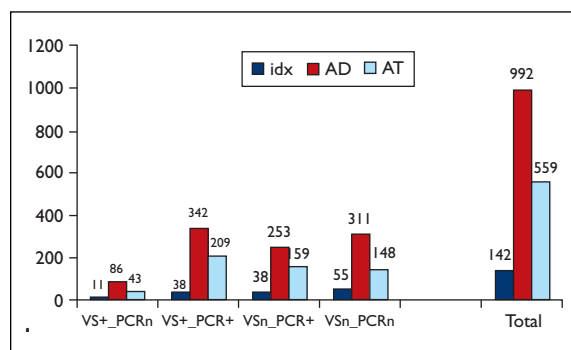
**Tabela I. Caracterização da população**

|                 | Nº de consultas | Média±DP          | Coefficiente de correlação VS com a | Coefficiente de correlação com a PCR |
|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Idade           | 142             | 55,38±12,13       | -0,045                              | 0,110                                |
| Sexo            | 142             | 63 mulheres (88%) | 0,159                               | 0,071                                |
| VS (mm/1ªh)     | 142             | 29,4±23,6         | 1                                   | 0,31                                 |
| PCR (mg/dL)     | 142             | 3,6±8,1           | 0,31                                | 1                                    |
| AT (0-28)       | 142             | 3,9±5,4           | 0,295                               | 0,089                                |
| AD (0-28)       | 142             | 7,0±7,6           | 0,285                               | 0,072                                |
| EVA doente (cm) | 142             | 6,9±2,0           | 0,247                               | 0,122                                |
| EVA médico (cm) | 142             | 6,9±2,1           | 0,257                               | 0,095                                |
| DAS PCR         | 142             | 3,7±1,5           | 0,388                               | 0,201                                |
| DAS VS          | 142             | 4,2±1,6           | 0,583                               | 0,145                                |
| CDAI            | 142             | 24,9±15,2         | 0,312                               | 0,109                                |
| SDAI            | 142             | 28,5±18           | 0,402                               | 0,542                                |

Legenda: VS – velocidade de sedimentação; PCR – proteína C reactiva; AT – articulações tumefactas; AD – articulações dolorosas; EVA – escala visual analógica; DAS PCR – disease activity score com proteína C reactiva; DAS VS – disease activity score com velocidade de sedimentação; CDAI – clinical disease activity index; SDAI – simplified disease activity index.

não biológicos e prednisolona (PDN): Metotrexato (MTX) n=11; PDN n=5; MTX+PDN n=32; MTX+PDN+Ciclosporina (CSA) n=1; MTX+Hidroxicloroquina (HCQ) n=2; MTX+PDN+Sulfassalazina (SFL) n=2; MTX+PDN+Leflunomida (LFM) n=1; MTX+PDN+HCQ+SFL n=1; PDN+LFM n=2; PDN+SFL n=1; PDN+HCQ+Azatioprina (AZP) n=1. A Tabela I apresenta a caracterização da população, e das suas principais variáveis associadas.

A VS e a PCR apresentaram baixa correlação estatística entre si (Pearson  $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ), essencialmente devido a alguns valores de PCR bastante elevados que se distanciaram da maioria da amostra. A relação linear de correlação directa elevada foi apenas observada para valores de VS abaixo dos 30.



**Figura I.** Distribuição do nº de AT e AD por perfil de parâmetros inflamatórios

Legenda: idx – número de doentes; AD – número de articulações dolorosas; AT – número de articulações tumefactas; VS+ – velocidade de sedimentação elevada; PCRn – proteína C reactiva normal; VSn – velocidade de sedimentação normal; PCR+ – proteína C reactiva elevada

Quando comparados o coeficiente de relação entre a VS e PCR com o número de AT e AD os valores não foram significativos. Nesta amostra VS e PCR não mostraram deter uma capacidade adequada de previsão em relação à clínica das AT e AD. No que se refere à correlação de VS com AD verificamos valores de baixo nível de significância,  $r=0,28$  com  $p<0,001$ ; e da PCR com AD e AT ainda valores menores (respectivamente, Pearson  $r=0,072$  com  $p<0,001$ ;  $r=0,089$  com  $p<0,001$ ). Ao analisar a distribuição dos dados por perfil de parâmetros inflamatórios verificamos que em 55 doentes com VS e PCR normal contabilizaram-se cerca de 311 AD e 148 AT. Esta ordem de grandeza é semelhante quando comparada com os 38 doentes com VS e PCR positivas (Figura I).

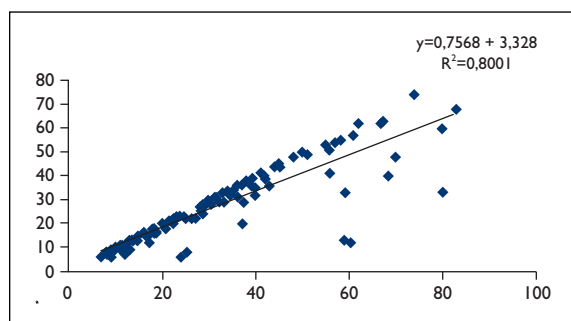
Nenhum dos parâmetros inflamatórios apresentou correlação significativa com a idade ou com o sexo dos doentes (Tabela I).

Quando o perfil das variáveis inflamatórias foi avaliado em termos de grupos de AD e AT apenas se verificou correlação significativa nos grupos sem AT ou AD (respectivamente Pearson  $r=0,6$   $p<0,001$  e  $r=0,587$   $p<0,001$ ). Cerca de 23% dos doentes sem AT apresentavam PCR e VS elevadas e cerca de 17% dos doentes com AT>4 tinham VS e PCR normais. Em relação às AD, cerca de 47% dos doentes sem AD apresentavam VS e PCR normais, embora 32,4% apresentassem ambos os parâmetros elevados. Em 27,3 % VS e PCR eram normais mesmo com AD>4. Nos doentes do grupo de AT entre 1 e 4 não se verificaram diferenças significativas na preponderância da VS vs PCR (19% vs 24%), assim como no grupo análogo das AD cerca de 31% apre-

**Tabela II.** Distribuição do perfil das variáveis inflamatórias de acordo com grupos de AD e AT

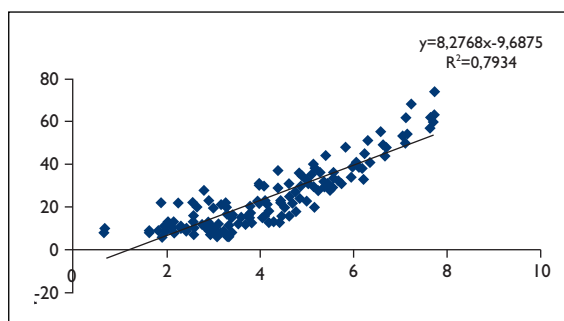
| Articulações tumefactas | Nº de avaliações | VS e PCR normais(%) | PCRd com VS N (%) | VSd com PCR N (%) | VS e PCRd (%) | Coefficiente de correlação com VS e PCR |
|-------------------------|------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------|-----------------------------------------|
| 0                       | 43               | 24 (55%)            | 5 (12%)           | 4 (10%)           | 10 (23%)      | 0,587                                   |
| 1-4                     | 58               | 13 (22%)            | 14 (24%)          | 11 (19%)          | 20 (35%)      | 0,088                                   |
| >4                      | 41               | 7 (17%)             | 4 (10%)           | 7 (17%)           | 23 (56%)      | 0,236                                   |
| Articulações dolorosas  | Nº de avaliações | VS e PCR normais(%) | PCRd com VS N (%) | VSd com PCR N (%) | VS e PCRd (%) | Coefficiente de correlação com VS e PCR |
| 0                       | 34               | 16 (47%)            | 4 (11,8%)         | 3 (8,8%)          | 11 (32,4%)    | 0,6                                     |
| 1-4                     | 42               | 10 (23,8%)          | 13 (31%)          | 8 (19%)           | 11 (26,2%)    | 0,035                                   |
| >4                      | 66               | 18 (27,3%)          | 6 (9%)            | 11 (16,7%)        | 31 (47%)      | 0,31                                    |

Legenda: VS – velocidade de sedimentação; PCR – proteína C reactiva.



**Figura 2.** Correlação SDAI-CDAI

Legenda: SDAI – simplified disease activity index; CDAI – clinical disease activity index



**Figura 3.** Correlação DAS28 VS-CDAI

Legenda: DAS 28 VS – disease activity score com velocidade de sedimentação; CDAI – clinical disease activity index.

sentava PCR elevada vs 19% de VS elevada ( $r=0,035$   $p<0,001$ ).

Na análise de correlação linear entre a VS e PCR com CDAI verificou-se que ambas apresentavam baixos coeficientes de correlação (VS com  $r=0,31$  e  $p<0,001$  e PCR com  $r=0,18$  e  $p<0,001$ ). A associação da VS e PCR com SDAI apresentou melhores resultados, sendo moderadamente significativa entre PCR e SDAI ( $r=0,54$   $p<0,001$ ).

Verificou-se igualmente, uma relação linear de correlação directa elevada para valores de SDAI $<50$  na associação de CDAI-SDAI ( $r=0,89$   $p<0,001$ ), indicando uma relevante relação entre estas variáveis.

Quando se tentou estabelecer uma associação entre os valores de DAS VS e DAS PCR, verificou-se uma correlação extremamente significativa ( $r=0,88$   $p<0,001$ ), assim como a correlação de DAS VS-CDAI ( $r=0,89$   $p<0,001$ ) e de DAS PCR-CDAI ( $r=0,887$   $p<0,001$ ).

O gráfico de correlação DAS 28 PCR-CDAI é sobreponível ao de DAS28 VS-CDAI.

Com o objectivo de avaliar a reprodutibilidade da actividade da doença pelo DAS VS e DAS PCR, compararam-se os valores obtidos simultanea-

mente das 142 avaliações. Na maioria das avaliações verificou-se 84,7% de concordância de ambos os DAS ao estabelecer o grau de actividade da doença: 15,5% em remissão, 5 % actividade ligeira, 20,4% actividade moderada e 14,8 % em actividade elevada. Quando se verificou divergência no grau de actividade da doença o DAS PCR apresentava menor actividade da doença em 34,5% das situações em relação a 9,8% quando calculada pelo DAS VS. Em cerca de 14,8% das situações de actividade elevada calculada pelo DAS VS, o DAS PCR apresentava actividade ligeira a moderada. Quando a actividade moderada era calculada pelo DAS VS, o DAS PCR indicava valores de actividade ligeira em 14,1% dos quais 9,1% consistiam em remissão. No total cerca de 15,5% dos doentes atingiram remissão de acordo com ambas as definições, mas 24,6% apresentava critérios de remissão pelo DAS PCR, enquanto apenas 20,4% pelo DAS VS.

## Discussão

Foram analisados os registos da avaliação de 71

**Tabela III.** Actividade da doença segundo os DAS VS e DAS PCR

|                          | DAS PCR | Remissão<br>N (%) | Actividade<br>ligeira N (%) | Actividade<br>moderada N (%) | Actividade<br>elevada N (%) |
|--------------------------|---------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| DAS VS                   |         |                   |                             |                              |                             |
| Remissão N(%)            |         | 22 (15,5%)        | 5 (3,5%)                    | 2 (1,4%)                     | 0                           |
| Actividade ligeira N(%)  |         | 8 (5,6%)          | 7 (5%)                      | 5 (3,5%)                     | 0                           |
| Actividade moderada N(%) |         | 5 (3,5%)          | 15 (10,6%)                  | 29 (20,4%)                   | 2 (1,4%)                    |
| Actividade elevada N(%)  |         | 0                 | 3 (2,1%)                    | 18 (12,7%)                   | 21 (14,8%)                  |

Legenda: DAS PCR – disease activity score com proteína C reactiva; DAS VS – disease activity score com velocidade de sedimentação.

doentes com AR sob terapêutica biológica, num total de 142 consultas, em relação às múltiplas variáveis clínicas de avaliação da AR. No total a população apresentava 88% doentes do sexo feminino, e uma média de idades de 55 anos. Não se verificou correlação da idade e do sexo com a VS e a PCR. A população apresentou uma distribuição normal apenas para a idade, DAS VS, DAS PCR e CDAI, o que pode explicar a fraca correlação estatística de outras variáveis que não seguiram a distribuição *log* de população normal. A fraca correlação entre os valores de VS e PCR verificou-se para valores de VS e PCR acima de 30, o que explica que alguns valores mais elevados de PCR possam ter contribuído para diminuir o poder de correlação destas variáveis. Neste estudo a VS e PCR elevadas não foram bons previsores de AD ou AT, uma vez que não mostraram correlações significativas nos modelos de Pearson. Na investigação do valor da VS e da PCR na relação com as AD e AT verificou-se correlação significativa apenas na ausência de articulações dolorosas e tumefactas, o que pode indicar que nesta situação será pouco provável ocorrerem valores elevados dos parâmetros inflamatórios. Não se estabeleceram correlações significativas para grupo de articulações dolorosas e tumefactas de 1-4 e > 4; nestes grupos, o valor da PCR ou da VS não trouxe maior informação ao grau de inflamação avaliada pelo exame clínico.

Quando comparamos os índices de actividade da doença pelo DAS28 PCR e DAS28 VS, verificamos que a maioria apresentava concordância. No entanto cerca de 14,8% das situações de actividade elevada pelo DASVS, era avaliada pelo DAS PCR como moderada a ligeira, e em cerca de 24,6% dos doentes em remissão pelos valores de DAS PCR, apresentavam doença ligeira a moderada pelo DAS VS. Desta forma, o DAS VS tende a apresentar valores mais elevados do que o DAS PCR para os mesmos *cut-offs*, o que pode em algumas situações subestimar a actividade da doença e elevar a proporção de doentes com actividade ligeira ou em remissão<sup>8</sup>. No presente estudo verificou-se uma elevada correlação entre o DAS VS e DAS PCR ( $r=0,885$ ,  $p<0,001$ ), o que indica que poderão ser utilizados de forma equivalente. Neste caso o DAS PCR começa a ter algumas vantagens, uma vez que é uma medida utilizada de forma rotineira na prática clínica, os seus níveis são mais sensíveis às variações de curto-prazo e a sua avaliação laboratorial é mais rápida que a da VS. Estudos longitudinais de DAS VS e DAS PCR ao longo da duração da AR verifica-

ram que o DAS VS vai diminuindo até atingir um plateau, enquanto o DAS PCR pode diminuir com maior frequência<sup>8</sup>. No entanto, a grande desvantagem do DAS PCR são os poucos dados de validação na prática clínica<sup>4</sup>.

Nos modelos de regressão linear verificou-se associação linear elevada entre DAS VS e CDAI, DAS PCR e CDAI, SDAI e CDAI. O CDAI e SDAI são duas novas ferramentas que avaliam a actividade da doença na AR, permitindo o cálculo de forma mais simples e compreensível<sup>6,7</sup>. Para além disso, muitas vezes a ausência de marcadores de fase aguda permite utilizar o CDAI para calcular a actividade da doença. Ambas apresentam elevada correlação com níveis de percepção da dor, uma vez que na sua fórmula é utilizada a EVA<sup>5</sup>. No nosso estudo, o índice de correlação de ambos os DAS VS e DAS PCR com o CDAI foi elevado e de  $r=0,89$ ,  $p<0,001$  e  $r=0,887$ ,  $p<0,001$ , respectivamente. Entre SDAI-CDAI verificamos níveis de correlação igualmente elevados ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ), o que indica que são boas ferramentas de avaliação da actividade da doença na AR, na presença de PCR (SDAI) ou na sua ausência (CDAI)<sup>1,6,7</sup>. Pelos critérios ACR20 de avaliação da resposta terapêutica não é necessária uma melhoria do valor de PCR: a PCR é apenas uma de cinco variáveis das quais apenas 3 necessitam de melhorar mais de 20%. Para além disso, quer os critérios ACR como os critérios de resposta EULAR (baseados no DAS28) têm validade comparável<sup>6</sup>.

## Conclusões

No nosso estudo os parâmetros de fase aguda mostraram pouca relação com o número de AT e de AD, fornecendo pouca informação adicional ao exame clínico. A evidente e forte correlação directa entre os dois DAS, indica não ser necessária a avaliação simultânea das duas medidas de actividade da doença, sendo a PCR uma alternativa mais favorável em termos analíticos e económicos. No entanto, os baixos valores de DAS PCR em relação aos de DAS VS para os mesmos *cut-offs* pode subestimar doença activa. A elevada correlação com os novos instrumentos de monitorização de actividade da doença, permite indicar o CDAI como uma nova ferramenta de cálculo independente do valor de PCR, da necessidade de calculadora e com boa reprodutibilidade. O CDAI apresenta os índices da actividade da doença de forma mais intuitiva.

tiva para o doente, contribuindo para uma maior adesão à terapêutica. O facto de alguns dos nossos doentes com doença activa apresentarem parâmetros de fase aguda normais, salienta o papel do exame objectivo e da percepção da dor (EVA doente e EVA médico) na avaliação clínica do doente com AR. O DAS 28 continua, no entanto, a ser a ferramenta mais bem validada e utilizada.

#### Correspondência para

Inês Maria Crispim Gomes da Silva  
Serviço de Reumatologia,  
Hospital de Egas Moniz  
Rua da Junqueira, 126, Lisboa  
E-mail: inescrispin@hotmail.com

#### Referências

1. Crowson, Cynthia S, Rahman Mahboob U, Matteson Eric L. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of Golimumab in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36:8; 1606-1610.
2. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM; ESR or CRP? A comparison of their, clinical utility. *Hematology* 2007; 12: 353-357.
3. Wells G, Becker J-C, Teng J et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS 28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 954-960.
4. Emery Paul, Gabay Cem, Kraan Maarten, Gomez-Reino Juan. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2007; 27:793-806.
5. Soubrier M, Zerkak Djamila, Gossec Laure, Ayrat Xavier, Roux Christian, Dougados Maxime. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *The Journal of Rheumatology* 2006; 33:7; 1243-1246.
6. Aletaha D, Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental rheumatology* 2005; 23; S100-S108.
7. Aletaha D, Smolen Josef S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care; Baillière's best practice and research clinical Rheumatology 2007;vol 21; nº4; 663-675.
8. Castrejón I, Ortiz AM, Garcia-Vicuña R et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 769-775.
9. Sokka Tuulikki, Pincus Theodore. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36: 1387-1390.
10. Vogt Birgit, Führnrohr Barbara, Müller Rüdiger, Sheriff Ahmed. CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2007; 40: 295-298.
11. Wolfe Frederick. The many myths of erythrocyte sedimentation rate and C-Reactive protein. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36:8;1568-1569.

## International Course on Pain Medicine - ICPM 2011

Porto, Portugal  
31 Março a 3 Abril 2011

## COMPLIANCE IN GOUT PATIENTS

Lígia Silva\*, Eugenio De Miguel\*\*, Diana Peiteado\*\*, Alejandro Villalba\*,  
Martin Mola\*\*, José Pinto\*, Francisco S. Ventura\*

### Abstract

**Introduction:** Despite its relative high prevalence, potential devastating clinical consequences and socio-economic impact, the existence of effective drugs to treat it, and the well recognised direct relation between acute flares and treatment interruptions and its resumption, gout is still often considered the chronic disease with the worst rate of adherence to therapy. The reason for this is unknown. We proposed to thoroughly evaluate a subgroup of patients, aiming at identifying the clinical features predictive of non-compliance, and 5 different ways to assess those.

**Methods:** We analysed a number of clinical, analytical and ultrasound data relating to 34 gout patients (according to the Wallace-ARA diagnostic criteria for gout 1977 and the EULAR recommendations for gout diagnosis 2006), which were followed in a specialized rheumatology consultation as part of an ongoing study for ultrasound validation in gout. To assess non-compliance, we compared the prevalence of each one of these clinical features with 5 outcomes (2 of which related to “non-compliance”: self-report of non-adherence to therapy and missing consultation, and 3 other outcomes related to “non-response”: gout flare(s), final serum uric acid (sUA)  $\geq 6$  mg/dL, and no sonographic improvement) registered during a 1 year of follow-up assessment.

**Results:** We have found an association between younger age, higher body mass index, previous treatment with urate lowering drugs, self-report of previous non-compliance, nephrolithiasis and hyperuricosuria and the “outcomes of non-compliance”. These patients tended to be less often treated with NSAID and allopurinol, and more often treated with corticosteroid and benzbromarone during the 1 year follow-up. They have also pre-

sented higher rate of gout flares and final sUA. Evaluating the 3 “outcomes of non-response”, we have noticed a tendency for association with long disease duration, self-report of previous non-compliance (frequently attributed to gout flare), higher initial sUA and kidney failure. These patients tended to be less often treated with NSAID, and more often treated with allopurinol. Gout flare correlated to self-report of non-compliance and no sonographic improvement. Sonographic non response also correlated to higher final sUA.

**Conclusions:** This study shows an association between some clinical features and non-compliance, but above all, and unlike the majority of other studies, it has found a correlation between non-compliance with possible causes of worst response or lower rate of treatment, such as hyperuricosuria, nephrolithiasis, kidney failure, and contraindication for NSAID treatment. The data which is based on a comprehensive and detailed clinical assessment, might point out hidden elements, which might go beyond the visible non-compliance, contributing to the frequent lack of control of the disease.

**Keywords:** Gout; Compliance; Adherence; Serum Uric Acid; Ultrasound.

### Introduction

Gout is the most common inflammatory arthritis in men and older women; it has been estimated to affect about 1 to 1.4% of the total population, approximately 7% of men and 3% of women aged over 65 years old, but estimates vary widely, depending on population under study. Its prevalence has increased in recent decades, possibly related to population aging, increasing obesity and changing lifestyles worldwide<sup>1-4</sup>.

It is associated with tissue deposition of monosodium urate (MSU) crystals, usually in patients with a prolonged history of hyperuricemia. It gene-

\*Rheumatology Department, Hospital de São João and Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

\*\*Rheumatology Department, Hospital La Paz, Madrid, Spain

rally presents as recurrent episodes of monoarthritis, causing severe pain and impairment. If left untreated, it progresses as attacks, which become increasingly frequent, reaching progressively more joints and accumulating structural damage. At the end of its clinical spectrum, it can manifest as chronic destructive polyarthritis, affecting also other tissues, such as kidney (uric acid nephropathy and nephrolithiasis), or juxta-articular and subcutaneous tissues (gouty tophi)<sup>5</sup>. Moreover, it has also been associated with increased cardiovascular morbidity and mortality<sup>5,6</sup>.

Despite being known for centuries<sup>5</sup>, its prevalence<sup>1,4,7</sup>, its potential devastating clinical consequences, its economic impact<sup>5,8</sup>, the existence of effective drugs<sup>1,3,9</sup>, and the frequent and direct relation between acute flares (and higher levels of sUA) with treatment interruptions<sup>2,7,10</sup> and resuming, it continues to be described by several studies as the chronic disease with the worst rate of drug adherence, ranging from 26-74%<sup>7,11-13</sup>. The reasons for this are unknown. Probably this is due to several different conjoint factors. Many studies suggest different patient, care system or medication factors as being responsible for this, but all agree on one point: there is insufficient data<sup>7,11,14,15</sup>.

This study aims at thoroughly evaluate a small group of patients followed in a specialized consultation, to identify clinical risk factors which can be associated with poor compliance to therapy, and it aims at presenting 5 different ways to assess this.

## Methods

The patients included in this analysis are participants in a prospective study of ultrasound evaluation of gout, started in 2008, and still ongoing (preliminary results were presented at the EULAR 2010<sup>16</sup>). They were recruited from the outpatient rheumatology department of the Hospital La Paz, in Madrid, to a different consultation specifically created for the purposes of that study, where they had a clinical, analytical and sonographic evaluation at 1, 3, 6, 9 and 12 months from the first visit. Patients with a doubtful diagnosis of gout, and those with gout and concomitant diseases possibly associated with arthritis, such as psoriasis or cancer, were excluded from the study. A total of 34 adults aged 18 years or older, were diagnosed gout according to the Wallace-ARA diagnostic criteria for gout (1977)<sup>17</sup> and the EULAR recommendations

for gout diagnosis (2006)<sup>18</sup>. All of them had hyperuricemia and at least one sonographic sign suggestive of gout at their 1<sup>st</sup> visit.

To study the risk factors of poor adherence to therapy, we have collected data from these medical registers, filling a protocol focusing on epidemiological, clinical, analytical and ultrasound aspects (Table I). We have noted several factors such as age, sex, history of excessive alcohol consumption (greater than 60 g/day), dyslipidemia, body mass index (BMI), diabetes, hypertension, time elapsed since the 1<sup>st</sup> episode of arthritis, presence of tophi, initial sUA, previous treatment with urate lowering drugs (ULD) allopurinol or benzbromarone, and prophylaxis with colchicine, NSAID or corticosteroid within the 30 days prior to its start, self-reported compliance (defined as taking medication regularly, as prescribed), and if not compliant, whether the reason was an adverse event or the worsening of the disease with gout flare(s), attributed to the drug by the patient. Besides the direct effect of some of these factors in uric acid metabolism, these were selected, in accordance to previous studies, as potentially related to poor adherence<sup>6,7,14</sup>. We have also collected data to assess possible causes of poor response to therapy or contraindication to NSAID or ULD, such as history of nephrolithiasis, kidney failure, medication with diuretic or low dose aspirin, and urine uric acid, since these can hinder control of the disease, causing non-compliance<sup>4,5,19</sup>. To assess adherence one year after the 1<sup>st</sup> evaluation, we have registered 2 “non-compliance outcomes”: the medication prescribed during the 1 year follow-up and self-report of compliance to it during this time interval (or if not, whether was due to an adverse event, gout flare(s) or “other causes”), and the non attendance to one or more follow-up visits. We have also noted 3 “non-response outcomes”: gout flares (defined as episodes of arthritis requiring NSAID, colchicine or corticosteroid), and if so, whether one or more joints were affected, the initial and 12<sup>th</sup> month levels of sUA, and the evolution of ultrasound signs of gout. We considered a sonographic improvement when there was a decrease in a score that resulted from the sum of the locations with hyperechoic aggregates or areas of MSU deposit and Doppler signal (semi-quantitative scale), in 20 different locations in joints and tendons in feet, ankles and knees. This is being evaluated and properly valued in the ongoing ultrasound study<sup>16</sup>.

Table I. Main features of the population, and outcomes at the final visit

|                                                                            | Dropouts<br>(n = 9 patients) | On protocol<br>(n = 25 patients) | P             |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <b>At the 1<sup>st</sup> visit:</b>                                        |                              |                                  |               |
| Age (mean, years $\pm$ SD)                                                 | 55,7 $\pm$ 10,7              | 57,6 $\pm$ 12,5                  | 0,678         |
| Alcohol > 60 g/day (%)                                                     | 55,6                         | 56                               | 0,982         |
| Dyslipidemia (%)                                                           | 77,8                         | 76                               | 0,917         |
| (mean $\pm$ SD)                                                            | 28,2 $\pm$ 2,52              | 27,8 $\pm$ 3,96                  | 0,783         |
| Diabetes (%)                                                               | 22,2                         | 32                               | 0,594         |
| Hypertension (%)                                                           | 44,4                         | 56                               | 0,565         |
| gout attack (mean, years $\pm$ SD)                                         | 9,9 $\pm$ 15,5               | 10,1 $\pm$ 9,02                  | 0,964         |
| Gout diagnosis $\leq$ 1 year (%)                                           | 33,3                         | 32                               | 0,944         |
| Previous treatment with ULD (%)                                            | 55,6                         | 72                               | 0,381         |
| • Prophylaxis (colchicine/ NSAID /corticosteroid) 30 days prior to ULD (%) | 100                          | 94,4                             | 0,610         |
| • Self-reported previous non-compliance (%)                                | 60                           | 83,3                             | 0,284         |
| • Not compliant for:                                                       |                              |                                  |               |
| - adverse event (%)                                                        | 0                            | 11,1                             | 0,610         |
| - gout flare(s) (%)                                                        | 0                            | 16,7                             | 0,504         |
| Tophi (%)                                                                  | 22,2                         | 40                               | 0,354         |
| Initial sUA (mean, mg/dL $\pm$ SD)                                         | 8,3 $\pm$ 1,21               | 8,7 $\pm$ 1,58                   | 0,477         |
| <b>Nephrolithiasis* (%)</b>                                                | <b>33,3</b>                  | <b>0</b>                         | <b>0,002*</b> |
| Kidney failure (%)                                                         | 11,1                         | 8                                | 0,786         |
| Diuretic or low dose aspirin (%)                                           | 22,2                         | 36                               | 0,464         |
| <b>Urine uric acid:</b>                                                    |                              |                                  |               |
| • > 750 mg/day* (%)                                                        | 66,7                         | 21,7                             | 0,035*        |
| • < 250 mg/day (%)                                                         | 16,7                         | 21,7                             | 0,786         |
| <b>Medication at 1st visit with:</b>                                       |                              |                                  |               |
| Colchicine (%)                                                             | 88,9                         | 92                               | 0,786         |
| NSAID (%)                                                                  | 44,4                         | 72                               | 0,147         |
| Corticosteroid (%)                                                         | 22,2                         | 4                                | 0,104         |
| Allopurinol (%)                                                            | 77,8                         | 96                               | 0,104         |
| Benzbromarone (%)                                                          | 0                            | 4                                | 0,557         |
| <b>At the final visit:</b>                                                 |                              |                                  |               |
| Self-report of non-compliance (%)                                          | 66,7                         | 40                               | 0,253         |
| Not compliant for:                                                         |                              |                                  |               |
| • adverse event (%)                                                        | 0                            | 8                                | 0,373         |
| • gout flare(s) (%)                                                        | 0                            | 8                                | 0,373         |
| • “forgot/ felt better” (%)                                                | 50                           | 24                               | 0,630         |
| <b>Missing <math>\geq</math> 1 consultation* (%)</b>                       | <b>100</b>                   | <b>20</b>                        | <b>0,001*</b> |
| • $\geq$ 1 gout flare (%)                                                  | 66,7                         | 72                               | 0,804         |
| • $\geq$ 2 joints affected (%)                                             | 25                           | 50                               | 0,388         |
| <b>Final sUA:</b>                                                          |                              |                                  |               |
| • mean (mg/dL $\pm$ SD)                                                    | 7,3 $\pm$ 1,19               | 6,1 $\pm$ 1,37                   | 0,058         |
| • $\geq$ 6 mg/dL* (%)                                                      | 100                          | 56                               | 0,01*         |
| • no decrease* (%)                                                         | 33,3                         | 4                                | 0,029*        |
| Sonography: no improvement (%)                                             | 75                           | 40                               | 0,205         |

Legend: SD – Standard Deviation, BMI – body mass index, ULD – urate lowering drug, NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug, sUA – serum uric acid.

The results were analyzed using SPSS version 10.5 software (SPSS, Chicago, IL). Comparison between means was performed using the Student's t-test for independent samples. A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

This study comprised 34 subjects with a mean age of  $57,1 \pm 11,8$  years. Only 2 were female. Nine patients discontinued the study before completing the 1 year protocol: 3 (including 1 woman) attended only the 1<sup>st</sup> consultation, and the remaining 6 were followed for an average of 4 months. Table I presents the population's features and the 5 outcomes assessed, registered during follow-up. The 9 patients who discontinued the study were quite similar to the group of 25 who completed the protocol, except they presented more cases of hyperuricosuria and all cases of nephrolithiasis. They also tended to be less often treated with NSAID and allopurinol, and more frequently with corticosteroid.

By analyzing the records of the last visit, beyond the obvious lower adherence to medical consultation, the patients who have dropped out before the 1 year of follow-up (6 patients) had a lower rate of reduction in levels of sUA, 33,3% had no decrease at all, and none reached levels below 6 mg/dL. Similar to the previous medication for gout, also during the follow-up period, there was no mention to adverse events or exacerbation of the disease as a cause to suspend therapy, but 50% of them cited they "forgot" or "tried to suspend because felt better". In the 25 patients group on the protocol, 83,3% reported non-compliance to medication prescribed prior to this study, and of these, only 11,1% claimed to have suspended colchicine and allopurinol for adverse events (diarrhoea and worsening of arthritis, respectively). During the 1 year follow-up, 8% suspended colchicine for epigastric pain, 8% left allopurinol for gout flares, and 24% assumed forgetfulness. One patient, who had previously suspended colchicine for diarrhoea, was prescribed a lower dose, and presented good tolerance.

Focusing on the 25 patients on protocol, we have analyzed data comparing the prevalence of the clinical features observed, in relation to 5 outcomes (versus their reciprocal, as exemplified in Tables II and III): self-report of non-compliance during the 1 year follow-up, missing ( $\geq 1$ ) medical consultation, having ( $\geq 1$ ) gout flare(s), final sUA

$\geq 6$  mg/dL, and having no sonographic improvement. Table IV summarizes our most significant findings.

Comparing self-reports of "non-compliance" versus "compliance" to therapy during the follow-up, the "non-compliant" had less often urine uric acid  $< 250$  mg/day (0% versus 35,7%, P value of 0,026). Moreover, 100% (versus 72,7%) reported they were also not compliant previously, and there was also a trend for younger age ( $52,6 \pm 8,8$  versus  $61 \pm 13,7$  years,  $P = 0,101$ ). Comparing "non-compliance" with the other 4 outcomes, self-report of non-compliance was associated to a higher rate of acute flares (90% versus 60%,  $P = 0,110$ ).

Patients who "missed ( $\geq 1$ ) consultation" had higher BMI ( $31 \pm 3,4$  versus  $27 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>,  $P = 0,043$ ), and were more frequently treated with benzbromarone during follow-up (20% versus 0%,  $P = 0,043$ ). None had a recent ( $< 1$  year) diagnosis of gout (versus 40% in the reciprocal group,  $P = 0,09$ ), and all of them had previously been treated with ULD.

Having " $\geq 1$  gout flare(s)" versus "no gout flare(s)" during the 1 year follow-up was correlated with higher self-report of non-adherence to therapy (92,9% versus 50%,  $P = 0,045$  for treatments prescribed before, and 50% versus 14,3%,  $P = 0,110$  for drugs prescribed during this study). Comparing this outcome with the other 4, having gout flares tended to be correlated with "no sonographic improvement" (50% versus 14,3%,  $P = 0,110$ ).

Besides having significantly higher sUA initial levels, patients with "final uricemia levels  $\geq 6$  mg/dL" (versus " $< 6$ ") (Table II) tended to report more often having suspended treatment due to gout worsening, and were less often treated with NSAID. "No sonographic improvement" tended to be associated with longer disease duration, self-report of previous non-compliance, kidney failure and gout flare(s), but the only significant correlation was the higher final sUA level (Tables II and III).

## Discussion

Despite its huge impact, little is known about (non adherence) to gout treatment, its true prevalence, its causes, its consequences, and the best way to monitor and improve it. Some studies point out to different patient characteristics (such as younger age, fewer comorbid conditions, being treated with NSAID previous to ULD, male sex and some cop-

Table II. Final uricemia levels « $\geq 6$ » versus « $< 6$ » mg/dL at 1 year

|                                              | Final sUA $\geq 6$<br>(n=14) | Final sUA $< 6$<br>(n=11) | P            |
|----------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------|
| Age (mean, years $\pm$ SD)                   | 60,1 $\pm$ 13,7              | 54,5 $\pm$ 10,5           | 0,268        |
| Alcohol $> 60$ g/day (%)                     | 57,1                         | 54,5                      | 0,902        |
| Dyslipidemia (%)                             | 78,6                         | 72,7                      | 0,747        |
| BMI (mean $\pm$ SD)                          | 28,2 $\pm$ 4,5               | 27,3 $\pm$ 3,2            | 0,621        |
| Diabetes (%)                                 | 35,7                         | 27,3                      | 0,669        |
| Hypertension (%)                             | 50                           | 63,6                      | 0,516        |
| 1st gout attack (mean, years $\pm$ SD)       | 9,5 $\pm$ 10                 | 10,8 $\pm$ 7,9            | 0,727        |
| Gout diagnosis $\leq$ 1 year (%)             | 35,7                         | 27,3                      | 0,669        |
| Previous tx with ULD (%)                     | 71,4                         | 72,7                      | 0,946        |
| • Profylaxis prior to ULD(%)                 | 100                          | 87,5                      | 0,276        |
| • Self-report of previous non-compliance (%) | 80                           | 87,5                      | 0,693        |
| • Not compliant for:                         |                              |                           |              |
| • adverse event (%)                          | 0                            | 25                        | 0,120        |
| • gout flare(s) (%)                          | 30                           | 0                         | 0,104        |
| Tophi (%)                                    | 35,7                         | 45,5                      | 0,639        |
| Initial sUA* (mean, mg/dL $\pm$ SD)          | 9,5 $\pm$ 0,9                | 7,7 $\pm$ 1,7             | 0,002*       |
| Kidney failure (%)                           | 14,3                         | 0                         | 0,207        |
| Diuretic or low dose aspirin (%)             | 35,7                         | 36,4                      | 0,975        |
| Urine uric acid:                             |                              |                           |              |
| • $> 750$ mg/dL (%)                          | 25                           | 18,2                      | 0,966        |
| • $< 250$ mg/d (%)                           | 33,3                         | 9,1                       | 0,344        |
| Medication at 1st visit with:                |                              |                           |              |
| • Colchicine (%)                             | 92,9                         | 90,9                      | 0,866        |
| • NSAID (%)                                  | 57,1                         | 90,9                      | 0,066        |
| • Corticosteroid (%)                         | 7,1                          | 0                         | 0,387        |
| • Allopurinol (%)                            | 100                          | 90,9                      | 0,268        |
| • Benzbromarone (%)                          | 0                            | 9,1                       | 0,268        |
| Other outcomes:                              |                              |                           |              |
| Self-report non-compliance (%)               | 42,9                         | 36,4                      | 0,755        |
| Missing consult (%)                          | 14,3                         | 27,3                      | 0,442        |
| Gout flare(s) (%)                            | 71,4                         | 72,7                      | 0,946        |
| <b>Sonography: no improvement*(%)</b>        | <b>57,1</b>                  | <b>18,2</b>               | <b>0,05*</b> |

ing patterns, presumably reflecting decreased motivation or level of expertise in management of the disease)<sup>7,12,14</sup>, and health-care system or medication problems (such as low index of medical support, initiating ULD in higher doses or with no colchicine prophylaxis, and inefficacy or side effects of drugs)<sup>1,2,12,19-22</sup>. However, one major limitation of the few directed studies is the lack of statistical power of their findings, and the difficulty to compare among the existing studies, because they measure different things, apply to distinct populations (ethnicity, consultation contexts, causes and severity of gout), use different definitions of

adherence and different methods to assess it<sup>7,11,14,15</sup>. Our study found a correlation of clinical features with measurements of non-compliance and non-response. Based on specialized and accurate medical records (clinical, analytical and sonographic) of two rheumatologists directed to this subject, we were able to overcome some limitations of previous studies based on administrative and pharmacists records, which presented shortcomings regarding the proper diagnosis of gout, the registration of the cause of non-adherence, the appreciation of the importance of other causes of poor adherence and the response to therapy, among

Table III. Sonographic «no-improvement» versus «improvement» at 1 year

|                                                     | Sonography:<br>no improve (n=10)  | Sonography:<br>improve (n=15)   | P             |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Age (mean, years $\pm$ SD)                          | 58,6 $\pm$ 11,8                   | 57 $\pm$ 13,3                   | 0,762         |
| Alcohol > 60 g/day (%)                              | 70                                | 46,7                            | 0,268         |
| Dyslipidemia (%)                                    | 90                                | 66,7                            | 0,196         |
| BMI (mean $\pm$ SD)                                 | 26,6 $\pm$ 4,5                    | 28,6 $\pm$ 3,5                  | 0,232         |
| Diabetes (%)                                        | 20                                | 40                              | 0,314         |
| Hypertension (%)                                    | 50                                | 60                              | 0,639         |
| <b>1st gout attack</b> (mean, years $\pm$ SD)       | <b>13,4 <math>\pm</math> 10,2</b> | <b>7,9 <math>\pm</math> 7,7</b> | <b>0,135</b>  |
| Gout diagnosis $\leq$ 1 year (%)                    | 20                                | 40                              | 0,314         |
| Previous treatment with ULD (%)                     | 70                                | 73,3                            | 0,863         |
| • Profylaxis prior to ULD (%)                       | 100                               | 90,9                            | 0,442         |
| • <b>Self-report of previous non-compliance (%)</b> | <b>100</b>                        | <b>72,7</b>                     | <b>0,146</b>  |
| • Not compliant for:                                |                                   |                                 |               |
| • adverse event (%)                                 | 14,3                              | 9,1                             | 0,926         |
| • gout flare (%)                                    | 28,6                              | 9,1                             | 0,552         |
| Tophi (%)                                           | 50                                | 33,3                            | 0,426         |
| Initial sUA (mean, mg/dL $\pm$ SD)                  | 8,9 $\pm$ 1,4                     | 8,5 $\pm$ 1,7                   | 0,540         |
| <b>Kidney failure (%)</b>                           | <b>20</b>                         | <b>0</b>                        | <b>0,076</b>  |
| Diuretic or low dose aspirin (%)                    | 20                                | 46,7                            | 0,188         |
| Urine uric acid:                                    |                                   |                                 |               |
| • >750 mg/dL (%)                                    | 30                                | 15,4                            | 0,423         |
| • <250 mg/d (%)                                     | 20                                | 23,1                            | 0,867         |
| Medication at 1st visit with:                       |                                   |                                 |               |
| • Colchicine                                        | 100                               | 86,7                            | 0,246         |
| • NSAID                                             | 60                                | 80                              | 0,295         |
| • Corticosteroid                                    | 10                                | 0                               | 0,228         |
| • Allopurinol                                       | 100                               | 93,3                            | 0,426         |
| • Benzbromarone                                     | 0                                 | 6,7                             | 0,426         |
| Other outcomes:                                     |                                   |                                 |               |
| Self-report non-compliance (%)                      | 50                                | 66,7                            | 0,426         |
| Missing consult (%)                                 | 20                                | 20                              | 1,0           |
| <b>Gout flare(s) (%)</b>                            | <b>90</b>                         | <b>60</b>                       | <b>0,110</b>  |
| <b>Final sUA* (mean, mg/dL <math>\pm</math> SD)</b> | <b>6,9 <math>\pm</math> 1,8</b>   | <b>5,6 <math>\pm</math> 0,7</b> | <b>0,022*</b> |

others<sup>7,23</sup>.

Similar to several previous studies, high sUA levels ( $\geq$  6 mg/dL) tended to be associated with flares<sup>8,10,20</sup>, and in this study, we have also found trends of correlation to “report of non-compliance” and “no signs of ultrasonic improvement”, not previously evaluated. There is evidence of clinical outcomes being consistently better with sUA levels below 6 mg/dL, in accordance with the saturation point of MSU. This threshold has been very useful, and is the most repeatedly recommended in guidelines, for use in clinical practice and research, as a surrogate marker of efficacy and compliance to

therapy<sup>13,24,25</sup>. However, it is an arbitrary target level that needs validation. For instance, some studies suggest that there should be a dynamic cut-off, over time. Initially, the reduction of sUA should be as slow as possible, to minimize the risk of flare, and in some subpopulations of patients, like those with tophaceous gout, sUA levels should be as low as possible. But no study has formally evaluated the effectiveness and risks of these strategies<sup>2,26,27</sup>. Our results come in line with this perspective. We have found trends of correlation of some clinical features like nephrolithiasis (all patients with nephrolithiasis discontinued the study), kidney fai-

Table IV. Summary of the trends of correlation found in this study

| Measurements of non-compliance                              | Associated clinical features                                                                                                                                                                                                                            | Associated outcomes                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Self-report of non-compliance (during the 1 year follow-up) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Younger age</li> <li>• Self-report of previous non-compliance</li> <li>• <b>Less often urine uric acid &lt; 250mg/dL*</b></li> </ul>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gout flare(s)</li> </ul>                                                                          |
| Abandoning the study (before 1 year of follow-up)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nephrolithiasis* +</b></li> <li>• <b>Urine uric acid &gt;750mg/dL*</b></li> <li>• Less often treated with NSAID and allopurinol, and more often with corticosteroid during follow-up</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Missing consultation*</b></li> <li>• <b>Higher final sUA*</b></li> </ul>                       |
| Missing consult(s) (during the 1 year follow-up)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Higher BMI*</b></li> <li>• Gout diagnosis &gt;1 year</li> <li>• Previous treatment with ULD</li> <li>• <b>Treatment with benzbromarone during follow-up*</b></li> </ul>                                     | ∅                                                                                                                                          |
| Measurements of non-response (at 1 year)                    |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                            |
| Gout flare(s)                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Self-report of previous non-compliance*</b></li> <li>• Treatment with allopurinol during follow-up</li> </ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Self-report of non-compliance (during follow-up)</li> <li>• No sonographic improvement</li> </ul> |
| Final sUA $\square$ 6 mg/dL                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Higher initial sUA*</b></li> <li>• Self-report of previous non-compliance because it caused gout flare (less often for adverse events)</li> <li>• Less often treated with NSAID during follow-up</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No sonographic improvement*</b></li> </ul>                                                     |
| No sonographic improvement                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long disease duration</li> <li>• Self-report of previous non-compliance</li> <li>• Kidney failure</li> </ul>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gout flare(s)</li> <li>• <b>Higher final sUA*</b></li> </ul>                                      |

Legend: sUA – serum uric acid, BMI – body mass index, ULD – urate lowering drug, NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug. Notes: +all patients with history of nephrolithiasis abandoned the study before 1 year of follow-up, so this factor was not taken into account in the remaining analysis of risk assessment. \*statistical significance

lure and urine uric acid abnormalities, with the 5 outcomes used to measure “non-compliance” and “non-response”. Our study suggests that non-response and contraindication to drugs like ULD or NSAID may be decisive as cause of non-compliance, as it hinders adjustment to medication, leading the patient to suspend it, and when trying to resume it, it aggravates the disease. So, these clinical features may mediate other pathogenic pathways that eventually redound in non-adherence by unmotivated patients<sup>22</sup>.

The sonographic outcome was the most often related to the parameters of poor response to treatment. However, this is still a crude preliminary analysis, that needs to be confirmed, and further

research (as the one that is underway on this same population) is necessary to evaluate and validate sonographic findings in gout<sup>16,28-30</sup>. In any case, this is consistent with the logical link that some studies demonstrate to exist between the decreased detection of urate crystals in synovial fluid (even in asymptomatic joints) or reduction in tophi area, in those patients on treatment with ULD who showed reducing levels of sUA<sup>2,26,31,32</sup>. The small number of participants, but more important, the lack of a control group of gout patients in outpatient treatment, reduced the statistical power of this study. These factors might explain why we didn't reach statistical significance on clinical features like dyslipidemia, hypertension or presence of tophi, but

most likely this was the result of evaluating a more homogeneous group of selected patients which presented a more severe disease, and were referred to a specialized consultation. However, in fact, this might have contributed to a concentration of markers of non-compliance (including non-response), which may have been instrumental to find new trends to guide future research.

## Conclusion

Treatment and monitoring of gout must be patient-tailored, and this study suggests that there might be much more behind the apparent “psychosocial factors” determining non-adherence to therapy. We have found correlation of higher BMI, nephrolithiasis and urine uric acid abnormalities with non-compliance, which correlated to gout flare, no sonographic improvement and/ or higher sUA. Possibly, patients with different pathogenic mechanisms and contraindication or insufficient response to therapy of gout, need a different approach from the start (for instance, reinforcement of prophylaxis) and also special attention over time. Efforts should be made to standardize the best methods to assess compliance, since this is probably one main reason for gout widespread suboptimal care. Frequent regular consultations (as 1 month interval, at onset), with quantification of improvement by clinical, analytical and, sometimes, ecographic means, can be a very rewarding strategy.

## Correspondence to

Lígia Silva  
Serviço de Reumatologia do Hospital de São João,  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4202-451 Porto, Portugal  
E-mail: ligia1silva@yahoo.com

## References

1. Mikuls TR. Quality of care in gout: from measurement to improvement. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:114-119.
2. Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007;57:1324-1328.
3. Baker JF, Ralph Schumacher H. Update on gout and hyperuricemia. *Int J Clin Pract* (published online) 2009 Nov. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02188.x
4. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:2-8.
5. Gibson T. Cristal-related arthropathies. In: Hochberg M, Silman A et al, ed. *Rheumatology*. 4th ed. Mosby Elsevier; 2008. 2:p1805-1837.
6. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:623-630.
7. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R46.
8. Halpern R, Mody RR, Fuldeore MJ, Patel PA, Mikuls TR. Impact of noncompliance with urate-lowering drug on serum urate and gout-related healthcare costs: administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1711-1719.
9. Terkeltaub R, Zelman D, Scavulli J, Perez-Ruiz F, Lioté F. Gout Study Group: Update on hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine* 2009;76:444-446.
10. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004;51:321-325.
11. Harrold LR, Andrade SE. Medication adherence of patients with selected rheumatic conditions: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:396-402.
12. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol* 2003;30:44-54.
13. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437-443.
14. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher B et al. The dynamics of chronic gout treatment: medication gaps and return to therapy. *Am J Med* 2010;123:54-59.
15. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald P, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol* 2004;31:1575-1581.
16. D. Peiteado Lopez, A. Villalba, E. De Miguel, M.C. Ordoñez, E. Martín Mola. Longitudinal study of ultrasonography sensibility to change in patients with gout after one year of treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:713.
17. Wallace S L, Robinson H, Masi A T, Decker J L, McCarthy D J, Yu T F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
18. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-1311.
19. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:231-239.
20. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Bre-

- wer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol* 2006;12:61-65.
21. Singh JA. Quality of life and quality of care for patients with gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:154-160.
  22. Singh JA, Hodges JS, Asch SM. Opportunities for improving medication use and monitoring in gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1265-1270.
  23. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:565-74; discussion 575-7.
  24. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
  25. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:ii9-ii14.
  26. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JL, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356-360.
  27. Hershfield MS. Reassessing serum urate targets in the management of refractory gout: can you go too low? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:138-142.
  28. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology* 2007; 46:1116-1121.
  29. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1442-1446.
  30. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, De Miguel E, Schlesinger N. Imaging of Gout: findings and utility. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:232-239.
  31. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577-5780.
  32. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-2461.

## SPI International School of Immunology 2011

Tavira, Portugal  
28 Março a 01 Abril 2011

## 31st Workshop for Rheumatology Research (EWRR)

Amesterdão, Holanda  
3 a 06 Março 2011

RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS  
« COMO DIAGNOSTICAR, MONITORIZAR E  
TRATAR A ARTRITE PERIFÉRICA INDIFERENCIADA » :  
REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA  
E OPINIÃO DE PERITOS

Ana Ribeiro, Pedro Machado, Sofia Ramiro, Cátia Duarte, Ana Filipa Mourão, Mónica Bogas, Lúcia Costa, Miguel Bernardes, Maria José Santos, João Eurico Fonseca, José António da Silva, Helena Canhão.

Ana Teixeira, Ana Cordeiro, Ana Rodrigues, Anabela Cardoso, António Alves de Matos, Augusto Faustino, Catarina Ambrósio, Cândida Silva, Carlos Vaz, Catarina Resende, Cristina Ponte, Dina Medeiros, Domingos Araújo, Fátima Godinho, Fernando Alvarenga, Filipe Barcelos, Jaime Branco, João Madruga Dias, João Ramos, João Rovisco, Jorge Silva, Jorge Garcia, José Alberto Pereira da Silva, José António Melo Gomes, José Costa, José Canas da Silva, José Redondo, Luís Maurício Santos, Margarida Coutinho, Margarida Cruz, Margarida Oliveira, Cristina Catita, Graça Sequeira, Inês Cunha, Maria João Saavedra, Maria Júlia Ferreira, Manuela Fernandes, Paula Araújo, Patrícia Nero, Paula Valente, Pedro Abreu, Raquel Roque, Ricardo Figueira, Rui André Santos, Sandra Falcão, Patrícia Pinto, Sandra Garcês, Sara Cortes, Sara Serra, Taciana Videira, Viviana Tavares.

## Abstract

**Objective:** The 3E (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative is a multinational effort of rheumatologists aimed at developing evidence-based recommendations addressing specific questions relevant to clinical practice. The objective of the Portuguese contribution for the 3E Initiative was to develop evidence-based recommendations on how to investigate, follow-up and treat undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA) adapted to local reality and develop additional recommendations considered relevant in the national context.

**Methods:** An international scientific committee from 17 countries selected a set of questions concerning the diagnosis and monitoring of UPIA using a Delphi procedure. Evidence-based answers to each question were sought by a systematic literature search, performed in Medline, Embase, the Cochrane Library and ACR/EULAR 2007-2009 meeting abstracts. Relevant articles were reviewed for quality assessment, data extraction and synthesis. In a national meeting, a panel of 63 Portuguese rheumatologists used the evidence which was gathered to develop recommendations, and filled the gaps in the evidence with their expert

opinion. Finally, national recommendations were formulated and agreement among the participants was assessed.

**Results:** A total of 54754 references were identified, of which 267 were systematically reviewed. Thirteen national key recommendations about the investigation, follow-up and treatment of UPIA were formulated. One recommendation addressed differential diagnosis and investigations prior to the established operational diagnosis of UPIA, eight recommendations were related to the diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory assessments in established UPIA (history and physical examination, acute phase reactants, serologies, autoantibodies, radiographs, magnetic resonance imaging and ultrasound, genetic markers and synovial biopsy), one recommendation highlighted predictors of persistence (chronicity), one addressed monitoring of clinical disease activity in UPIA, one aimed to find an useful method/score to predict a definitive diagnosis and the last one was related to treatment.

**Conclusion:** Portuguese evidence-based recommendations for the management of UPIA in everyday practice were developed. Their dissemination and implementation in daily clinical practice

should help to improve practice uniformity and optimize the management of UPIA patients.

**Keywords:** Diagnosis; Prognosis; Recommendations; Systematic review; Undifferentiated arthritis

## Resumo

**Objectivos:** A iniciativa 3E (Evidence, Expertise, Exchange), que congrega o trabalho de um grupo de reumatologistas multinacionais, tem como objectivo desenvolver recomendações baseadas na evidência sobre questões específicas relevantes para a prática clínica.

O objectivo da contribuição portuguesa para a iniciativa 3E 2009 foi o de desenvolver recomendações baseadas na evidência sobre como investigar, monitorizar e tratar doentes com artrite periférica indiferenciada (API), tendo em conta a realidade nacional, e ainda responder a algumas questões adicionais consideradas relevantes no contexto português.

**Métodos:** Um comité científico internacional de 17 países seleccionou um conjunto de questões relacionadas com o diagnóstico e a monitorização das API, utilizando o método Delphi. As respostas baseadas na evidência para cada questão foram elaboradas com base numa revisão sistematizada da literatura, realizada na *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* e nos resumos dos congressos ACR/EULAR 2007-2009. Os artigos relevantes foram revistos para avaliação de qualidade, extracção de dados e síntese detalhada. Numa reunião nacional, um grupo de 63 reumatologistas portugueses usou os resultados obtidos através das revisões sistematizadas da literatura para desenvolver recomendações nacionais, preenchendo as lacunas existentes na literatura, com base na opinião de peritos. Finalmente, foram formuladas recomendações nacionais e avaliado o nível de concordância entre os participantes.

**Resultados:** Foi identificado um total de 54.754 referências, das quais 267 foram revistas detalhadamente. Foram formuladas treze recomendações nacionais sobre a investigação, a monitorização e o tratamento de doentes com API. As recomendações abordam: a investigação prévia e diagnóstico diferencial de API, o valor diagnóstico e prognóstico de diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais no diagnóstico de API (história clínica e exame físico, reagentes de fase aguda, serologias, auto-an-

ticorpos, radiografias, ressonância magnética e ecografia, marcadores genéticos e biopsia sinovial), o valor dos factores preditivos de persistência (cronicidade), a monitorização clínica da actividade da doença nas API, os métodos/índices úteis para estabelecer o diagnóstico definitivo e o tratamento da artrite indiferenciada.

**Conclusões:** Foram elaboradas 13 recomendações portuguesas baseadas na evidência para a investigação diagnóstica, monitorização e tratamento de doentes com API. A sua disseminação e implementação na prática clínica poderão ajudar a melhorar a uniformização da avaliação e eventualmente otimizar a abordagem dos doentes com API.

**Palavras-chave:** Diagnóstico; Prognóstico; Recomendações; Revisão sistematizada; Artrite indiferenciada

## Introdução

«Artrite periférica indiferenciada» (API) é definida como uma artrite não classificada e heterogénea, habitualmente auto-limitada, mas que pode evoluir para artrite persistente, crónica e erosiva, para a qual a monitorização e a terapêutica adequadas são necessárias<sup>1</sup>. O prognóstico da API é muito heterogéneo e, de acordo com uma revisão conduzida por Hitchon *et al.*, 13 a 60% dos doentes com API entram em remissão, 7-65% evoluem para artrite reumatóide ou para outra doença bem definida e 10-40% permanece com artrite indiferenciada, mas com doença persistentemente activa<sup>1</sup>. A grande disparidade dos valores descritos reflecte provavelmente a heterogeneidade da definição de API entre os diferentes artigos originais incluídos na revisão. A dificuldade de definição do problema e a ausência de orientações específicas sobre a abordagem dos doentes com API motivou um grupo multinacional de reumatologistas envolvidos na iniciativa 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*), oriundos de 17 países, incluindo Portugal, a formular recomendações sobre o tema.

A decisão de debater estas questões foi efectuada apesar de estarem em desenvolvimento pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e *European League Against Rheumatism* (EULAR) novos critérios de classificação para a artrite reumatóide (AR), entretanto publicados<sup>2</sup>. Efectivamente, com a implementação dos novos critérios de classificação, algumas API poderão ser mais precocemente

classificadas como AR, mas o período de tempo que decorrerá até serem classificadas como AR pelos critérios de 2010 é actualmente desconhecido e será provavelmente muito variável, e continuará a existir um sub-grupo que permanecerá como API. De facto, como defendido por Aletaha (primeiro autor da publicação dos novos critérios) na reunião dos 3E, as questões sobre API não ficam todas cobertas nem resolvidas com o estabelecimento de novos critérios de classificação da AR, pelo que o desenvolvimento de recomendações sobre este tema é justificado e permanece actual.

A iniciativa 3E em Reumatologia consiste num projecto multinacional que tem como objectivo promover a medicina baseada na evidência, formulando recomendações detalhadas dirigidas a problemas clínicos relevantes<sup>3,4</sup>. Ao contrário das recomendações que são desenvolvidas por um pequeno painel de especialistas, este projecto envolve um vasto grupo internacional de reumatologistas clínicos. O objectivo da iniciativa 3E 2009 foi elaborar recomendações práticas sobre «como investigar e efectuar o seguimento de uma artrite periférica indiferenciada», integrando a informação obtida a partir de revisões sistematizadas da literatura com a opinião de um largo painel de peritos nacionais e internacionais. As 10 recomendações que resultaram do trabalho multinacional foram publicadas recentemente<sup>5</sup>, tendo sido o mesmo trabalho efectuado em Portugal e, além das 10 questões que serviram de base a essas recomendações, tal como em iniciativas anteriores<sup>6</sup>, o grupo português considerou pertinente, no contexto nacional, colocar 3 questões adicionais, nomeadamente introduzir uma questão sobre o tratamento da API.

Neste trabalho apresentamos as 13 recomendações que resultaram das reuniões de consenso entre os reumatologistas portugueses. As 10 primeiras são semelhantes às internacionais, sendo as 3 últimas estritamente nacionais.

## Métodos

A iniciativa multinacional 3E 2009 foi coordenada por Claire Bombardier com o apoio de 4 orientadores (DvdH, RL, DA e LC) e 10 *international fellows* que efectuaram a pesquisa bibliográfica das 10 questões internacionais<sup>5</sup>. Cada país foi representado por um comité científico, composto por um investigador principal e 5 a 13 membros. No total, participaram activamente no projecto 697 reuma-

tologistas de 17 países. Portugal foi representado por 7 reumatologistas (HC, MJS, MB, LC, JEF, JAPS, MB) e a revisão sistematizada da literatura das questões nacionais foi efectuada por 4 *bibliographic fellows*, internas de reumatologia (AFM, AR, CD, SR).

Na primeira reunião multinacional, participaram 113 reumatologistas dos 17 países envolvidos. Cada país participante propôs 10 questões, que foram analisadas e votadas pelo método *Delphi*. No final, foram seleccionadas as 10 questões consideradas clinicamente mais relevantes.

Quatro áreas foram visadas nestas questões internacionais: 1) fase prévia ao estabelecimento do diagnóstico de API, nomeadamente quais os diagnósticos diferenciais a considerar num doente que se apresenta com uma artrite, e a investigação mínima que deve ser efectuada para classificar um doente como tendo uma API; 2) o valor diagnóstico e prognóstico da avaliação clínica e outras investigações na API (história clínica e exame físico, reagentes de fase aguda, auto-anticorpos, radiografias, ressonância magnética, ecografia, marcadores genéticos e biopsia sinovial); 3) os factores preditivos de persistência (cronicidade) na API; e 4) as medidas clínicas de avaliação de actividade da doença na API.

As 3 questões portuguesas adicionais abordaram os seguintes temas: 1) o papel das infecções no início e persistência de uma API, 2) a existência de diferentes índices preditivos de evolução de uma API para uma artrite definitiva 3) abordagem terapêutica dos doentes com API. (Tabela I)

Os *fellows* (nacionais e internacionais) efectuaram a revisão sistematizada da literatura, seguindo as recomendações actualizadas da *Cochrane Collaboration*<sup>7</sup>.

Cada uma das questões clínicas foi primeiro formulada em termos epidemiológicos e depois analisada de acordo com o método PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*)<sup>8</sup>.

Para todas as questões, a população («patient») foi definida como adultos com API. No entanto, a definição de API é controversa, e não há um critério de classificação globalmente aceite para esta condição. Durante a reunião inicial desta iniciativa 2009, os peritos decidiram que apenas os doentes com tumefacção articular (sinovite ou líquido sinovial) evidente e confirmada por observação por reumatologista deveriam ser incluídos. Foi também enfatizado que termos como «artrite inicial» e «artrite indiferenciada» não deviam ser conside-

**Tabela I. Questões relevantes sobre a investigação e o seguimento de uma artrite periférica indiferenciada**

1. Quais os diagnósticos diferenciais a serem considerados numa artrite indiferenciada?  
Qual o estudo clínico, laboratorial e imagiológico e *follow-up* necessários para confirmar o diagnóstico de artrite indiferenciada?
2. Quais os dados da história clínica e do exame objectivo mais relevantes para o diagnóstico e prognóstico numa artrite indiferenciada?
3. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos reagentes de fase aguda (VS, PCR) em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidos a que intervalo?
4. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos biomarcadores (auto-anticorpos e outros biomarcadores) numa artrite indiferenciada? A sua determinação deve ser repetida?
5. Qual o valor diagnóstico e preditivo das radiografias em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidas a que intervalo?
6. Qual o valor diagnóstico e preditivo da ecografia e da ressonância nuclear magnética em doentes com artrite indiferenciada? Devem ser efectuadas na avaliação inicial e repetidas a que intervalo?
7. Qual o valor diagnóstico e preditivo dos marcadores genéticos (B27, DR4, epitopo partilhado) nas artrites indiferenciadas periféricas?
8. Qual a contribuição da biopsia sinovial na artrite indiferenciada periférica?
9. Quais são os factores preditivos (clínicos, laboratoriais, imagiológicos, genéticos) de artrite periférica persistente (crónica)?
10. Na artrite periférica indiferenciada que parâmetros de avaliação da actividade da doença (p. ex. DAS, SDAI, CDAI...) deverão ser considerados na observação inicial e com que intervalo de tempo devem ser repetidos?
11. Qual o valor diagnóstico e preditivo das infecções na artrite indiferenciada?
12. Qual é o melhor modelo para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada (artrite reumatóide, espondilartrite, etc...)?
13. Que medidas terapêuticas devem ser usadas na abordagem de doentes com artrite indiferenciada?

rados como semelhantes ou interconvertíveis, por que a duração da artrite não condiciona a sua classificação. Para estas revisões sistematizadas, considerou-se que a artrite era indiferenciada quando, após uma visita inicial e investigação diagnóstica, não preenchia critérios de classificação/diagnóstico para nenhuma doença reumática. A duração dos sintomas não constituiu um critério de exclusão. Uma vez que se antecipava que poucos estudos incluíam uma população de artrites indiferenciadas, de acordo com a definição descrita, foi também decidido incluir estudos com populações mistas (ex: API + artralgia, API + AR em fase inicial).

A intervenção («intervention») foi definida de acordo com cada questão (ex: erosões nas radiografias, positividade para os anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas [anti-CCP]), tal como o elemento de comparação («comparison») quando existente. Os resultados («outcomes») seleccionados foram o desenvolvimento de uma doença reumática bem definida (ex. AR, artrite psoriática) ou outros relevantes (ex. remissão, progressão radiológica).

As estratégias de pesquisa foram desenvolvidas em colaboração com bibliotecários experientes e incluíram termos para API e palavras-chave específicas. As pesquisas foram feitas na Medline, Embase e Cochrane Library até Fevereiro de 2009 e resumos dos congressos EULAR e ACR de 2007 a 2009. Algumas referências adicionais foram obtidas por pesquisa manual. As pesquisas foram limitadas a estudos de diagnóstico e de prognóstico, usando uma modificação de estratégias de pesquisa com elevada sensibilidade publicadas<sup>9-12</sup>. As citações obtidas foram posteriormente revistas (primeiro através dos títulos e resumos e, quando necessário, através do artigo completo) usando critérios de inclusão e exclusão previamente definidos; a sua qualidade metodológica foi classificada de acordo com os níveis de evidência do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

Para cada questão, foram extraídos os dados relevantes e calculadas as medidas de efeito adequadas, incluindo *odds ratio*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e *likelihood ratios*.

Efectuadas as revisões sistematizadas da literatura, foram organizadas em cada país reuniões para apresentação dos dados, sessões de discussão com pequenos grupos, elaboração das recomendações e, finalmente, votação pelo método *Delphi* da versão final das recomendações nacionais. A reunião portuguesa decorreu a 29 e 30 de Maio de 2009 em Sintra, tendo participado 63 reumatologistas nacionais. O objectivo foi avaliar, discutir e elaborar as recomendações nacionais, votar através do método *Delphi* e obter a versão nacional das 10 recomendações internacionais, que foram recentemente publicadas<sup>5</sup>, e votar as 3 recomendações exclusivamente nacionais. Nesta reunião foram também determinados o grau da recomendação de acordo com a escala *Oxford Levels of Evidence* e ainda o «nível de concordância» de acordo com uma escala visual analógica (1=discordo em absoluto até 10=concordo totalmente)<sup>13</sup>.

Neste artigo publicam-se as 13 recomendações nacionais para a investigação, monitorização e tratamento da artrite periférica indiferenciada.

## Resultados

Foi identificado um total de 54.754 referências bibliográficas. Após selecção, pelo título ou pelo re-

sumo, foram revistos de forma sistematizada 267 artigos (Tabela II). As 13 recomendações nacionais estão listadas na Tabela III, com o nível de evidência e o grau de recomendação respectivo. O nível médio de concordância entre os reumatologistas portugueses foi de 6,79 (4,77-9,22).

Não foi encontrada literatura relativa à eventual repetição da investigação diagnóstica no seguimento das API para nenhuma questão. Assim, todas as recomendações sobre este tópico foram baseadas na opinião dos peritos.

O nível de evidência e o grau de recomendação serão apresentados para cada recomendação entre parêntesis recto.

### Recomendação 1:

- a) *Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados num quadro de API são: Artrite reumatóide e Doenças do Tecido Conjuntivo, Osteoartrose, Espondilartrites, Artrites microcristalinas, Artrite pós-traumática, Artrite séptica, Sarcoidose, Polimialgia reumática, Doença de Lyme, Reumatismo palindrómico, Doenças endócrinas, Artrites paraneoplásicas, Artrites virais.* [5, D]
- b) *A investigação mínima necessária será variável de acordo com o potencial diagnóstico diferencial e respectivo contexto clínico.* [5, D]

A API é um diagnóstico de exclusão, devendo

Tabela II. Resultados da pesquisa sistematizada da literatura para cada recomendação

| Recomendações (número e tema)                       | Referências detectadas na pesquisa sistematizada da literatura (n) | Artigos incluídos na revisão sistematizada da literatura (n) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1. Diagnósticos diferenciais e investigação pré-AIP | 540                                                                | 51                                                           |
| 2. História e exame físico                          | 2.914                                                              | 37                                                           |
| 3. Reagentes de fase aguda                          | 3.699                                                              | 18                                                           |
| 4. Autoanticorpos                                   | 13.217                                                             | 64                                                           |
| 5. Radiografia                                      | 3.585                                                              | 25                                                           |
| 6.1. Ressonância Magnética                          | 2.595                                                              | 11                                                           |
| 6.2. Ecografia                                      | 2.111                                                              | 2                                                            |
| 7. Marcadores genéticos                             | 3.109                                                              | 26                                                           |
| 8. Biopsia sinovial                                 | 6.536                                                              | 4                                                            |
| 9. Preditores de persistência (cronicidade)         | 437                                                                | 7                                                            |
| 10. Medidas de avaliação da actividade da doença    | 1.013                                                              | 5                                                            |
| 11. Infecções e AIP                                 | 7.047                                                              | 10                                                           |
| 12. Índices que predizem progressão                 | 558                                                                | 3                                                            |
| 13. Tratamento                                      | 7.393                                                              | 4                                                            |
| Total                                               | 54.754                                                             | 267                                                          |

AIP: artrite indiferenciada periférica.

**Tabela III. Recomendações Nacionais sobre »Como investigar, monitorizar e tratar a Artrite Indiferenciada Periférica»**

| <b>Recomendação (com nível de evidência e grau de recomendação)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Média de concordância (DP)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <p>1. a) Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados num quadro de artrite indiferenciada: AR e doenças do tecido conjuntivo, Osteoartrose, Espondilartrites, Artrites microcristalinas, Artrite pós-traumática, Artrite séptica, Sarcoidose, Polimialgia reumática, Doença de Lyme, Reumatismo palindrômico, Doenças endócrinas, Artrites paraneoplásicas, Artrites virais. <b>[5,D]</b></p> <p>b) A investigação mínima necessária será variável de acordo com o potencial diagnóstico diferencial e respectivo contexto clínico. <b>[5,D]</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8,1 (1,1)                         |
| <p>2. Para estabelecer o diagnóstico definitivo e o prognóstico após a apresentação de uma API, deve ser realizada uma história clínica e exame físico cuidadosos e sistemáticos. A idade avançada, o sexo feminino, a rigidez matinal prolongada e intensa, um maior número de articulações dolorosas e tumefactas e a simetria do envolvimento articular são relevantes para o diagnóstico de Artrite Reumatóide. Outros elementos da história clínica e do exame objectivo podem ser relevantes para outros diagnósticos. Os elementos mais relevantes para a definição do prognóstico são a idade avançada, o sexo <b>[1a,A]</b>, a duração dos sintomas <b>[1b,A]</b>, a rigidez matinal <b>[1b,A]</b>, a incapacidade funcional <b>[1a,A]</b>, a distribuição e número de articulações afectadas <b>[1a,A]</b> e a presença de manifestações extra-articulares <b>[5,D]</b>.</p> | 6,8 (0,7)                         |
| <p>3. Os valores elevados da VS poderão ter valor diagnóstico na API. Os valores elevados da PCR poderão ter valor diagnóstico e prognóstico na API. Deverão ser consideradas inicialmente <b>[2b,B]</b> e embora não haja dados na literatura devem ser repetidas na reavaliação do doente <b>[5,D]</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5,8 (0,7)                         |
| <p>4. O factor reumatóide (FR) e anti-CCP devem ser realizados na avaliação de doentes com API <b>[1a,A]</b>. Numa Artrite Indiferenciada os FR IgM e anti-CCP podem prever a evolução para AR e associar-se a maior probabilidade de dano articular. No caso destes serem negativos deverá ser ponderada a sua repetição.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6,7 (0,7)                         |
| <p>5. Radiografias das articulações atingidas devem ser obtidas na avaliação inicial <b>[5,D]</b>. O estudo radiográfico deverá ser realizado inicialmente e como não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição, deverá ser repetido de acordo com a evolução da doença <b>[5,D]</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6,7 (0,6)                         |
| <p>6. A ecografia e a ressonância magnética (RMN) da mão e punho poderão ter utilidade no diagnóstico de doentes com API sem erosões radiográficas e com queixas periféricas. Poderão ser consideradas inicialmente <b>[2b,B]</b> e não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição <b>[5,D]</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7,8 (1,3)                         |
| <p>7. Não existe nenhum marcador genético com valor diagnóstico na API <b>[3b,D]</b> que possa ser recomendado por rotina. O epítipo compartilhado apresenta uma associação fraca com a persistência de sinovite e o desenvolvimento de erosões.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4,8 (0,6)                         |
| <p>8. Não há evidência de que a biópsia sinovial seja útil na prática clínica diária, quer para o diagnóstico, quer para o prognóstico da artrite indiferenciada. Não se recomenda a sua realização sistemática, mas poderá ter indicação em casos seleccionados <b>[2b,B]</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9,2 (1,4)                         |
| <p>9. Os factores clínicos e laboratoriais preditivos de artrite periférica persistente são: duração da doença <b>[1b,A]</b>, rigidez matinal <b>[4,C]</b>, variação do HAQ aos 3 meses <b>[4,C]</b>, presença de sinovite na segunda semana, envolvimento das pequenas articulações <b>[4,C]</b>, envolvimento do joelho <b>[4,C]</b> e presença de FR <b>[4,C]</b> e anti-CCP <b>[4,C]</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5,9 (0,8)                         |

*continua na página seguinte*

Tabela III. *continuação da página anterior*

| <b>Recomendação (com nível de evidência e grau de recomendação)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Média de concordância (DP)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 10. Devido à inexistência de instrumentos validados para avaliar a actividade da API [3b,C], sugere-se avaliar individualmente a actividade das manifestações presentes [5,D]. Não existem dados relativos à sua repetição [5,D].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6,2 (0,6)                         |
| 11. Nas API não há dados quanto ao valor diagnóstico ou preditivo das serologias virais ou bacterianas. [4, D]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Não votado                        |
| 12. Não existe nenhum modelo global para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada. No entanto pode ser considerado o modelo de van der Helm para progressão para AR.[1a,A]<br>De notar que após a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação da AR, a aplicação do score estabelecido nesses critérios nos domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP, se somar um valor total igual ou superior a 6 pontos permite classificar a doença como AR. | 7,1 (0,7)                         |
| 13. A API deve ser tratada de forma a resolver a sinovite o mais precocemente possível; a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser orientada pela persistência de sinovite.[2b,B]<br>Utilizar AINEs e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, de acordo com as manifestações e agressividade da artrite. Ponderar início de DMARD consoante a evolução da doença, o mais precocemente possível.[1b,A]                                                                                                                                                                 | 6,3 (0,7)                         |

Entre parêntesis recto: [nível de evidência, grau de recomendação], de acordo com os níveis de evidência da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. A concordância foi votada numa escala de 1 a 10 (discordo completamente a concordo completamente) por 63 reumatologistas presentes na Reunião final da Iniciativa 3E 2008-2009. DP: desvio padrão. API: artrite periférica indiferenciada. VS: velocidade de sedimentação. PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatóide. Anti-CCP: Anticorpos anti-proteínas/peptídeos citrulinados. AR: artrite reumatóide. RMN: ressonância magnética nuclear. Eco: ecografia.

ser excluídas todas as doenças reumáticas bem definidas. A questão sobre o diagnóstico diferencial e a investigação a realizar antes do estabelecimento de um diagnóstico de API foi analisada com base nos diagnósticos que foram excluídos em coortes de doentes com API, após a identificação dos critérios de inclusão e exclusão dos diferentes estudos, bem como a investigação realizada antes do diagnóstico operacional de API ter sido estabelecido.

A Artrite Reumatóide foi o diagnóstico mais frequentemente usado como critério de exclusão<sup>14-63</sup>, não sendo descrito nenhum conjunto homogéneo de investigações padrão de inclusão como API (Tabela IV)<sup>45-64</sup>.

Os peritos concordaram que perante um doente que se apresente com artrite, todos os diagnósticos devem ser considerados, uma vez que a API é um diagnóstico de exclusão. Por não ser viável na prática clínica considerar todos os diagnósticos possíveis, foram salientados alguns diagnósticos principais, de forma a assegurar que estes são con-

siderados no diagnóstico diferencial. Os peritos também aconselharam uma revisão periódica do diagnóstico de API, uma vez que a modificação do quadro clínico pode permitir um diagnóstico definitivo a qualquer momento. De referir ainda, que o diagnóstico de API não se aplica se a artrite for auto-limitada.

Assim, uma vez que a investigação irá variar de acordo com o contexto e a apresentação clínica, os peritos sugerem alguns exames que podem ser considerados na avaliação de um doente com artrite indiferenciada: hemograma, urina tipo II, transaminases, função renal, anticorpos anti-nucleares (ANA), factor reumatóide (FR), anticorpos anti-CCP, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reactiva (PCR), serologias víricas, serologias bacterianas, ácido úrico, metabolismo do cálcio e fósforo, proteinograma, função tiroideia, exsudado uretral e cervical, radiografias de tórax, bacia, mãos, pés e outras articulações envolvidas e estudo do líquido sinovial.

**Recomendação 2:** *Para estabelecer o diagnósti-*

**Tabela IV. Diagnósticos referidos como critérios de exclusão e investigações realizadas na *baseline*, antes da inclusão como AIP (ordenadas de acordo com a frequência observada na literatura revista). Os estudos incluíram doentes exclusivamente com AIP bem como populações mistas seleccionadas que incluíam um subgrupo bem definido de doentes com AIP**

**A) Diagnósticos diferenciais referidos antes de se estabelecer o diagnóstico de AIP**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite Reumatóide</li> <li>• Osteoartrose</li> <li>• Espondiloartrites (artrite reactiva, artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondilartrite indiferenciada)</li> <li>• Artropatias microcristalinas</li> <li>• Trauma</li> <li>• Doenças do tecido conjuntivo (Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren e miosites)</li> <li>• Artrite séptica</li> <li>• Sarcoidose</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distúrbios de tecidos moles</li> <li>• Polimialgia reumática</li> <li>• Doença de Lyme</li> <li>• Vasculites</li> <li>• Artrites idiopáticas juvenis</li> <li>• Reumatismo Palindrómico</li> <li>• Fibromialgia</li> <li>• Distúrbios endocrinológicos</li> <li>• Artrite relacionada com malignidade</li> <li>• Etiologia vírica</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**B) Investigações reportadas antes do estabelecimento do diagnóstico de AIP**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• História clínica</li> <li>• Número de articulações dolorosas e tumefactas</li> <li>• Factor reumatóide</li> <li>• Proteína C reactiva</li> <li>• Exame físico</li> <li>• Radiografia de mãos e pés</li> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Anticorpos anti-nucleares (ANA)</li> <li>• Velocidade de sedimentação</li> <li>• Bioquímica (testes de função hepática, glicemia, uricemia e função renal)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipagem HLA (HLA-B27 e HLA-DR)</li> <li>• Avaliação microbiológica</li> <li>• Anticorpos anti-peptídeos citrulinados</li> <li>• Radiografias de tórax e/ou de outras articulações atingidas</li> <li>• Análise de urina tipo II</li> <li>• Testes de função tiroideia</li> <li>• C3, C4</li> <li>• Imunoglobulinas</li> <li>• Anticorpos anti-dsDNA</li> <li>• Avaliação serológica específica</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

AIP: artrite indiferenciada periférica.

*co definitivo e o prognóstico após a apresentação de uma API, deve ser realizada uma história clínica e exame físico cuidadosos e sistemáticos. A idade avançada, o sexo feminino, a rigidez matinal prolongada e intensa, um maior número de articulações dolorosas e tumefactas e a simetria do envolvimento articular são relevantes para o diagnóstico de artrite reumatóide.*

*Outros elementos da história clínica e do exame objectivo podem ser relevantes para outros diagnósticos.*

*Os elementos mais relevantes para a definição do prognóstico são a idade avançada, o sexo[1a,A], a duração dos sintomas[1b,A], a rigidez matinal [1b,A], a incapacidade funcional[1a,A], a distribuição e número de articulações afectadas[1a,A] e a presença de manifestações extra-articulares[5,D].*

Apesar dos estudos observacionais seleccionados serem de boa qualidade, houve uma grande he-

terogeneidade relativamente às características da história clínica e exame físico descritos<sup>43,44,46,53,65-91</sup>. Das características analisadas, a idade avançada<sup>48,87</sup>, o sexo feminino<sup>48</sup> e a rigidez matinal acentuada<sup>47,48</sup>, foram preditivos de um futuro diagnóstico de AR. Um maior número de articulações dolorosas<sup>48</sup> e tumefactas<sup>47,48,65</sup>, o envolvimento de pequenas articulações de mãos e pés<sup>47,87</sup>, o envolvimento simultâneo das extremidades superiores e inferiores<sup>48</sup> e o envolvimento sistémico<sup>47</sup> estiveram também associados a um maior risco de progressão para AR. Características semelhantes foram também associadas a persistência da doença<sup>85-91</sup> e ao desenvolvimento de erosões<sup>52,67,82</sup>, enquanto uma menor capacidade funcional (segundo o *Health Assessment Questionnaire* [HAQ] score aos 3 meses)<sup>71,80</sup> e a presença de manifestações extra-articulares<sup>80</sup>, a idade avançada<sup>71,80</sup>, o sexo feminino<sup>71</sup> e uma duração prolongada de sintomas<sup>71</sup> foram

unicamente preditivos de futura incapacidade.

Os peritos reconheceram a importância das variáveis anteriormente referidas, mas baseados na sua própria experiência clínica realçaram também a contribuição da área de residência do doente (contexto epidemiológico) e a presença de envolvimento axial/entésico. No entanto, a maior relevância dada a algumas das características, não exclui a necessidade da realização de uma história clínica e exame físico cuidadosos e exaustivos em todos os doentes com API.

**Recomendação 3:** *Os valores elevados da VS poderão ter valor diagnóstico na API. Os valores elevados da PCR poderão ter valor diagnóstico e prognóstico na artrite indiferenciada. Deverão ser consideradas inicialmente [2b,B] e, embora não haja dados disponíveis na literatura, devem ser repetidas na reavaliação do doente [5,D].*

A velocidade de sedimentação (VS) elevada mostrou algum valor diagnóstico para o desenvolvimento de AR<sup>78,89</sup> mas sem valor prognóstico para a persistência (cronicidade) ou dano estrutural<sup>44,49,92</sup>. A PCR surgiu como um preditor fraco para o desenvolvimento de artrite persistente, progressão radiológica e incapacidade funcional<sup>84,93</sup>. No entanto, encontrou-se alguma comprovação para a sua utilidade na predição da evolução para AR, especialmente quando os níveis de PCR são muito elevados<sup>52,92</sup>. Num estudo, a PCR não mostrou qualquer valor diagnóstico em relação às espondiloartropatias<sup>43</sup>. Para outros reagentes de fase aguda, a evidência quanto ao valor diagnóstico ou prognóstico foi escasso, negativo, ou controverso<sup>36,46,52,83,84,94,99</sup>.

Baseado na escassa informação da literatura e na experiência pessoal no que respeita aos reagentes de fase aguda, os peritos recomendaram que apenas a VS e a PCR devem ser avaliadas na *apresentação da doença* e repetidas de acordo com a evolução clínica.

**Recomendação 4:** *O factor reumatóide (FR) e anti-CCP devem ser realizados na avaliação de doentes com API [1a,A]. Numa Artrite Indiferenciada os FR IgM e anti-CCP podem prever a evolução para AR e associar-se a maior probabilidade de dano articular. No caso destes serem negativos deverá ser ponderada a sua repetição.*

A associação dos anticorpos anti-CCP e FR com um futuro diagnóstico de AR está amplamente descrita na literatura<sup>15,46-48,52,54,77,100-114</sup>. A ausência de

anti-CCP ou FR demonstrou ser menos útil em termos diagnósticos. A presença de anti-CCP ou FR<sup>79,110,113,115,119</sup> associou-se também a um aumento da probabilidade de desenvolver sinovite persistente ou alterações radiográficas<sup>77,79,88,90,120</sup>. Para os anticorpos anti-queratina (AKA) e para o factor anti-perinuclear (APF), a literatura sugere a sua utilidade no diagnóstico, podendo os AKA apresentar também algum valor prognóstico<sup>15,100-103,114,118,121</sup>. Para todos os outros marcadores, incluindo uma variedade de outros auto-anticorpos, bem como biomarcadores ósseos e de cartilagem, a evidência para o valor diagnóstico e prognóstico é escassa, negativa ou controversa<sup>61,106,122-130</sup>. Essa evidência escassa também se aplica a quaisquer outros *outcomes* encontrados na revisão da literatura<sup>63,78,80,85,98,104,120,131,132</sup>.

O valor dos anti-CCP e do FR na API foi reconhecido. Baseados na experiência clínica, os peritos recomendaram também considerar testes para auto-anticorpos adicionais, por exemplo anticorpos antinucleares, se outra doença inflamatória sistémica que não a AR for suspeita. O uso do termo generalista de anticorpos anti-CCP foi preferido, uma vez que na literatura são descritos vários testes para detectar anticorpos para os peptídeos citrulinados (como os anti-CCP1 e anti-CCP2) e testes de nova geração são também expectáveis a serem utilizados no futuro.

**Recomendação 5:** *Radiografias das articulações atingidas devem ser obtidas na avaliação inicial [5,D]. O estudo radiográfico deverá ser realizado inicialmente e como não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição, deverá ser repetido de acordo com a evolução da doença [5,D].*

De acordo com os critérios ACR/EULAR 2010<sup>2</sup>, erosões típicas nas radiografias devem estabelecer o diagnóstico de AR. Da mesma forma, a revisão sistematizada da literatura efectuada na iniciativa 3E 2009 documentou que as erosões radiográficas<sup>47,53</sup> e um *score* de Larsen grau 1 (numa população sem erosões na *avaliação inicial*<sup>124</sup>) aumentavam a probabilidade de uma API evoluir para AR estabelecida de acordo com os critérios de 1987. Comparando doença ligeira *versus* progressiva após 1 ano de seguimento, os *scores* de Sharp/van der Heijde na avaliação inicial foram significativamente maiores no grupo com doença progressiva<sup>52</sup>. No entanto, outro estudo mostrou que as erosões foram preditivas de evolução para AR na análise univariada, mas não na multivaria-

da<sup>48</sup>. Em geral, estudos de populações mistas também demonstraram a utilidade das radiografias em prever o diagnóstico de AR estabelecido de acordo com os critérios ARA 1987<sup>76,92,96,113,126,133,139</sup>. O prognóstico foi pior quando as alterações radiográficas na avaliação inicial eram mais marcadas ou graves<sup>79,95,113,120,137,140-144</sup>.

Os peritos reconheceram o valor clínico da radiografia das mãos e pés na API, e baseados na experiência clínica recomendaram também que radiografias das articulações atingidas fossem realizadas na avaliação inicial e repetidas após um ano, em caso de persistência da doença. Além disso, apesar de não votado para ser incluído nas recomendações, alguns peritos expressaram a opinião de que as radiografias das articulações sacroilíacas também deveriam ser consideradas, principalmente na suspeita de uma espondilartrite e se os FR e anti-CCP fossem negativos.

**Recomendação 6:** *A ecografia e a ressonância magnética (RMN) da mão e punho poderão ter utilidade no diagnóstico de doentes com API sem erosões radiográficas e com queixas periféricas.*

*Poderão ser considerados inicialmente [2b,B] e não há documentação quanto à periodicidade da sua repetição [5,D].*

O edema ósseo na RMN demonstrou ser um factor preditivo de evolução para AR a partir de uma API<sup>145</sup>, tal como a presença de um padrão específico de sinovite e erosões na RMN envolvendo várias articulações das mãos, mas não a primeira articulação carpometacárpica<sup>24</sup>. A ausência de sinovite na RMN diminuiu a probabilidade de desenvolver AR<sup>24</sup>. Em geral, os estudos de RMN em populações mistas (ex AR inicial + API)<sup>105,138,146-151</sup> reforçam a evidência sobre a utilidade da RMN (edema ósseo, sinovite e erosões) em predizer AR. No que respeita à ecografia, estudos realizados em duas populações mistas, mostraram que a detecção de sinovite quer por ecografia com sinal *doppler* quer na escala de cinzentos poderá ter potencial para futuros estudos na API<sup>152,153</sup>.

Os peritos reconheceram que a RMN das mãos e punhos já tinha demonstrado evidência de utilidade em predizer o desenvolvimento de AR a partir da API, no entanto o valor da ecografia na API permanece indeterminado. Reconheceram também que os dados são muito escassos para recomendar o uso por rotina de qualquer um destes métodos. Esta recomendação não põe em causa o facto de, comparando com o exame físico e as radiografias, ambos os métodos (ecografia e RMN)

poderem oferecer vantagens por apresentarem uma maior sensibilidade para detectar alterações inflamatórias e destrutivas. A presente recomendação refere-se apenas ao valor diagnóstico e prognóstico destes métodos de imagem na API.

**Recomendação 7:** *Não existe nenhum marcador genético com valor diagnóstico na API [3b,D], que possa ser recomendado por rotina.*

*O epitopo compartilhado apresenta uma associação fraca/ligeira com a persistência de sinovite e o desenvolvimento de erosões.*

Os estudos apresentaram uma grande heterogeneidade entre os marcadores genéticos testados<sup>43,44,50,54-56,69,88,131,137,154,169</sup>. O epitopo compartilhado (SE) foi o marcador mais frequentemente estudado. Oito estudos<sup>44,54,69,137,157,159,162</sup> testaram a sua utilidade diagnóstica, mostrando, no entanto, resultados pouco significativos. Apenas um estudo apresentou um *likelihood ratio* positivo para AR, mas este resultado foi obtido no estudo com menor qualidade e com uma amostra menor<sup>14</sup>. Isoladamente nenhum outro marcador genético foi informativo para um diagnóstico futuro em doentes com API. Em relação ao prognóstico, o SE foi fracamente associado com um pior prognóstico para a artrite, nomeadamente maior desenvolvimento de erosões, mortalidade e sinovite persistente. O SE está secundariamente associado aos anticorpos anti-CCP, pelo que se pode considerar redundante do ponto de vista clínico<sup>69,131,137,167,168</sup>. Outros genes não foram preditivos de erosões ou de outros *outcomes* menos estudados.

Os peritos reconheceram a falta de evidência para a utilidade de marcadores genéticos na prática clínica na avaliação dos doentes com API. Contudo, baseados na sua experiência clínica, os peritos reconheceram que o HLA-B27 pode ser útil em determinados contextos clínicos, nomeadamente quando se suspeita de espondilartrite.

**Recomendação 8:** *Não há evidência de que a biopsia sinovial seja útil na prática clínica diária, quer para o diagnóstico, quer para o prognóstico da artrite indiferenciada.*

*Não se recomenda a sua realização sistemática, mas poderá ter indicação em casos seleccionados [2b,B].*

Os estudos apresentaram uma significativa heterogeneidade clínica e na análise estatística<sup>26,27,170,171</sup>. Três características principais da membrana sinovial foram identificadas na literatura: marcação para anti-CCP, padrão imunohistoquí-

mico e padrão vascular. Contrariamente ao teste serológico para os anti-CCP, a marcação da sinovial para anti-CCP não mostrou elevada especificidade para um diagnóstico de AR<sup>171</sup>. Num estudo, a histopatologia sinovial pareceu diferenciar entre AR e não-AR<sup>170</sup>. O padrão vascular nas artrites indiferenciadas não foi, no entanto, suficientemente específico para diferenciar entre espondiloartrite e AR<sup>26,27</sup>.

O papel exacto da biopsia sinovial na API ainda não está determinado e os peritos consideraram que não poderiam recomendá-la como procedimento de rotina. No entanto, também realçaram que a biopsia sinovial pode dar importantes pistas diagnósticas, especialmente em alguns casos seleccionados (ex. monoartrite crónica/ persistente, suspeita de malignidade ou de infecção crónica, como a tuberculose).

**Recomendação 9:** *Os factores clínicos e laboratoriais preditivos de artrite periférica persistente são: duração da doença [1b,A], rigidez matinal [4,C], variação do HAQ aos 3 meses [4,C], presença de sinovite na segunda semana, envolvimento das pequenas articulações [4,C], envolvimento do joelho [4,C] e presença de FR [4,C] e anti-CCP [4,C].*

A questão sobre a cronicidade foi investigada avaliando estudos de prognóstico que usaram análises multivariadas para identificar factores preditivos independentes de persistência da doença (cronicidade). Na avaliação inicial, as seguintes variáveis foram consideradas como factores preditivos independentes para artrite persistente: duração da doença<sup>79,86,120</sup>, duração da rigidez matinal<sup>79,89,90</sup>, grau de incapacidade funcional (avaliado pelo HAQ) nos primeiros 3 meses<sup>86</sup>, falência de resposta após 2 semanas de tratamento com corticoesteróides intra-articulares<sup>86</sup>, envolvimento de pequenas articulações<sup>172</sup>, ou do joelho<sup>86</sup>, presença de FR<sup>79,89</sup>, presença e níveis de anticorpos anti-CCP<sup>79,90,172</sup>, estado funcional (HAQ)<sup>173</sup>, artrite em pelo menos 3 articulações<sup>79</sup>, envolvimento de articulações interfalângicas proximais das mãos<sup>170</sup>, de metacarpofalângicas<sup>79</sup> e presença de erosões radiográficas nas mãos ou pés<sup>79</sup>. A magnitude da associação para o mesmo factor preditivo foi variável entre os estudos, dependendo das características do doente (dependendo se a população era puramente de API ou não), do desenho do estudo e das variáveis para as quais foi feito ajuste nos modelos estatísticos.

A evidência obtida nesta revisão bibliográfica,

foi reforçada pela evidência retirada da análise das coortes utilizadas para a elaboração dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação<sup>2</sup> da AR. Nestes critérios a definição de AR definitiva é baseada na obtenção de um *score* igual ou superior a 6, na avaliação de 4 domínios: número e localização das articulações envolvidas; duração da doença; reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP.

**Recomendação 10:** *Devido à inexistência de instrumentos validados para avaliar a actividade da API [3b,C], sugere-se avaliar individualmente a actividade das manifestações presentes [5,D].*

*Não existem dados relativos à sua repetição [5,D].*

Cinco estudos avaliaram a validação de diferentes instrumentos de avaliação clínica em doentes com AIP. Os aspectos de validação de 4 questionários - WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS)<sup>174</sup>, London Handicap Scale (LHS), Disease Repercussion Profile (DRP) e o HAQ<sup>175</sup>, e 3 medidas de avaliação física - RA Disease Activity Index (RADAI)<sup>175</sup>, McGill Range of Motion Index (McROMI)<sup>177</sup> e NOAR Damage Joint Count (NOAR-DJC)<sup>178</sup>, foram parcialmente avaliados nestes estudos, mas nenhum instrumento para avaliação da actividade de doença foi validado para a utilização nas API.

Apesar de nenhum instrumento de actividade de doença ter sido validado para utilização na API, os peritos recomendaram o registo da actividade da doença.

**Recomendação 11:** *Nas API não há dados quanto ao valor diagnóstico ou preditivo das serologias virais ou bacterianas, pelo que uma recomendação específica não pode ser emitida [4,D].*

Para avaliar o valor diagnóstico e prognóstico das infecções nas artrites indiferenciadas foram seleccionados 10 estudos: 6 de diagnóstico e 4 de prognóstico, num total de 800 doentes avaliados. Na maioria dos estudos, o curso da artrite foi auto-limitado, não se tendo conseguido estabelecer um diagnóstico definitivo<sup>180-189</sup>. O parvovírus e o *Streptococcus* foram os agentes infecciosos mais frequentemente avaliados e os únicos em que se conseguiu, durante o seguimento, estabelecer um diagnóstico definitivo<sup>180,182,185,186,188-9</sup>.

Não foram encontrados estudos que avaliassem a relação das artrites indiferenciadas com fungos ou parasitas.

De realçar a grande heterogeneidade nos critérios de inclusão, quer no que respeita à definição de artrite indiferenciada, quer no tempo de evolução de doença. De referir também uma elevada heterogeneidade na medição do *outcome*, uma vez que se torna difícil a correlação do processo infeccioso com o aparecimento ou a progressão da artrite, pois a positividade da serologia não indica necessariamente causalidade, e também não está claro se a presença destes organismos está relacionada com a patogénese ou evolução destas artrites.

Por tudo isto, não podemos concluir quanto ao valor diagnóstico ou prognóstico das infecções nas artrites indiferenciadas.

**Recomendação 12:** *Não existe nenhum modelo global para prever a progressão de artrite indiferenciada para artrite diferenciada. No entanto pode ser considerado o modelo de van der Helm para progressão para AR [1a,A].*

*De notar que após a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010 de classificação da AR, a aplicação do score estabelecido nesses critérios nos domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP, se somar um valor total igual ou superior a 6 pontos permite classificar a doença como AR.*

O tratamento precoce da artrite inicial com fármacos modificadores da doença reumática (DMARDs) demonstrou um controlo precoce da doença e da sua progressão, tornando-se assim fundamental o reconhecimento deste período de «janela de oportunidade». Da revisão realizada, efectuada antes da publicação dos critérios ACR/EULAR de classificação da AR<sup>2</sup>, foram seleccionados 4 *scores*<sup>190-193</sup> desenvolvidos em diferentes clínicas de artrite inicial com vista a identificar doentes com artrite reumatóide.

Todos os *scores*<sup>190-193</sup> utilizaram dados clínicos e laboratoriais que são habitualmente colhidos numa avaliação inicial de doentes com artrite precoce. Uma característica comum aos *scores* avaliados foi a inclusão dos anticorpos anti-CCP, sendo a sua presença considerada como o factor com valor preditivo mais elevado. Os anticorpos anti-CCP mostraram ser um bom marcador preditivo para o desenvolvimento de artrite reumatóide em doentes com artrite indiferenciada em fase inicial<sup>194-195</sup>. A presença dos anti-CCP parece também estar associada com evolução para dano estrutural e erosões<sup>196-198</sup>.

Estudos em coortes de artrite inicial incluindo as artrites indiferenciadas, mostraram associação variável entre o epitopo compartilhado e a persistência da doença ou gravidade das erosões<sup>199</sup>. A inclusão deste factor foi considerada nos modelos desenvolvidos por Visser *et al.*, sem um melhor desempenho relativamente a outros *scores* que não incluíam o marcador genético.

Os achados radiológicos foram apenas incluídos no *score* de Visser<sup>190</sup> como factor preditivo para artrite persistente. Os estudos mostraram que a presença de erosões nas radiografias estava associada com um risco elevado para o desenvolvimento e persistência de AR<sup>190,194</sup>. Outras técnicas como a ecografia e a RMN mostraram uma melhor acuidade na detecção de alterações articulares precoces. A inclusão destes métodos, pode melhorar a capacidade discriminativa dos *scores*, apesar de poder aumentar os custos.

O *score* de van der Helm apresentou boa capacidade discriminativa para AR, o de Miedany uma boa capacidade discriminativa para artrite persistente e o de Visser apresentou uma boa capacidade discriminativa entre artrite autolimitada e persistente (e entre artrite persistente erosiva e não erosiva).

Os critérios ACR/EULAR de classificação da AR entretanto publicados<sup>2</sup>, apresentam capacidade discriminativa para classificação de AR um *cut-off* de 6 pontos ou superior, nos seguintes domínios: número e localização das articulações envolvidas, duração da doença, reagentes de fase aguda (VS e PCR) e presença e títulos de FR e anti-CCP.

**Recomendação 13:** *A API deve ser tratada de forma a resolver a sinovite o mais precocemente possível; a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser orientada pela persistência de sinovite [2b,B].*

*Utilizar anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, de acordo com as manifestações e agressividade da artrite. Ponderar início de DMARD consoante a evolução da doença, o mais precocemente possível [1b,A].*

Da revisão sistematizada da literatura sobre as medidas terapêuticas a serem usadas na abordagem de doentes com API, foram incluídos para revisão detalhada 4 artigos<sup>201-204</sup>.

Para os doentes que não satisfazem critérios de classificação para uma artrite diferenciada não existem algoritmos terapêuticos conhecidos<sup>202</sup>.

Sabe-se hoje que artrite indiferenciada das mãos não é uma condição benigna, 30% dos doentes necessitam de tratamento com DMARDs durante pelo menos 12 meses e que tem uma baixa taxa de remissão<sup>202</sup>. Quinn *et al.*, em 2003, mostraram que uma avaliação clínica realizada às 12 semanas constitui o melhor factor preditivo isolado para a necessidade de terapêutica futura, e em nenhum dos doentes que apresentaram resolução da sinovite às 12 semanas houve evidência de sinovite persistente que requeresse tratamento com DMARDs, realçando que a decisão terapêutica relativamente ao tratamento com DMARDs pode ser feita com algum grau de certeza às 12 semanas<sup>202</sup>.

Após a introdução de uma terapêutica com AINEs, corticoesteróide ou DMARDs, uma resolução rápida da sinovite está habitualmente associada a um excelente prognóstico<sup>201</sup>.

Num estudo que avaliou se doentes com artrite indiferenciada beneficiavam de tratamento com metotrexato (MTX), ficou demonstrado que o MTX contribuiu para um atraso da progressão radiográfica em doentes com artrite indiferenciada<sup>201</sup>.

Não foi encontrado um benefício comprovado do papel da ciprofloxacina na API e a terapêutica antibiótica não é recomendada<sup>203</sup>.

O benefício de Imunoglobulina (Ig) em casos de monoartrite indiferenciada persistente indica que a Ig pode ser uma alternativa no tratamento da artrite indiferenciada refractária à terapêutica<sup>204</sup>.

Com base na escassa informação encontrada na literatura, os peritos concordaram que a abordagem terapêutica, nomeadamente a introdução de DMARDs, deve ser iniciada o mais precocemente possível e orientada pela persistência de sinovite, e que a utilização de AINEs e corticosteróides sistémicos ou intra-articulares, deverá ser efectuada de acordo com as manifestações e gravidade da artrite.

## Discussão

A artrite indiferenciada representa potencialmente, a fase inicial de um grupo heterogéneo de patologias. Estudos prévios mostraram que 7 a 65% dos casos poderiam evoluir para uma artrite persistente, nomeadamente AR. Com a publicação dos critérios ACR/EULAR 2010, uma percentagem das API poderá agora ser classificada mais precocemente e de forma definitiva como AR e para esse grupo aplicar-se directamente as recomendações

para avaliação e mais importante ainda, de tratamento para a AR. No entanto, um subgrupo de API continuará a não cumprir esses critérios e para esses a revisão sistematizada da literatura e as recomendações apresentadas neste documento podem ser muito úteis como instrumentos que podem ser utilizados na prática clínica, para ajudar os clínicos a tomar decisões<sup>1</sup>.

Neste projecto, pretendeu-se reunir toda a evidência disponível sobre como investigar e monitorizar doentes com API. Como entretanto foram publicados os novos critérios ACR/EULAR de classificação de AR<sup>2</sup>, acrescentámos neste artigo alguns comentários relevantes provenientes dessa publicação. Pensamos que as adaptações que introduzimos neste documento o tornaram ainda mais actual tornando-o um complemento muito útil para a abordagem das artrites que continuam classificadas como API por não cumprirem critérios para doenças definidas, nomeadamente não cumprirem critérios de classificação de AR EULAR/ACR 2010.

Inicialmente foram seleccionados os tópicos mais importantes que reflectiam as questões mais frequentemente colocadas quando se investiga e monitoriza uma API na prática clínica. A discussão internacional permitiu salientar diferenças entre países e entre reumatologistas e sobretudo necessidades de respostas a questões também específicas de cada país. Assim, além das 10 questões que serviram de base para as recomendações internacionais, o grupo português considerou relevante colocar 3 questões adicionais, das quais resultaram as treze recomendações portuguesas. O grupo final de recomendações foi formulado após discussão e votações exaustivas, em diferentes reuniões. O nível final de concordância entre os membros desta iniciativa foi 6,79. (Tabela III).

As recomendações são práticas, baseadas na evidência, suportadas por uma revisão sistematizada da literatura e elaboradas por um largo painel de reumatologistas portugueses. Estas recomendações foram redigidas após apresentação das revisões sistematizadas da literatura, elaboração de propostas por grupos de trabalho e finalmente votação plenária pelo método *Delphi* dos 63 reumatologistas participantes. Outra característica que queremos destacar nesta iniciativa é a importância da revisão sistematizada da literatura efectuada por internos de Reumatologia (*bibliographic fellows*) de acordo com uma metodologia rigorosa e padronizada supervisionada por peritos inter-

nacionais em epidemiologia.

As recomendações foram na sua maioria baseadas na opinião dos peritos, uma vez que estudos aleatorizados e controlados e uma evidência em populações verdadeiramente com artrite indiferenciada foi escassa e em muitas questões ausente, expondo assim a necessidade de serem efectuados estudos nesta população. No entanto, o desenho dos futuros estudos deverá distinguir claramente entre indivíduos com doença reumática bem definida em fase inicial, indivíduos com API e indivíduos com sintomas articulares inflamatórios mas sem evidência de tumefacção articular objectivável.

As recomendações expostas são baseadas na evidência actualmente disponível e podem ser ajustadas de acordo com novos estudos e experiências futuras. Finalmente, a opinião e a experiência de um largo número de reumatologistas, que intervieram directamente e votaram a versão final das recomendações foi fundamental e determinou as diferenças que encontramos entre as recomendações elaboradas pelos diferentes países.

Estas são as primeiras recomendações nacionais para a abordagem de doentes com API baseadas na opinião de vários reumatologistas, focando aspectos relevantes da prática clínica. As recomendações elaboradas devem apoiar os médicos nas decisões clínicas e na optimização dos cuidados prestados aos doentes com API. Devem ainda facilitar a abordagem dos doentes com API sem restringir a autonomia dos médicos que as tratam. O aumento da familiaridade dos reumatologistas com a literatura disponível, juntamente com uma visão crítica das suas limitações e aspectos positivos, poderá facilitar a sua implementação na prática clínica.

Para este fim, uma disseminação eficiente e uma implementação destas recomendações são de extrema importância.

Em resumo, foram elaboradas recomendações nacionais sobre como investigar, monitorizar e tratar uma API na prática clínica, integrando a revisão sistematizada da literatura com a opinião de peritos, com o objectivo de promover a medicina baseada na evidência e melhorar a prática reumatológica e os cuidados prestados aos doentes reumáticos.

No entanto, serão necessários estudos longitudinais para documentar o impacto destas recomendações na prática clínica.

## Agradecimentos

O projecto 3E português teve o apoio científico e foi desenvolvido sob os auspícios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Agradecemos a colaboração dedicada da bibliotecária Dra. Helena Donato. Agradecemos também o apoio prestado pelo epidemiologista Prof. Dr. Nuno Lunet.

Agradecemos também a todos os reumatologistas participantes do encontro nacional que discutiram e votaram as recomendações nacionais.

A iniciativa 3E a nível internacional e local foi suportada por um *unrestricted educational grant* dos Laboratórios Abbott.

## Correspondência para

Ana Roxo Ribeiro  
Serviço de Reumatologia,  
ULSAM- Ponte de Lima  
E-mail: anaroxo79@iol.pt

## Referências

1. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, Gabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis N Am* 2005; 31:605-626.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
3. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:355-361.
4. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1086-1093.
5. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* published online August 19, 2010. Doi: 10.1136/ard.2010.130625
6. Canhão H, Santos MJ, Costa L et al. Recomendações portuguesas para a utilização do metotrexato no tratamento de doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2009;34:78-95.
7. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-1299.
8. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, et al.

- Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London (UK): Churchill Livingstone 1997.
9. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, et al. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330:1179.
  10. Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2:23.
  11. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med* 2005; 3:7.
  12. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12:481-485.
  13. Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006; 12:347-352.
  14. Savolainen E, Kaipainen-Seppanen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30:2460-2468.
  15. Berthelot JM, Maugars Y, Castagne A, et al. Antiperinuclear factors are present in polyarthritis before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:123-125.
  16. Blaauw I, Dijkmans B, Bouma P, et al. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis: how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:206-210.
  17. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1788-1799.
  18. Parker JD, Capell HA. An acute arthritis clinic-one year's experience. *Br J Rheumatol* 1986; 25:293-295.
  19. Rooney T, Murphy E, Benito M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1393-1398.
  20. Emad Y, Ragab Y, Shaarawy A, et al. Enhanced MRI in early undifferentiated oligoarthritis of the knee joints: improvements already visible after 2 months of DMARDs treatment. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1177-1182.
  21. Appel H, Mertz A, Distler A, et al. The 19 kDa protein of *Yersinia enterocolitica* O:3 is recognized on the cellular and humoral level by patients with *Yersinia* induced reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1964-1971.
  22. Inaoui R, Bertin P, Preux PM, et al. Outcome of patients with undifferentiated chronic monoarthritis: retrospective study of 46 cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71:209-213.
  23. Kaarela K, Tiitinen S, Luukkainen R. Long-term prognosis of monoarthritis. A follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:374-376.
  24. Duer A, Ostergaard M, Horslev-Petersen K, et al. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:48-51.
  25. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, et al. Chlamydia and *Borrelia* DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2679-2685.
  26. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2931-2941.
  27. Canete JD, Rodriguez JR, Salvador G, et al. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32:378-387.
  28. Pazdur J, Ploski R, Bogunia-Kubik K, et al. Can HLA-DRB1 typing have prognostic value in patients with undifferentiated chronic arthritis? *Tissue Antigens* 1998; 51:678-680.
  29. Higami K, Hakoda M, Matsuda Y, et al. Lack of association of HLA-DRB1 genotype with radiologic progression in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2241-2247.
  30. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, et al. Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum* 1998; 41:845-854.
  31. Zavala-Cerna MG, Nava A, Garcia-Castaneda E, et al. Serum IgG activity against cyclic citrullinated peptide in patients evaluated for rheumatoid factor correlates with the IgM isotype. *Rheumatol Int* 2008; 28:851-857.
  32. Braun J, Laitko S, Treharne J, et al. *Chlamydia pneumoniae*-a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:100-105.
  33. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24:1101-1105.
  34. Dryll A, Lansaman J, Cazalis P, et al. Light and electron microscopy study of capillaries in normal and inflammatory human synovial membrane. *J Clin Pathol* 1977; 30:556-562.

35. Fendler C, Laitko S, Sorensen H, et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:337-343.
36. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, et al. A distinct multi-cytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:2336-2346.
37. Jendro MC, Raum E, Schnarr S, et al. Cytokine profile in serum and synovial fluid of arthritis patients with Chlamydia trachomatis infection. *Rheumatol Int* 2005; 25:37-41.
38. Jones VE, Jacoby RK, Cowley PJ, et al. Immune complexes in early arthritis. II. Immune complex constituents are synthesized in the synovium before rheumatoid factors. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:31-40.
39. Jones V, Taylor PC, Jacoby RK, et al. Synovial synthesis of rheumatoid factors and immune complex constituents in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:235-239.
40. Shine B, Bourne JT, Begum Baig F, et al. C reactive protein and immunoglobulin G in synovial fluid and serum in joint disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:32-35.
41. Siala M, Jaulhac B, Gdoura R, et al. Analysis of bacterial DNA in synovial tissue of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis by broad-range PCR, cloning and sequencing. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R40.
42. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K, et al. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:33-38.
43. Kvien TK, Glennas A, Melby K. Prediction of diagnosis in acute and subacute oligoarthritis of unknown origin. *Br J Rheumatol* 1996; 35:359-363.
44. Morel J, Legouffe MC, Bozonat MC, et al. Outcomes in patients with incipient undifferentiated arthritis. *Joint Bone Spine* 2000; 67:49-53.
45. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EA, et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3799-3808.
46. Savolainen E, Kautiainen H, Koivula MK, et al. Change of diagnoses and outcome of patients with early inflammatory joint diseases during a mean 13-month follow-up. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:194-197.
47. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-715.
48. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56:433-440.
49. Zeidler H, Werdier D, Klauder A, et al. Undifferentiated arthritis and spondylarthropathy as a challenge for prospective follow-up. *Clin Rheumatol* 1987; 6:112-120.
50. Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:37-43.
51. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29:2278-2287.
52. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, et al. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 6:700-703.
53. van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:20-25.
54. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1117-1121.
55. Feitsma AL, Toes RE, Begovich AB, et al. Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1092-1095.
56. Wesoly J, Hu X, Thabet MM, et al. The 620W allele is the PTPN22 genetic variant conferring susceptibility to RA in a Dutch population. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:617-621.
57. Stahl HD, Seidl B, Hubner B, et al. High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono- and oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19:281-286.
58. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1424-1432.
59. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007; 56:425-432.
60. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3058-3062.
61. Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, et al. Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune

- disorders. *Arthritis Rheum* 2003; 48:944-954.
62. Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM, et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers. *Arthritis Rheum* 1998; 41:535-543.
  63. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1194-1195.
  64. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1178-1180.
  65. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996; 39:403-414.
  66. Binard A, Alassane S, Devauchelle-Pensec V, et al. Outcome of early monoarthritis: a followup study. *J Rheumatol* 2007; 34:2351-2357.
  67. Bukhari M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:389-393.
  68. Devlin J, Gough A, Huissoon A, et al. The outcome of knee synovitis in early arthritis provides guidelines for management. *Clin Rheumatol* 2000; 19:82-85.
  69. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D, et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1696-1705.
  70. Gerber LH, Furst G, Yarboro C, et al. Number of active joints, not diagnosis, is the primary determinant of function and performance in early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S65-70.
  71. Glennas A, Kvien TK, Andrup O, et al. Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study. *J Rheumatol* 2000; 27:101-108.
  72. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996; 23:1326-1331.
  73. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willett WC, et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:947-953.
  74. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willett WC, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990; 1:285-291.
  75. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry: relationship with disease activity and radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:15-22.
  76. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1482-1485.
  77. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3039-3045.
  78. Schumacher HR, Jr., Habre W, Meador R, et al. Predictive factors in early arthritis: long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:264-272.
  79. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
  80. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, et al. One year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000; 27:2360-2366.
  81. Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. Recent onset of inflammatory arthritis in different age groups. *Ann Rheum Dis* 2008; 66:331.
  82. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, et al. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1084-1088.
  83. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, et al. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J Rheumatol* 1993; 20:2005-2009.
  84. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, et al. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: a 5-year follow-up study. *Br J Rheumatol* 1991; 30:251-254.
  85. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2184-2188.
  86. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1177-1183.
  87. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ, et al. Baseline predictors of persistent arthritis, DMARD start and rheumatoid arthritis diagnosis: one year follow-up of 395 patients with very early arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:1633.
  88. Stockman A, Tait BD, Wolfe R, et al. Clinical, laboratory and genetic markers associated with erosions and remission in patients with early inflammatory

- arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2006; 26:500-509.
89. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993; 32:97-103.
  90. El Miedany Y, Youssef S, Mehanna AN, et al. Development of a scoring system for assessment of outcome of early undifferentiated inflammatory synovitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75:155-162.
  91. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, et al. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1096-1100.
  92. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol* 2004; 31:1698-1708.
  93. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ, et al. Disease characteristics and predictors of persistent arthritis after one year in a very early arthritis clinic in Norway. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:332.
  94. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, et al. Comparison of the baseline disease activity of early oligo- and polyarthritis in sequential years. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:447-452.
  95. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma I, Lems WF, et al. Serological bone markers and joint damage in early polyarthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:1491-1496.
  96. Knudsen LS, Klarlund M, Skjold H, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol* 2008; 35:1277-1287.
  97. Reneses S, Pestana L, Fernandez-Suarez A, et al. A recent onset inflammatory polyarthritis register in Spain: factors that predict remission. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:378-385.
  98. Hall ND, Blake DR, Bacon PA. Serum sulphhydryl levels in early synovitis. *J Rheumatol* 1982; 9:593-596.
  99. Alexander GJ, Blake DR, Holman RL, et al. Predictive value of paired plasma and serum viscosity in early rheumatic conditions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282:1198.
  100. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:155-165.
  101. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, et al. Antiperinuclear factor and antikeratin/antifilaggrin antibodies for differentiating early rheumatoid arthritis from polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine* 2001; 68:306-310.
  102. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-243.
  103. Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996; 35:620-624.
  104. Verstappen SMM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Predictors of poor prognosis in very early inflammatory polyarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S769.
  105. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:134-135.
  106. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Towards personalized medicine in rheumatology - A prediction rule for the development of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S917.
  107. Raza K, Breese M, 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.
  108. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:2074-2076.
  109. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2241-2247.
  110. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1731-1736.
  111. Aho K, Palosuo T, Lukka M, et al. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:113-116.
  112. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
  113. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1199-1204.
  114. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factors, anti-flaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. *Joint Bone Spine* 2001; 68:144-153.
  115. Hitchon CA, Wong K, El-Gabalawy HS. Measurement of baseline serum matrix metalloproteinase levels adds minimal prognostic value over routine clinical parameters in the prediction of radiographic

- erosions in early inflammatory arthritis *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:S754.
116. Fèvre C, Brazier M, Daragon A, et al. Can we predict structural damage progression at 2 years in very early arthritis? Value of bone and cartilage markers in the conservatively treated community-based inception VERA cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:324.
  117. Bukhari M, Thomson W, Naseem H, et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2929-2935.
  118. Kurki P, von Essen R, Kaarela K, et al. Antibody to stratum corneum (antikeratin antibody) and antiperinuclear factor: markers for progressive rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:346-349.
  119. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, et al. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:673-678.
  120. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R592-603.
  121. Vittecoq O, Incauragarat B, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135:173-180.
  122. Jouen F, Vittecoq O, Leguillou F, et al. Diagnostic and prognostic values of anti glucose-6-phosphate isomerase antibodies in community-recruited patients with very early arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:606-611.
  123. Vittecoq O, Salle V, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies to the 27 C-terminal amino acids of calpastatin are detected in a restricted set of connective tissue diseases and may be useful for diagnosis of rheumatoid arthritis in community cases of very early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1126-1134.
  124. Goldbach-Mansky R, Lee JM, Hoxworth JM, et al. Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. *Arthritis Res* 2000; 2:145-153.
  125. Goldbach-Mansky R, Suson S, Wesley R, et al. Raised granzyme B levels are associated with erosions in patients with early rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:715-721.
  126. Cunnane G, Fitzgerald O, Beeton C, et al. Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2263-2274.
  127. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1627-1633.
  128. Boire G, Abrahamowicz M, King LE, et al. Association between serum biomarkers of cartilage turnover and radiographic and symptomatic progression in an early polyarticular inflammatory arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:322.
  129. Patel S, Farragher T, Berry J, et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2143-2149.
  130. Berthelot JM, Saraux A, Audrain M, et al. Poor predictive value of antinucleosome and antineutrophil cytoplasmic antibodies in a 270 inception cohort of patients with early naked arthritis of less than one year's duration. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:760-761.
  131. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:359-369.
  132. Ortiz AM, González-Álvaro I, García-Vicuña R, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and high IL-15 serum levels predict better than rheumatoid factor the requirement of intensive treatment in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:593.
  133. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2603-2607.
  134. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:66-70.
  135. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-2491.
  136. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Jousse S, et al. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:1511-1515.
  137. Gough A, Faint J, Salmon M, et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1166-1170.
  138. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:521-528.
  139. Daragon A, Krzanowska K, Vittecoq O, et al. Prospective X-ray densitometry and ultrasonography study of the hand bones of patients with rheumatoid

- arthritis of recent onset. *Joint Bone Spine* 2001; 68:34-42.
140. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1691-1695.
  141. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002; 46:906-912.
  142. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:46-53.
  143. Isomaki H, Martio J, Sarna S, et al. Predicting the outcome of rheumatoid arthritis. A Soviet-Finnish co-operative study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13:33-38.
  144. Isomaki HA. An epidemiologically based follow-up study of recent arthritis. Incidence, outcome and classification. *Clin Rheumatol* 1987; 6:53-59.
  145. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:338.
  146. Mori G, Tokunaga D, Takahashi KA, et al. Maximum intensity projection as a tool to diagnose early rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2008; 18:247-251.
  147. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:101-109.
  148. Solau-Gervais E, Legrand J-L, Cortet B, et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anticyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33:1760-1765.
  149. Boutry N, Hachulla E, Flipo R-M, et al. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. *Radiology* 2005; 236:593-600.
  150. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216:569-575.
  151. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, et al. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996; 198:185-192.
  152. Freeston J, Wakefield R, Conaghan P, et al. Ultrasound at Presentation Predicts Clinical Outcome in Very Early Inflammatory Patients Arthritis Rheum 2007; 56.
  153. Scire C, Montecucco C, Epis O, et al. Residual Disease Activity Assessment by Musculoskeletal Ultrasounds in Early Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:S408.
  154. Barton A, Bowes J, Eyre S, et al. Investigation of polymorphisms in the PADI4 gene in determining severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1311-1315.
  155. Dubost JJ, Demarquilly F, Soubrier M, et al. HLA and self-limiting, unclassified rheumatism. A role for HLA-B35? *J Rheumatol* 1999; 26:2400-2403.
  156. Saudan-Kister A, Gabay C, Tiercy JM, et al. Adult seronegative arthritis with antinuclear antibodies: a distinct group of patients with a different immunogenetic pattern from seropositive rheumatoid arthritis and a good outcome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63:313-320.
  157. Goeb V, Dieude P, Daveau R, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR1 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1208-1212.
  158. Thomson W, Harrison B, Ollier B, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:757-762.
  159. Vos K, van der Horst-Bruinsma IE, Hazes JM, et al. Evidence for a protective role of the human leukocyte antigen class II region in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:133-139.
  160. Willis G, Scott DG, Jennings BA, et al. HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:176-179.
  161. Barton A, Lamb R, Symmons D, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene polymorphism is associated with susceptibility to but not severity of inflammatory polyarthritis. *Genes Immun* 2003; 4:487-491.
  162. Jacobsen S, Madsen HO, Klarlund M, et al. The influence of mannose binding lectin polymorphisms on disease outcome in early polyarthritis. TIRA Group. *J Rheumatol* 2001; 28:935-942.
  163. Nasrallah NS, Masi AT, Chandler RW, et al. HLA-B27 antigen and rheumatoid factor negative (seronegative) peripheral arthritis. Studies in younger patients with early-diagnosed arthritis. *Am J Med* 1977; 63:379-386.
  164. Naseem H, Thomson W, Silman A, et al. The PTPN22\*C1858T functional polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory polyarthritis but neither this nor other variants spanning the gene is associated with disease outcome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:251-255.
  165. Barton A, Platt H, Salway F, et al. Polymorphisms in

- the tumour necrosis factor gene are not associated with severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:280-284.
166. Barton A, Platt H, Salway F, et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin (MBL) gene are not associated with radiographic erosions in rheumatoid or inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:442-447.
  167. Emery P, Salmon M, Bradley H, et al. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992; 305:1387-1389.
  168. Harrison B, Thomson W, Symmons D, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2174-2183.
  169. John S, Smith S, Morrison JF, et al. Genetic variation in CCR5 does not predict clinical outcome in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3615-3616.
  170. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, et al. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:1074-1080.
  171. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3485-3494.
  172. Mjaavatten MD, Haugen AJ, Helgetveit K, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide level is a stronger predictor than low level for persistent joint swelling in patients presenting with arthritis of <=16 weeks duration. *Arthritis Rheum* 2008; 58:S770.
  173. Mjaavatten MD, Nygaard H, Helgetveit K, et al. Clinical characteristics of patients presenting with oligoarthritis in a very early arthritis clinic in Norway: predictors of persistent arthritis at six month follow-up. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1638.
  174. Baron M, Schieir O, Hudson M, et al. The clinimetric properties of the World Health Organization Disability Assessment Schedule II in early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:382-390.
  175. Harwood RH, Carr AJ, Thompson PW, et al. Handicap in inflammatory arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:891-897.
  176. Bykerk VP, Mironyuk L, Chen H, et al. Validity of the RADA1 in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:344.
  177. Baron M, Steele R. Development of the McGill Range of Motion Index. *Clin Orthop* 2007; 456:42-50.
  178. Bunn DK, Shepstone L, Galpin LM, et al. The NOAR Damaged Joint Count (NOAR-DJC): a clinical measure for assessing articular damage in patients with early inflammatory polyarthritis including rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1519-1525.
  179. Visser H, Speyer B, Ozcan F, et al. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis : a prospective cohort study. *Rheumatology* 2000; 39:1351-1356.
  180. van der Heijden I, Res P, Wilbrink B, et al. Yersinia enterocolitica: A cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:831-837.
  181. Schmid S, Bossart W, Michel B, Bruhlmann P. Outcome of patients with arthritis and parvovirus B19 DNA in synovial membranes. *Rheumatol Int* 2007; 27:747-751.
  182. Rodrigues-Moreno J, Rituerto AC, Filter J, Fernández de Vega FA, Contreras M, Luzón MA. Diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme en pacientes com artritis indiferenciada. *Problemas diagnósticos. Med Clin* 1992; 99:732-734.
  183. Gérard H, Wang Z, Wang GF, et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1689-1697.
  184. Harrison B, Siman A, Barret E, Symmons D. Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:375-377.
  185. Stahl HD, Seidl B, Hubner B, et al. High incidence of Parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono and oligoarthritis. *Clinical Rheumatology* 2000; 19:281-286.
  186. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. Mycoplasma fermentans in Rheumatoid Arthritis and other inflammatory arthritides. *J Rheumatol* 2000; 27:2747-2753.
  187. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al. Human Parvovirus Arthropathy. *Lancet* 1985; 23:419-421.
  188. Reolid EC, Rituerto AC, Moreno JR, et al. Sero-prevalencia de la infección por parvovirus B19 en pacientes afectos de la poliartritis aguda. *Rev Clin Esp* 1996; 196:828-830.
  189. Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose Rheumatoid Arthritis early. A prediction model for Persistent (Erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
  190. Van der Helm-van Mil AHM, Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. A Prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. How to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56:433-440.
  191. Van der Helm-van Mil AHM, Detert J, Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset Undifferentiated Arthritis; Moving toward Individualized Treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2241-2247.
  192. El Miedany Y, Youssef Mehanna AN, El Gaafary M. Development of a scoring system for assessment undifferentiated inflammatory synovitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 155-162.
  193. Van Gaalken FA, Linn-Rasker SP, Venrooij WJ, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with

- undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-715.
194. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1627-1633.
  195. Vencovsky J, Macháček S, Sedová L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:427-430.
  196. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, et al. Very recent onset arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:342-349.
  197. Sanmartu R, Gómez-Centeno E, Ercilla G, et al. Prognostic Factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1111-1118.
  198. van der Helm, van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FG, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R949-958.
  199. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, ElGabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis N Am* 2005; 31:605-626.
  200. Flechter RH, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology, The Essentials*, 4th Edition, USA 2005, 40-42.
  201. van Dongen H, van Aken J, Lard L, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56:1424-1432.
  202. Quinn M, Green M, Marzo-Ortega H, et al. Prognostic Factors in a Large Cohort of Patients With Early Undifferentiated Inflammatory Arthritis After Application of a Structured Management Protocol. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:3039-3045.
  203. Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1386-1396.
  204. Stahl HD, Pfeiffer R, Emmrich F. Intravenous treatment with immunoglobulins may improve chronic undifferentiated mono and oligoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000; 18:515-517.

## 2º Simpósio SPR – Artrite e Osso

Aveiro, Portugal  
31 Março a 2 Abril 2011

## International Course on Pain Medicine - ICPM 2011

Porto, Portugal  
31 Março a 3 Abril 2011

## FIBRODISPLASIA ÓSSEA E SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT: DESCRIÇÃO DE UM CASO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM DOENÇA ÓSSEA DE PAGET

I. Silva\*, M. Mateus\*, J. C. Branco\*\*

### Resumo

A fibrodisplasia óssea ou doença de Jaffe Lischtenstein é uma alteração genética e não hereditária do desenvolvimento ósseo, caracterizada por dor óssea, deformação e fratura, maioritariamente diagnosticada nos jovens. A frequência é igual em ambos os sexos. Mutações do gene codificador da  $G\alpha$ , o complexo GNAS, origina defeitos da diferenciação osteoblástica e reabsorção óssea. A doença pode apresentar-se na forma monostótica ou poliostótica ou estar associada a manchas cutâneas café-au-lait e puberdade precoce (síndrome McCune-Albright). O osso normal e a medula óssea são substituídos por tecido fibro-ósseo benigno intramedular, envolvendo qualquer parte do esqueleto. O atingimento vertebral é raro. As alterações radiológicas e patológicas podem ser diagnósticas. Os bifosfonatos e suplementos de cálcio, vitamina D e fósforo são utilizados no tratamento da fibrodisplasia óssea. O osteosarcoma é uma complicação rara, mas seriamente maligna.

Descrevemos o caso de uma mulher de 68 anos com antecedentes de hipofisectomia, com queixas progressivas de lombalgias mecânicas, sem envolvimento sistémico ou neurológico. A cintigrafia óssea, as radiografias e a TAC revelaram fibrodisplasia óssea poliostótica, com envolvimento vertebral e mandibular.

Neste trabalho comparamos a fibrodisplasia óssea com a doença óssea de Paget.

**Palavras-chave:** Fibrodisplasia Óssea; Síndrome McCune-Albright; Bifosfonatos; Osteosarcoma; Doença Óssea de Paget.

### Abstract

Fibrous dysplasia of bone or Jaffe Lischtenstein's disease is a genetic, non-inheritable disease of bone development, characterized by bone pain, deformities and fracture, mainly observed in young adults. The frequency is equal between sexes. Mutations in the gene coding the  $G\alpha$ , GNAS complex, results in osteoblastic differentiation defects, and bone resorption. The disease can have a monostotic or polyostotic form, or be associated with café-au-lait skin spots and precocious puberty (McCune-Albright syndrome). The normal bone and bone marrow is replaced with abnormal benign intramedullary fibro-osseous tissue, and can involve any bone in the body. The vertebral involvement is rare. Radiological and pathological findings can be diagnostic. Biphosphonates and calcium, vitamin D and phosphorus supplements have been used in fibrous dysplasia treatment. Osteosarcoma is a rare, but serious malignant complication.

We report the case of a 68 year old woman with a history of hypophysectomy, with a progressive low back pain, without systemic or neurological symptoms. The bone scan, the radiographs and the computed tomography findings revealed polyostotic fibrous dysplasia, with vertebral and mandibular involvement.

In this paper we compared fibrous dysplasia of bone with Paget bone disease.

**Keywords:** Fibrous Dysplasia of Bone; McCune-Albright Syndrome; Biphosphonates; Osteosarcoma; Paget Bone Disease.

### Introdução

A fibrodisplasia óssea (FDO) é uma doença óssea rara, genética, não-hereditária, que pode manifestar-se quer na criança quer no adulto, por dor ós-

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

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

sea, fracturas, deformação do esqueleto ou alterações neurológicas<sup>1,2</sup>. O quadro clínico é variado mas a doença é frequentemente assintomática. Existem 3 formas de FDO: monostótica, polioestótica simples ou associada a alterações endócrinas<sup>3</sup>. Histologicamente são semelhantes, e a imagem na tomografia computadorizada revela um padrão em vidro despolido<sup>4</sup>. As lesões ósseas são benignas, de características focais medulares e fibro-ósseas, atingindo com frequência os ossos longos, costelas e ossos crânio-faciais. O envolvimento dos corpos vertebrais não é comum, seja nas formas monostóticas ou polioestóticas<sup>5</sup>.

Na síndrome de McCune-Albright (SMA), a FDO polioestótica surge associada com manchas cutâneas *café-au-lait* e alterações endocrinológicas múltiplas hiperfuncionantes. A síndrome de Mazabraud é caracterizada por mixomas intramusculares mais frequentes na doença polioestótica<sup>1,2</sup>.

A idade da primeira manifestação da doença, a rapidez de evolução, a extensão do envolvimento do esqueleto e incapacidade são imprevisíveis. A FDO tem diagnóstico diferencial com múltiplas patologias, entre elas, pela sua apresentação e localização, a doença óssea de Paget (DPO)<sup>5</sup>.

A raridade do diagnóstico tardio de FDO polioestótica, de evolução benigna numa doente com alterações endócrinas, sugeriu-nos a apresentação do referido caso clínico, contextualizando com a literatura.

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 68 anos, com história de dorsolombalgias de ritmo mecânico, com 1 ano de evolução, de intensidade crescente e episódicas. Negava dor irradiada aos membros inferiores, relação com as manobras de Valsalva, sintomas neurológicos, queixas sistémicas ou inflamatórias associadas, sintomatologia articular periférica ou incapacidade para a marcha. Não existia história de traumatismo, medicação com anticonvulsivantes ou consumo de produtos não pasteurizados. Referia o consumo frequente de vegetais, frutas e laticínios, sem hábitos etílicos, tabágicos ou cafeínicos.

Dos antecedentes pessoais salientava-se hipopituitarismo após hipofisectomia por acromegália há 10 anos, seguida em consulta de Endocrinologia e medicada; osteoporose trabecular com T-score (L1-L2) de -2.5; valvulopatia mitral associa-

da a insuficiência cardíaca grau II de NYHA e arritmia. A menarca ocorreu aos 12 anos e a menopausa aos 50 anos, após histerectomia e ooforectomia por mioma, com uma gestação de termo, sem história de abortos. Medicada em ambulatório com levotiroxina, prednisolona 5mg/dia, calcio e vitamina D, alendronato 70mg e varfarina.

O exame objectivo geral e reumatológico foram normais. A avaliação analítica não mostrou alterações da fosfatase alcalina, metabolismo fosfo-cálcio sérico e urinário, doseamentos hormonais do eixo hipotálamo-hipófise ou da velocidade de sedimentação. A PCR era de 1,07 mg/dL (VR<0,5 mg/dL) e hidroxiprolina urinária era ligeiramente superior ao limite normal.

As radiografias do esqueleto axial mostraram fractura de D8 e D9 em cunha e a radiografia da bacia revelou fractura dos 2 ramos púbicos esquerdos. Na cintigrafia óssea verificou-se hiperfixação na metade direita da mandíbula e fixação moderada em D5, D7, pólo superior anca direita e IF do primeiro dedo da mão bilateral.

Foi investigada a lesão da mandíbula, por provável doença óssea de Paget. A radiografia da face mostrou elevação da metade direita da mandíbula (Figura 1) e a TAC revelou elevada dimensão e densidade do ramo horizontal da mandíbula, estreitamento medular em padrão de vidro despolido sem disrupção cortical, compatível com displasia fibrosa (Figuras 2a e 2b).

Mediante a hipótese diagnóstica de fibrodisplasia óssea, as queixas de raquialgias motivaram a realização de TAC da bacia e TAC dorsal que revelaram respectivamente coxartrose bilateral e colapso em cunha de D8 e D9, com corpo vertebral de D9 francamente esclerosado sugerindo displasia fibrosa (Figura 3).

Manteve terapêutica com paracetamol, tramadol, bisfosfonato, cálcio e vitamina D, com melhoria progressiva das queixas algicas e sem novas fracturas. A biópsia óssea foi dispensada por melhoria clínica e pelos riscos de factura associados. Colocou-se o diagnóstico de fibrodisplasia óssea polioestótica e, segundo alguns autores, síndrome de McCune-Allbrigh (acromegália e fibrodisplasia polioestótica).

## Discussão

A FDO, enquanto doença rara tem uma prevalência desconhecida<sup>6</sup>. A forma monostótica ronda os



**Figura 1.** Radiografia da face que mostra elevação da metade direita da mandíbula

60% e a poliostótica os 40%, nos quais <5% correspondem ao SMA com puberdade precoce e 1-2% ao SMA com outra alteração endócrina. Na FDO a relação entre o sexo F:M é de 1, embora a SMA apresente maior predileção pelo sexo feminino<sup>1-3</sup>.

Em termos fisiopatológicos pensa-se que esta patologia tem uma base genética, devido a uma mutação missense pós-zigótica, no gene *GNAS1*, codificando a sub-unidade  $\alpha$  da proteína G,  $G_{\alpha}$ . Foram descritas duas mutações dominantes. A ní-

vel molecular, o aumento de cAMP diminui os fatores de transcrição osteoblásticos AP-1 e Runx2, contribuindo para as alterações na proliferação e diferenciação dos osteoblastos no tecido ósseo, formando células fusiformes *fibroblasto-like*. Estas células produzem IL-6, com activação dos osteoclastos e reabsorção de tecido ósseo e fibroso. As alterações celulares manifestam-se em todos os órgãos/tecidos cujos crescimento e função dependem do cAMP como segundo mensageiro (melanócitos, miócitos, hipófise, tireóide, etc). A activação das mutações referidas estão implicadas na génese dos tumores hipofisários secretores de hormona de crescimento (Gh) e adenomas e carcinomas da tireóide<sup>1,2</sup>. Recentemente, estudos sobre a expressão da periostina e do seu receptor  $\alpha v \beta 3$  (CD51/61) no osso normal e na FDO mostraram que a periostina era expressa na matriz extracelular durante a ossificação intramembranosa e no componente fibroso da FDO. A periostina poderá ser candidata a um marcador de ossificação intramembranosa, uma vez que a via do cAMP/c-Fos pode representar uma via de supregulação da periostina na FDO, alterando a génese dos fibroblastos<sup>8</sup>.

A hiperexpressão de p53 na FDO também pode reforçar a hipótese da FDO ser uma doença neoplásica. Neste momento a Organização Mundial



**Figura 2.** Tomografia computadorizada da mandíbula que mostra alteração compatível com fibrodisplasia óssea (elevada dimensão e densidade do ramo horizontal direito da mandíbula, estreitamento medular em padrão de vidro despolido sem disrupção cortical) (A) corte sagital; (B) corte transversal

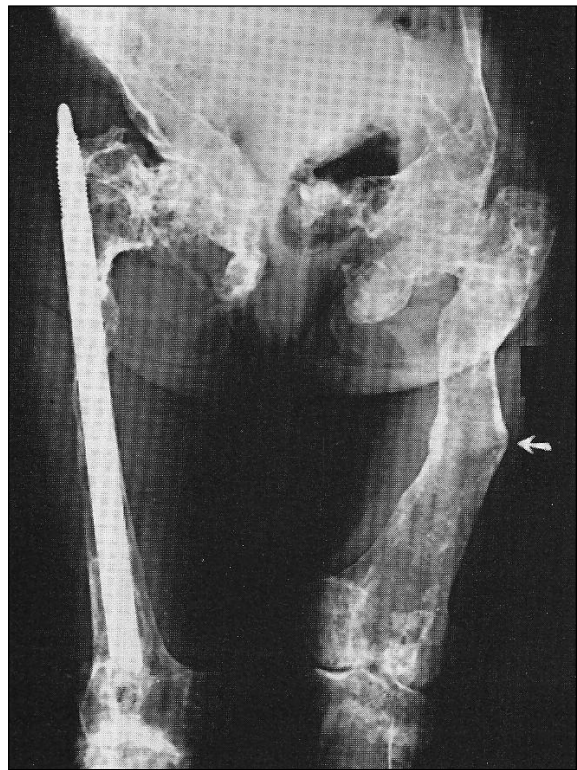


**Figura 3.** Tomografia computadorizada da coluna dorsal que mostra deformação em cunha de D8 e D9

de Saúde considera a FDO um tumor de natureza neoplásica indefinida, constituindo cerca de 2,5% de todas as neoplasias ósseas e 7% das neoplasias ósseas benignas<sup>9</sup>.

Neste contexto, descreve-se o caso de uma doente de 68 anos, com antecedentes de acromegália com hipofisectomia terapêutica e osteoporose fracturária, avaliada por queixas de dorsolombalgias mecânicas com 1 ano de evolução. Foi identificada na cintigrafia óssea uma lesão de hiperfixação na mandíbula direita, comprovada na TAC como lesão em vidro despolido sugestiva de FDO. A TAC da coluna dorsal identificou fracturas em D8 e D9, com alterações escleróticas sugestivas de FDO no corpo vertebral de D9, sem aparente envolvimento de partes moles. Foi excluída compressão nervosa e alterações sugestivas de leontiasse óssea. Analiticamente salientava-se ligeiro aumento da hidroxiprolina urinária.

A doença é habitualmente assintomática e diagnosticada no exame radiológico de rotina<sup>10-12</sup>. As principais características clínicas são dor óssea (pseudoinflamatória, em repouso), deformação com frequente envolvimento craniofacial e fractura de fragilidade<sup>1-3</sup>. A doença polioestótica manifesta-se na infância e de forma mais grave, unilateral ou assimétrica atingindo um membro, embora também possa ser bilateral<sup>13,14</sup>. Atinge por ordem decrescente o crânio e os ossos da face (50%), a pélvis, a coluna vertebral e os ombros<sup>15</sup>. A doença monostótica é diagnosticada mais tardiamente (entre os 20-50 anos) por dor ou fractura óssea. Os locais de frequência por ordem decrescente são as costelas, o fémur, a tíbia, o úmero e o crânio (10%). A mão e o pé raramente estão envolvidos<sup>1,2</sup>. Neste caso, estamos perante um caso raro de uma forma polioestótica com uma evolução lenta e silenciosa, e com diagnóstico tardio e ocasional. Na FDO monostótica o diagnóstico torna-se mais difícil na ausência de biópsia óssea e de estudo histológico<sup>16</sup>.



**Figura 4.** Fibrodisplasia óssea. Envolvimento polioestótico numa mulher com síndrome de McCune-Albright e história de múltiplas fracturas. Note-se a distorção pélvica e deformação femoral proximal em varo chamada «cajado de pastor» (Resnick Donald, Alazraki Naomi, André Michael, et al; Bone and Joint Imaging; 2nd edition; Saunders, 1996; 1208)

A doente não apresentava fenótipo deformativo, embora na FDO possa ocorrer deformação da cavidade ocular com exoftalmos, estenose do canal auditivo externo, proeminência occipital externa, assimetria e edema facial, hipermentose, hipertelorismo, deficiente desenvolvimento dentário e a leontiasse óssea. A doença craniofacial é mais precoce e tem características diferentes face à axial ou apendicular<sup>17,18</sup>.

A fractura patológica é uma forma frequente de diagnóstico inaugural de FDO, que pode ter sido o que se verificou nesta doente: a dorsalgia podia ser em parte causada pela fractura de D9.

A SMA é a forma mais grave de FDO, definida pela tríade: puberdade precoce, FDO polioestótica e manchas de hiperpigmentação castanha (*café-au-lait*), distintas da Neurofibromatose. As alterações endócrinas podem ser variadas e relacionam-se com as mutações de activação da Gs $\alpha$ . No

**Tabela I. Diagnóstico diferencial entre fibrodisplasia óssea e doença óssea de Paget.**

|                            | <b>Doença Óssea de Paget</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Fibrodisplasia Ossea</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Apresentação</b>        | Monostótica (tíbia, peróneo, ilíaco, fêmur, crâneo)<br>Poliostótica (pélvis, coluna vertebral e crâneo)<br>Mãos e pés: raro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Monostótica (costelas, fêmur, tíbia, úmero, crâneo)<br>Poliostótica (crâneo, face, pélvis, coluna vertebral)<br>Poliostótica+alterações endócrinas<br>Mãos e pés: raro                                                                                                                                             |
| <b>Epidemiologia</b>       | >40 anos ; Sexo F:M de 1<br>Prevalência desconhecida (dça assintomática frequente)<br>Frequência: Monostótica de 15%; Poliostótica de 85%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monostótica (60%): 20-30 anos.<br>Poliostótica (40%): até 10 anos<br>Sexo F:M de 1<br>Prevalência desconhecida (doença assintomática frequente)                                                                                                                                                                    |
| <b>Etiologia</b>           | Infecção viral vs predisposição genética<br>Envolvimento familiar (locus no # 18q) de 10%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mutação missense, pós-zigótica, gene GNAI e ativação Gs±.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Clínica</b>             | Fase osteolítica; osteoclástica/osteoblástica; esclerótica.<br>Dor+fractura+deformação óssea<br>Leontiasse óssea e patologia ORL<br>Raquialgia com compressão neurológica<br>Síndrome de roubo vascular<br>Hiperparatiroidismo                                                                                                                                                                                                              | Frequentemente assintomática.<br>Dor+fractura+deformação óssea<br>Forma poliostótica mais precoce e mais grave<br>Deformação em convexidade dos ossos longos<br>Leontiasse óssea e patologia ORL<br>Raquialgia com compressão neurológica<br>Síndrome McCune-Albright<br>Raquitismo hipofosfatêmico e osteomalácia |
| <b>Avaliação analítica</b> | Elevação de FA, osteocalcina, e hidroxiprolina, piridolina e deoxipiridolina urinárias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Elevação FA e osteocalcina, e hidroxiprolina, piridolina e deoxipiridolina urinárias.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Imagiologia</b>         | RX: osteolítico/osteoblástico/misto.<br>Desdiferenciação corticotrabeular (porosidade cortical e espessamento trabecular); osteoporose circunscrita do crâneo; “sinal da borda” na pélvis.<br>Cintigrafia: hiperfixação óssea acentuada (indistinguível de processo maligno).<br>RMN: Paget lítico com sinal de T1 preservado (medula gorda) indica reabsorção e exclui infiltração. Na Paget esclerótica: exclui doença dos tecidos moles. | RX: pagético/esclerótico/quístico. Expansão trabecular; cortical fina.<br>Cintigrafia óssea: hiperfixação óssea moderada.<br>TC: padrão em vidro despolido.<br>RMN: sinal heterogêneo; diagnóstico de osteosarcoma central de baixo-grau.                                                                          |
| <b>Histologia</b>          | Osteoclastos gigantes multinucleados; matriz óssea desorganizada, padrão em mosaico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Fibroblastos-like fusiformes formam cilindros paralelos numa matriz óssea.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tratamento</b>          | Calcitonina, bifosfonatos, cálcio, vitaminaD.<br>Cirurgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bifosfonatos, cálcio, vitamina D, suplementos de fosfato, analgesia.<br>Cirurgia                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Complicações</b>        | Deformação óssea; fractura de insuficiência cortical (fêmur, tíbia); osteólise rápida; alterações neurológicas; transformação maligna (0,2% em osteosarcoma); Insuficiência cardíaca de alto débito; surdez mista.                                                                                                                                                                                                                          | Deformação óssea e fractura óssea; alterações neurológicas; surdez mista, transformação maligna (0,5-4% em osteosarcoma).                                                                                                                                                                                          |
| <b>Prognóstico</b>         | Degeneração sarcomatosa mais frequente na doença poliostótica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Na doença grave, incapacidade aos 7 anos de idade.<br>Na monostótica bom prognóstico.                                                                                                                                                                                                                              |

Legenda: ORL – otorrinolaringologia; RX – radiografia; TC – tomografia computadorizada; RMN – ressonância magnética; FA – fosfatase alcalina

adulto são mais frequentes a acromegalia e o hipertiroidismo<sup>1,2</sup>. Tal como na Síndrome de McCune-Albright (SMA) associada à FDO polioestótica, a doente apresenta antecedentes de acromegalia por adenoma da hipófise, com hipofisectomia há cerca de 10 anos, sem anteriores queixas do sistema esquelético. Neste caso poderíamos estar perante uma forma de SMA de evolução lenta na ausência de pigmentação cutânea café-au-lait, em que as manifestações endócrinas precederam as esqueléticas. Ou então, o adenoma da hipófise é independente da FDO. Ainda segundo a fisiopatologia da FDO, a activação da sub-unidade  $G\alpha$  pode ter tido repercussões noutros órgãos cujo metabolismo celular depende do cAMP, justificando a patologia cardíaca da insuficiência cardíaca e arritmia.

Na FDO é frequente o aumento da fosfatase alcalina (FA) e da hidroxiprolinúria (HOP), hipofosfatémia com hiperfosfatúria, diminuição da 1,25hidroxivitaminaD<sub>3</sub> e alterações endócrinas de acordo com o órgão afectado. Neste caso não foram verificadas alterações analíticas diagnósticas.

A radiografia e a Tomografia Computorizada (TC) permitem fazer o diagnóstico sem recorrer aos riscos da biópsia óssea<sup>19-22</sup>. Esta doente não é um caso frequente, uma vez que a maioria dos casos de FDO publicados referem início dos sintomas em idade jovem, especialmente a forma polioestótica. No entanto a apresentação craniofacial insidiosa é frequente no sexo feminino, assim como o atingimento da mandíbula<sup>23</sup>. As lesões na coluna vertebral são ocasionais, especialmente na forma monostótica, embora possam surgir associadas às lesões craniofaciais nas formas polioestóticas<sup>15,20</sup>.

Distinguem-se na bibliografia 3 padrões radiológicos<sup>1,2</sup>: pagético (56%) onde existe uma mistura de áreas hipertransparentes e densas de fibrose; esclerótico (23%) com um macisso homogéneo denso; e quístico (21%) que apresenta zonas hipertransparentes esféricas ou ovóides rodeadas por um halo denso. Neste caso não se verifica a imagem típica em «cajado de pastor» (Figura 4)<sup>5</sup>, que atinge o fémur ou a tíbia, e em menor frequência o antebraço e o úmero.

Nas 3 formas de FDO o osso normal é substituído por células mesenquimatosas fibroblasto-like em forma de fuso. Existem 3 padrões histológicos: escrita chinesa e esclerótico/pagético para o esqueleto axial e apendicular; e esclerótico/hipercelular para o esqueleto craniofacial<sup>1,2</sup>. Neste caso não se realizou biópsia por melhoria clínica e pelos riscos de fractura associados.

O tratamento médico da FDO é sintomático<sup>1,2,16</sup>. Utilizam-se analgésicos (paracetamol, AINES, opióides fracos na dor ligeira ou moderada e opióides fortes na dor grave); bisfosfonatos<sup>24</sup>; cálcio, vitamina D, suplementos de fosfato e terapêutica hormonal dirigida no SMA<sup>1,2</sup>.

Na patologia craniofacial as indicações cirúrgicas são a estenose do canal auditivo externo com colesteatoma, diplopia, proptose e incapacidade funcional do maxilar, enquanto nas endocrinopatias hiperfuncionantes faz-se a ressecção cirúrgica da respectiva glândula, quando o tratamento médico não resolve<sup>17-19</sup>.

A doente mantém terapêutica com bisfosfonatos, cálcio e vitaminaD, sem agravamento clínico ou critérios que justifiquem intervenção cirúrgica.

O prognóstico da doença monostótica é bom a longo prazo. A doença polioestótica, dependendo da gravidade, também apresenta bom prognóstico. A SMA está associada a pior evolução<sup>1,2,16</sup>.

Para estabelecer o prognóstico é importante mapear as lesões na cintigrafia óssea e dosear os marcadores de remodelação óssea<sup>2</sup>. Os marcadores séricos são mais sensíveis e precisos que os urinários. Aconselha-se a realização de TAC aos 3 meses, aos 6 meses e depois anualmente, para monitorizar o crescimento das lesões e o rastreio de transformação maligna e radiografias anuais<sup>1,2</sup>.

Perante este caso clínico de FDO polioestótica de evolução benigna e com resolução da disfunção endócrina, prevê-se um bom prognóstico.

A FDO faz frequentemente diagnóstico diferencial com a doença óssea de Paget (DOP)<sup>25</sup>, como apresentado na Tabela I.

#### Correspondência para

Inês Maria Crispim Gomes da Silva  
Hospital Egas Moniz  
Rua da Junqueira, 126, Lisboa  
E-mail: inescrispin@hotmail.com

#### Referências

1. Chapurlat Roland D, Orcel Philippe; Fibrous Dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome; Best Practice and Research Clinical Rheumatology; 2008; vol 22; nro1; 55-69.
2. Chapurlat Roland D, Meunier Pierre J; Fibrous Dysplasia of bone; Baillière's Best Practice and Research Clinical Rheumatology; 2000; vol 14; nro2; 385-398.
3. Pervin K Iseri, Husnu Efendi, Ali Demirci, Sezer Kom-suoglu. Fibrous Dysplasia of the cranial bones: a case report and review of the literature. Yale Journal of Biology and Medicine 2005;78:139-143.
4. Murali Sundaram. Imaging of Paget's Disease and Fi-

- brous Dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21: 28-30.
5. Resnick Donald, Alazraki Naomi, André Michael, et al; *Bone and Joint Imaging*; 2nd edition; Saunders, 1996; 525-536 e 1204-1210.
  6. Marieke N Snieders, Folkert J van Kemenade, Barend J van Royen. Monostotic fibrous dysplasia of a lumbar vertebral body with secondary aneurismal bone cyst formation: a case report. *Journal of medical case reports* 2009; 3:1-5.
  7. Hatzitolios A, Savopoulos Ch, Karagianopoulou G, et al Pain and Osteolysis of the thoracic spine - a case of a rare monostotic fibrous dysplasia manifestation; *Hippokratia* 2008;12:254-256.
  8. Takeshi G. Kashima, Takashi Nishiyama, Kazuhiro Shimazu et al. Periostin, a novel marker of intramembranous, ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos-overexpressing bone lesions. *Human Pathology* 2009; 40: 226-237.
  9. Tang J, Zhao HY, Zheng L, Zhang HZ, Jiang ZM. Abnormal expression of c-myc, p53, p16 protein and GNAS1 gene mutation in fibrous dysplasia. *Zhonghua Bing Li Xue Zazhi* 2009;38:292-297.
  10. Elizabeth S Hart, Marilyn H Kelly, Beth Brillante et al. Onset, Progression, and Plateau of Skeletal Lesions in Fibrous Dysplasia and the relationship to Functional Outcomes. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22:1468-1474.
  11. Frederick R Singer, Ethel S Siris. Paget's Disease of Bone/Fibrous Dysplasia: Advances and Challenges. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21: 1-2.
  12. Timothy E. Hullar, Lawrence R. Lustig. Paget's disease and fibrous dysplasia. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2003;36: 707-732.
  13. Lädermann A, Stern R, Ceroni D, De Coulon G, Taylor S, Kaelin A. Unusual radiologic presentation of monostotic fibrous dysplasia. *Orthopedics* 2008; 31:282.
  14. Ould Slimane M, Foulongne E, Derrey S, Fréger P, Proust F. Polyostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine: a case study and review of the literature. *Neurochirurgie* 2009 July.
  15. Codd PJ, Risenburger RI, Klimo P Jr, Slotkin JR, Smith ER. Vertebral plana due to an aneurismal bone cyst of the lumbar spine: case report and review of the literature. *J. Neurosurg* 2006;105:490-495.
  16. Orceel P, Chapurlat R; Fibrous dysplasia of bone. *Rev. Prat* 2007; 57:1749-1755.
  17. Kusano T, Hirabayashi S, Eguchi T, Sugawara Y. Treatment strategies for fibrous dysplasia. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009;20:768-770.
  18. MacDonald-Jankowski D. Fibrous Dysplasia: a systematic review; *Dentomaxillofacial Radiology* 2009;38:196-215.
  19. Ziadi S, Trimeche M, Mokni M, Sriha B, Khohtali H, Korbi S. Eighteen cases of craniofacial fibrous dysplasia. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac* 2009; Jul.
  20. Mavilde Arantes, Artur Rocha Vaz, Mrinalini Honavar, Mário Resende, Jorge R Pereira. Fibrous dysplasia of the first cervical vertebra. *Spine* 2008; 33: 933-935.
  21. Endres S, Wilke A. Fibrous dysplasia – differential diagnosis of cystic lesions in the proximal femur: a case report; *Cases Journal* 2009;2:26.
  22. Montalti M, Alberghini M, Ruggieri P. Secondary aneurismal bone cyst in fibrous dysplasia of the proximal femur. *Orthopedics* 2009; 32:363.
  23. Lisle DA, Monsour PA, Maskiell CD. Imaging of craniofacial fibrous dysplasia; *Journal of Medical Imaging Radiat Oncol* 2008;52:325-332.
  24. Chao K, Katznelson L. Use of high-dose oral biphosphonate therapy for symptomatic fibrous dysplasia of the skull. *Journal of Neurosurgery* 2008; 109: 889-892.
  25. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, Weinblatt Michael E, Weisman Michael H. *Rheumatology -vol2*; Mosby Elsevier; 4ª edition; 2008; 2001-2009.

## 8th European Lupus Meeting

Porto, Portugal

6 a 9 Abril 2011

## OSTEOMIELEITE APÓS BURSITE TROCANTÉRICA INFECCIOSA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Cláudia Miguel\*, Inês Gonçalves\*, Maria Luísa Matos\*\*, Paulo Clemente Coelho\*

### Resumo

Descreve-se um caso clínico de uma doente de 76 anos com dor na região trocantérica de ritmo inflamatório, com 6 semanas de evolução, associada a temperatura subfebril, elevação dos marcadores de fase aguda, evidência ecográfica de bursite e evidência radiológica de erosões do trocanter femoral, que resolveu após antibioterapia endovenosa. Apesar de rara, a etiologia infecciosa deve ser tida em conta em doentes com manifestações clínicas de bursite e sinais de envolvimento sistémico.

**Palavras-chave:** Bursa Sinovial; Infecção; Infecção de Partes Moles.

### Abstract

We report the clinical case of a 76 years-old woman with a subacute trochanteric inflammatory pain with low-grade fever and laboratory markers of acute inflammation, associated with the ultrasonographic evidence of bursitis and radiologic evidence of femoral erosions, that resolved after intravenous antibiotherapy. Although rare, the infectious etiology should be considered in patients with clinical manifestations of bursitis and signs of systemic involvement.

**Keywords:** Synovial Bursa; Infection; Soft Tissue Infection.

### Introdução

A Osteomielite é uma infecção do osso cujas causas mais frequentes são a inoculação directa, a proximidade de foco de infecção, a disseminação hematogénica e a insuficiência vascular<sup>1</sup>. A Osteomielite aguda

responde habitualmente à antibioterapia<sup>1</sup> enquanto a Osteomielite crónica se associa frequentemente a necrose avascular e requer desbridamento cirúrgico<sup>2</sup>.

A Bursite séptica é uma infecção que afecta qualquer bursa sinovial, sendo as mais frequentemente envolvidas as bursas de localização subcutânea como a olecraneana e pré-patelar<sup>3</sup>. Os traumatismos de repetição e as feridas cutâneas adjacentes são os factores etiológicos mais reportados nas bursites superficiais, enquanto a via hematogénica e a inoculação por injeção prévia parecem ser as vias preferenciais de infecção das bursas profundas<sup>3,4</sup>. O agente infeccioso mais frequentemente isolado é o *Staphylococcus aureus* (cerca de 90% dos casos)<sup>4-7</sup>. Os autores descrevem um caso clínico pouco frequente de bursite trocantérica infecciosa associada a osteomielite do trocanter por contiguidade, com isolamento indirecto de agente infeccioso e boa resposta à terapêutica antibiótica.

### Caso Clínico

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de raça caucasiana, doméstica, de 76 anos de idade, que foi referenciada à consulta de Reumatologia por dor na região trocantérica esquerda de ritmo inflamatório e intensidade gradualmente crescente com cerca de 6 semanas de evolução, associada, nas últimas 3 semanas, a dificuldade na marcha e episódios recorrentes de temperatura subfebril.

A doente negava traumatismo local, feridas cutâneas recentes, ou outros sintomas que sugerissem infecção noutra localização. Como antecedentes pessoais referiu dislipidemia e gastrite crónica, medicadas com fluvastatina e omeprazol.

Ao exame objectivo, apresentava-se consciente, colaborante, orientada, normotensa, eupneica, apirética, com marcha antálgica embora sem utilizar auxiliares de marcha. O exame cardio-pulmonar e abdominal não apresentavam alterações. O revestimento cutâneo apresentava-se íntegro e sem sinais de infecção. O exame osteoarticular eviden-

\*Instituto Português de Reumatologia

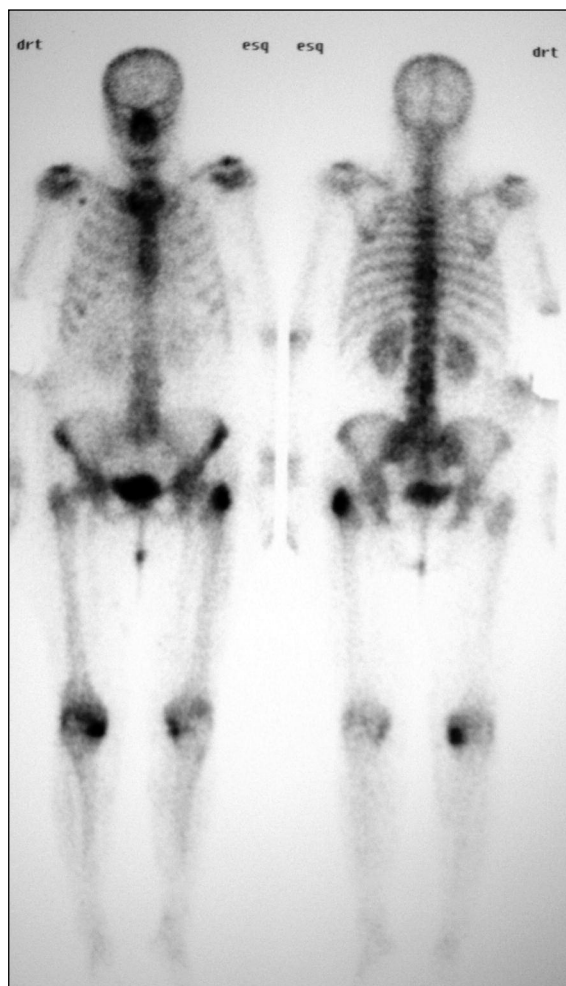
\*\*Centro de Saúde da Alameda, Lisboa



**Figura 1.** Pormenor da Radiografia da Bacia em incidência anteroposterior: diminuição da interlinha articular e esclerose acetabular sugestivas de coxartrose; erosão da cortical óssea trocantérica (assinalada com <)

ciou osteoartrose nodal das mãos, gonartrose e palpação muito dolorosa na região trocantérica esquerda, agravada pela abdução contrariada do mesmo membro. Os movimentos de flexão, extensão e rotação da mesma anca tinham amplitude mantida e não agravavam a dor.

Analticamente apresentava anemia normocítica normocrômica (Hemoglobina: 11,7 g/dl, volume globular médio: 86 fl), contagem de leucócitos: 11.200/mcl com neutrofilia (83%), plaquetas: 411.000/mcl, velocidade de sedimentação (VS): 91 mm/h, proteína C-reativa (PCR): 19,7 mg/dl, parâmetros de função renal e hepática sem alterações. A radiografia da bacia em incidência anteroposterior revelou, além de coxartrose incipiente, hipotransparência da região trocantérica esquerda e descontinuidade da cortical óssea adjacente (Figura 1). A doente foi medicada com anti-inflamatório não esteróide e foi pedida a avaliação imagiológica complementar. Na segunda consulta, cerca de 2 semanas após a primeira, a doente mantinha a sintomatologia, agora associada a agravamento da dor, que se estendia a toda a coxa, anorexia e perda de peso não quantificada. A Cintigrafia Óssea evidenciou hiperfixação intensa na região trocantérica esquerda de carácter inflamatório e discretas hiperfixações na coluna lombar e joelhos de carácter provavelmente degenerativo (Figura 2). A Tomografia Computorizada da articulação coxo-femural evidenciou «aspectos degenerativos bilaterais, traduzindo-se essencialmente pelo estreitamento da interlinha articular, aumento de volume da bursa trocantérica esquer-



**Figura 2.** Cintigrafia Óssea de corpo inteiro com tecnésio. Salienta-se hiperfixação na região trocantérica esquerda, compatível com patologia inflamatória /infecciosa

da com globosidade acrescida para-trocantérica esquerda, com provável repercussão óssea erosiva confluyente, com critérios de moderada cronicidade de inflamatória/infecciosa» (Figura 3).

A doente foi internada com a hipótese diagnóstica de Bursite Infecciosa associada a Osteomielite por continuidade. Foi medicada com levofloxacina endovenosa, anti-inflamatório intra-muscular e inibidor da bomba de protões. Ao 2º dia de antibióterapia apresentava melhoria franca do quadro, ficando assintomática ao 3º dia.

Dos exames realizados no internamento salienta-se: Hemoglobina 11,6 g/dl, leucócitos: 11200/mcl (78% neutrófilos), VS: 77mm/h, PCR: 6,4 mg/dl, Serologia para Brucella: negativa, Anticor-



**Figura 3.** Pormenor de Tomografia Computorizada: Erosão trocantérica esquerda (assinalada com seta) associada a tumefacção de partes moles para-trocantérica

pos antinucleares, RA-teste e Waaler-Rose negativos. Hemoculturas negativas, urocultura: isolamento de *Escherichia coli* sensível a amoxicilina-clavulanato, cefuroxima, gentamicina, norfloxacina, cotrimoxazol. A ecografia, realizada ao segundo dia de antibioterapia, não evidenciou derrame intra-articular, mas demonstrou aumento de volume da bursa trocantérica esquerda. O líquido aspirado por punção eco-guiada foi estéril. A radiografia de tórax não revelou alterações.

A doente teve alta com melhoria clínica substancial ao 9º dia de antibioterapia endovenosa, mantendo anemia normocítica normocrômica, VS 53mm/ 1ª hora, com normalização do leucograma e da PCR. Realizou terapêutica com quinolona oral até perfazer 4 semanas de tratamento.

Nas consultas de reavaliação subsequentes (até 6 meses após a alta) verificou-se ausência de sintomatologia da anca esquerda, com normalização dos parâmetros laboratoriais: Hemoglobina: 13,5g/dl, Leucócitos: 7000/mcl com leucograma normal; VS 12 mm/1ª hora; PCR negativa. A Radiografia de controlo cerca de 2 meses após a alta mantinha a irregularidade cortical do trocanter esquerdo aproximadamente nas mesmas dimensões.

## Discussão

Trata-se de um caso pouco habitual de bursite trocantérica associada a sinais e sintomas sistémicos, nomeadamente temperatura subfebril, astenia, anorexia e perda de peso, em que os exames laboratoriais revelaram parâmetros de inflamação fran-

camente alterados e a imagiologia demonstrou focalização da afecção à bursa trocantérica e osso subjacente. Colocam-se como hipóteses mais prováveis a Bursite infecciosa com atingimento ósseo por contiguidade e a Osteomielite do grande trocanter com atingimento da bursa trocantérica por proximidade. A história de dor localizada na região trocantérica, agravada pela abdução contrariada do membro inferior afectado e acompanhada de temperatura subfebril, que se estende progressivamente a toda a coxa, é sugestiva de afecção da bursa trocantérica seguida de atingimento do trocanter por contiguidade.

A hipótese de se tratar de patologia infecciosa foi suscitada pela intensidade da sintomatologia, que se agravou mesmo após instituição de terapêutica anti-inflamatória, e parece reforçada pela presença de parâmetros de fase aguda elevados (VS: 91 mm/h, PCR: 19,7 mg/dl) e pela resposta imediata após instituição de antibioterapia endovenosa, com resolução dos sintomas em 48h e normalização dos parâmetros de fase aguda (leucograma e PCR) em 1 semana.

Apesar de não se ter isolado agente infeccioso no líquido aspirado da bursa trocantérica, tal pode dever-se ao facto de a doente já ter iniciado terapêutica com levofloxacina aquando da punção. No entanto, apesar de a doente se encontrar assintomática do ponto de vista urinário, a urocultura colhida antes do início da antibioterapia foi positiva para *E. coli*, sendo este agente um possível responsável pela infecção, por via hematogénea. As infecções cutâneas, respiratórias e urinárias são as principais fontes de microrganismos patogénicos nas osteomielites e bursites infecciosas por via hematogénea<sup>8</sup>. Uma vez que a doente não apresentava sinais de infecção cutânea ou soluções de continuidade na pele do membro afectado, a infecção da bursa trocantérica por via hematogénea e posterior disseminação ao trocanter por contiguidade é a hipótese mais plausível.

Idealmente, o tratamento de qualquer infecção deve ser protelado até colheita de material suficiente para isolamento do agente infeccioso a tratar. No caso descrito, foram colhidas hemoculturas e urocultura previamente ao início de antibioterapia, sendo a doente medicada empiricamente com antibiótico de largo espectro (levofloxacina). A colheita de líquido da bursa foi feita posteriormente ao início do mesmo, razão pela qual provavelmente não se isolou agente infeccioso deste líquido.

Na literatura verifica-se a descrição de múltiplos casos de bursite infecciosa, mas não associada a infecção do osso subjacente. Apenas numa série (Söderquist, 1986)<sup>7</sup> de 35 bursites infecciosas descreve-se que 2 doentes evoluíram para disseminação local da infecção associada e num outro artigo descreve-se o caso de uma osteomielite tuberculosa do calcâneo secundária a bursite retrocalcânea<sup>9</sup>. As bursas mais frequentemente atingidas pela infecção são a olecraneana e a pré-patelar<sup>7,10</sup>. No entanto, qualquer bursa pode ser afectada, sobretudo se existir inoculação directa, infecção dos tecidos adjacentes ou outros factores predisponentes, como traumatismos repetidos<sup>3</sup>. No caso exposto, não há história de inoculação directa ou traumatismos de repetição na região da anca, mas a presença de um trivial fenómeno inflamatório local como a bursite trocantérica pode ter facilitado a colonização por bactérias provenientes da bexiga, por via hematogénea.

A osteomielite aguda é uma infecção óssea que afecta predominantemente crianças. Os factores de risco para a osteomielite são todos os que predisponham para bacteremia, como a presença de cateter endovascular, infecções noutras locais, uso de drogas endovenosas<sup>8</sup>. Neste caso, a via de infecção parece ter sido a disseminação directa por contiguidade com a bursa infectada. O tratamento médico com antibióticos é fundamental, e por vezes não dispensa o desbridamento cirúrgico, sobretudo nos casos crónicos de evolução arrastada<sup>1</sup>. No caso clínico descrito a infecção foi controlada com tratamento médico, sem necessidade de tratamento cirúrgico durante os meses subsequentes, em que se manteve assintomática.

Em conclusão, apesar de a bursite/tendinite trocantérica ser um diagnóstico muito frequente em reumatologia, e muitas vezes tratado com infiltração local de corticóides, sem recurso a meios complementares de diagnóstico, salienta-se que a etiologia infecciosa não deve ser descurada, nos doentes com clínica de bursite associada a sinais e sintomas sistémicos concomitantes.

### Correspondência para

Cláudia Miguel  
Instituto Português de Reumatologia  
Rua da Beneficência, 7  
1050-034 Lisboa, Portugal  
E-mail: claudia.m.miguel@gmail.com

### Referências

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-379.
2. Karamanis EM, Matthaïou DK, Moraitis LI, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 297-304.
3. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 45-62.
4. Gómez-Rodríguez N, Méndez-García MJ, Ferreiro-Seoane JL, Ibáñez-Ruán J, Penelas-Cortés Bellas Y. Infectious bursitis: study of 40 cases in the pre-patellar and olecranon regions. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 237-242.
5. Ho G Jr, Tice AD, Kaplan SR. Septic bursitis in the prepatellar and olecranon bursae: an analysis of 25 cases. *Ann Intern Med* 1978; 89: 21-27.
6. Zimmermann B 3rd, Mikolich DJ, Ho G Jr. Septic bursitis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 391-410.
7. Söderquist B, Hedström SA. Predisposing factors, bacteriology and antibiotic therapy in 35 cases of septic bursitis. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 305-311.
8. Wald ER. Risk factors for osteomyelitis. *Am J Med* 1985; 78: 206-212.
9. Abdelwahab IF, Klein MJ, Hermann G, Abdul-Quader M. Focal tuberculous osteomyelitis of the calcaneus secondary to direct extension from an infected retrocalcaneal bursa. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 285-290.
10. Cea-Pereiro JC, Garcia-Meijide J, Mera-Varela A, Gomez-Reino JJ. A comparison between septic bursitis caused by *Staphylococcus aureus* and those caused by other organisms. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 10-14.

## FRATURA FEMORAL BILATERAL SECUNDÁRIA À OSTEOMALÁCIA GRAVE EM PACIENTE COM ACIDOSE TUBULAR RENAL TIPO II

Lorena Penha de Almeida\*, Juliana Alves Scrignoli\*, Ciça Teixeira Penedo\*\*, Anne Christine Neves\*\*\*,  
Marcelo de Medeiros Pinheiro\*\*\*\*, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro\*\*\*\*\*

### Resumo

A acidose tubular renal (ATR) é uma doença rara, que pode apresentar-se de forma primária, decorrente de defeitos genéticos nos mecanismos de transporte dos túbulos renais, ou secundária à doenças sistêmicas ou ao uso de medicações. Os autores relatam o caso de uma paciente com diagnóstico de ATR tipo II que evoluiu com fratura femoral bilateral secundária à osteomalácia grave, com a intenção de evidenciar a importância em se conhecer essa doença, uma vez que o atraso do diagnóstico e do tratamento ocasionam graves repercussões ao paciente.

**Palavras-chave:** Acidose Tubular Renal; Osteomalácia; Fratura Patológica.

### Abstract

Renal tubular acidosis is a rare disease that can present in a primary, resulting from genetic defects in transport mechanisms of the renal tubules, or secondary, consequent to systemic diseases or drugs. The authors report a case of a patient with renal tu-

bular acidosis type II who developed bilateral femoral fracture secondary to severe osteomalacia, with the intention of highlighting the importance of understanding this disease since the late diagnosis and treatment may generate serious repercussions for the patient.

**Keywords:** Renal Tubular Acidosis; Osteomalacia; Fracture.

### Introdução

A acidose tubular renal (ATR) é uma doença rara, de curso crônico, caracterizada por acidose metabólica secundária à deficiência de reabsorção tubular de bicarbonato e/ou da excreção urinária de hidrogênio<sup>1,2</sup>. Existem três formas de apresentação clínica dessa enfermidade: ATR tipo I, em que há secreção inadequada de prótons no túbulo distal; ATR tipo II, marcado pela deficiência da reabsorção do bicarbonato no túbulo proximal e, ATR tipo IV, na qual ocorre resistência ou redução da responsividade tubular à ação dos mineralocorticóides<sup>3</sup>.

Pode ser primária, decorrente de defeitos genéticos nos mecanismos de transporte dos túbulos renais<sup>4</sup>, ou secundária a doenças sistêmicas ou relacionada ao uso de medicações<sup>3,5</sup>.

Quando não adequadamente tratada, pode resultar em complicações como déficit de crescimento, raquitismo, osteoporose, osteomalácia, fraturas por fragilidade óssea, paralisia hipocalêmica, nefrolitíase e insuficiência renal, acarretando significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados<sup>1,2</sup>.

Os autores relatam um caso de uma paciente jovem com diagnóstico de ATR tipo II que evoluiu com fratura acetabular bilateral secundária à osteomalácia grave.

\*Médica residente do Serviço de Reumatologia do HUGV-UFAM

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

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

\*\*\*\*Assistente-Doutor da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/ EPM; Coordenador do Ambulatório de Doenças Ósteo-metabólicas e Responsável pelo Setor de Densitometria Óssea da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/ EPM

\*\*\*\*\*Professora do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Clínica Médica II (Reumatologia) da UFAM, Supervisora da Residência Médica em Reumatologia do HUGV-UFAM Médica reumatologista do Serviço de Clínica Médica do HUGV-UFAM

**Tabela I. Valores do ânion gap urinário (AGU)**

|                          |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|
| K <sup>+</sup> urinário  | 19,4 mmol/L<br>(VR=25-125mmol/L)    |
| Na <sup>+</sup> urinário | 104,50 mmol/L<br>(VR=40-220 mmol/L) |
| Cl <sup>-</sup> urinário | 130,5 mmol/L<br>(VR=170-254 mmol/L) |
| Ânion gap urinário (AGU) | - 6,6 mmol/L                        |

## Relato de Caso

Paciente feminino, 24 anos, procurou o Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, em Março de 2009, com queixa de mialgia, astenia, vômitos, poliartralgias de pequenas e grandes articulações e dor óssea. Encontrava-se restrita ao leito e incapacitada para a deambulação. Relatava que os sintomas iniciaram em 2005, evoluindo com piora progressiva, impedindo a realização de atividades físicas que praticava anteriormente, como a capoeira. Neste período, apresentou fratura de colo de fêmur direito, após trauma de baixo impacto, com posterior osteossíntese. O diagnóstico de ATR foi realizado nessa ocasião, sendo iniciado tratamento com bicarbonato de sódio e citrato de potássio, embora de modo irregular e com baixa adesão.

Ao exame físico, apresentava-se consciente, orientada, em regular estado geral, hipocorada (++)/4+), com dor à flexão e rotação dos quadris e

assimetria de membros inferiores. Não havia sinais de artrite. A ausculta cardíco-pulmonar e exame do abdome não evidenciava alterações patológicas e a tireóide não era palpável.

Nos exames subsidiários, observaram-se hipocalcemia ( $K^+$ : 3.3) e acidose metabólica (pH= 7,3;  $pCO_2$ = 33mmHg; Bicarbonato= 15mmol/L; BE= -10mmol/L;  $Na^+$ = 141mmol/L;  $Cl^-$  = 125mmol/L; ânion gap= 5mmol/L). A função renal encontrava-se normal (Uréia: 41 mg/dL; Creatinina: 0,8 mg/dL) e urina tipo I (PH: 5,0; leu: 6/cp; glicose, proteína, hemácias, cilindros, cristais: ausente.). Além disso, possuía elevação da fosfatase alcalina: 1750 U/L (VR= até 644), com hipocalcemia (8 mg/dL; VR= 8,8-11), hipofosfatemia (2,0mg/dL; VR= 2,5-4,5), hipomagnesemia (1,5 mg/dL; VR= 1,8-2,4), glicose 99 mg/dL e ácido urico: 6 mg % com PTH intacto inapropriadamente baixo (14pg/mL; VR= 11-67pg/mL). Cálcio urinário (15, 72, 194 mg/24h; VR=60-180-), uricosúria (300mg/24h; VR= 250-750mg/24h); fosfatúria (500mg/24h; VR=340-1300mg/24h) e ânion gap urinário (AGU) negativo (Tabela I).

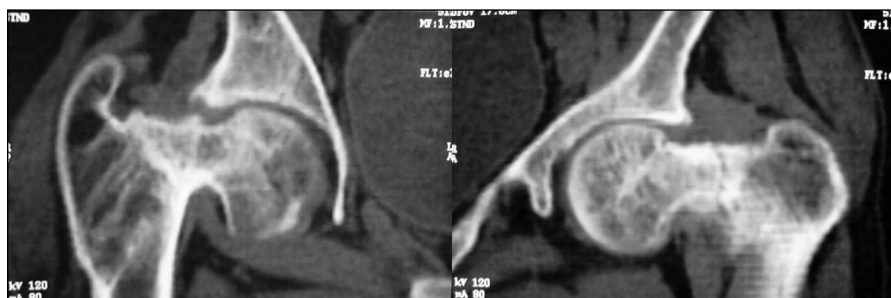
A VHS de 30 mm/1ª. hora, FAN: negativo e função tireoidiana normal. Foi evidenciada nefrocalcinose bilateral pela ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdome (Figura 1), bem como pronunciada osteopenia radiográfica e fratura bilateral de colo femoral (Figuras 2 e 3). Grave baixa densidade óssea foi observada na densitometria óssea (Z-score de L1-L4 = -5,42; colo do fêmur: -3,88; fêmur total: -5,97). A biópsia óssea mostrou importante grau de espessamento das



**Figura 1.** Tomografia computadorizada de abdome evidenciando nefrocalcinose.



**Figura 2.** Radiografia de bacia com rarefação óssea significativa (importante redução da espessura cortical) e fratura bilateral do colo, incluindo desvio do eixo femoral.

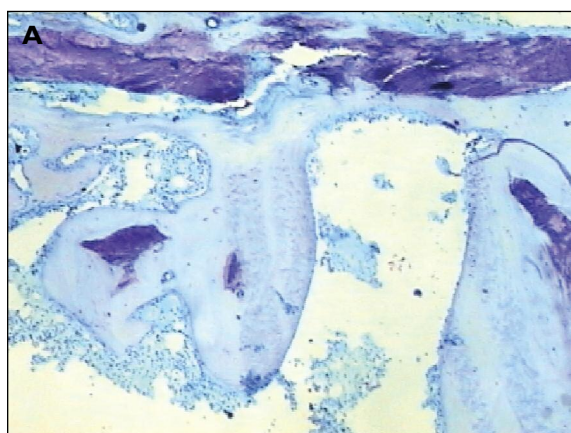


**Figura 3.** Deformidade da cabeça e colo de ambos os fêmures, determinando uma angulação de 90° em relação às diáfises femurais e traço de fratura no colo do fêmur esquerdo.

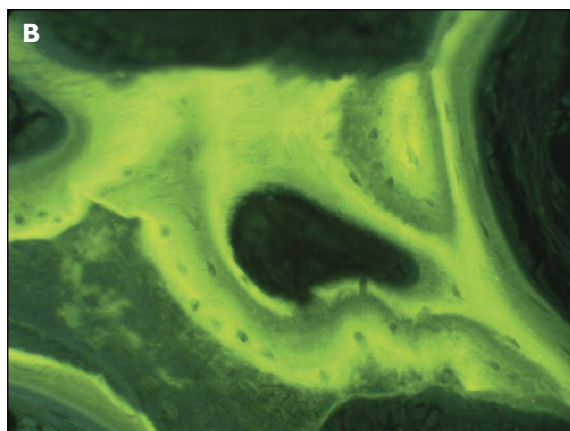
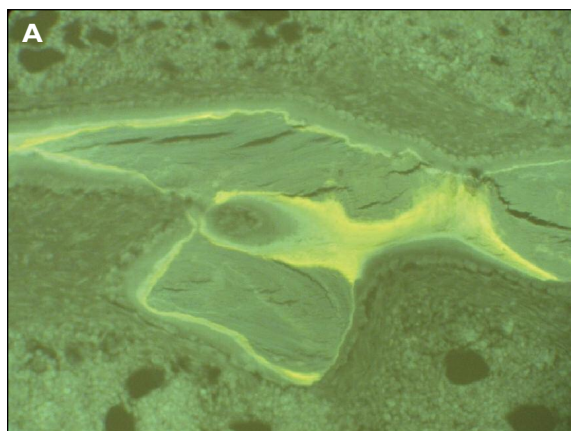
trabéculas ósseas com neoformação e remodelamento ósseo aumentado. O parênquima medular estava preservado, mas com relevante aumento da matriz osteóide, compatíveis com osteomalácia

grave (Figuras 4 e 5).

Dessa forma, o diagnóstico de osteomalácia secundária à ATR foi confirmado. Com a reintrodução e o uso regular do tratamento com bicarbona-



**Figura 4. A.** Déficit de mineralização em fragmento ósseo da crista ilíaca. **B.** Trabécula óssea evidenciando maior quantidade de matriz osteóide não mineralizada (maior aumento).



**Figura 5. A.** Déficit de mineralização em fragmento ósseo da crista ilíaca (marcação com tetraciclina). **B.** Trabécula óssea evidenciando maior quantidade de matriz osteóide não mineralizada com a marcação com tetraciclina (maior aumento).

to de sódio e citrato de potássio, a paciente evoluiu com melhora importante dos sintomas. Além disso, foi introduzido colecalciferol 50 mil UI/ semana e carbonato de cálcio 1g/ dia. Após 4 meses, a paciente já conseguia deambular com ajuda de auxiliar de marcha e os exames laboratoriais demonstraram normalização dos níveis de FA (513 U/L), cálcio (9,2mg/dL) e fósforo (4,5mg/dL; VR= 2,5-4,5),

## Discussão

A osteomalácia é uma doença óssea caracterizada pela diminuição da mineralização óssea cortical e trabecular, com acúmulo de matriz osteóide não mineralizada ou pouco mineralizada<sup>6</sup>. A formação e o crescimento ósseo dependem da produção da matriz óssea, composta principalmente por colágeno, bem como da parte mineral, por meio da deposição dos cristais de hidroxiapatita, compostos basicamente por cálcio e fósforo. Uma das principais causas da redução do processo de mineralização é a inadequada concentração extracelular desses íons e a falta ou comprometimento da ação dos responsáveis por sua absorção, particularmente a vitamina D<sup>6</sup>.

A ATR proximal ou do tipo 2 caracteriza-se pelo defeito na reabsorção tubular proximal de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, determinando acidose metabólica hiperclorêmica. A hiperclorêmia se deve ao aumento da reabsorção do Cl<sup>-</sup>, estimulada pela diminuição do volume extracelular<sup>7</sup>. Como esta porção do néfron é responsável pela reabsorção da maior parte do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado, a acidose tende a ser mais acentuada e de difícil controle<sup>8</sup>. O diagnóstico deve sempre ser suscitado na presença de acidose metabólica hiperclorêmica acompanhada de normo ou hipopotassemia e de um ânion gap urinário negativo, isto é, proporcionado pela concentração urinária de Cl<sup>-</sup> superior à soma das concentrações de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup><sup>8</sup>, conforme o encontrado no caso relatado.

A acidose crônica diminui a reabsorção tubular de cálcio causando hipercalcúria e hiperparatireoidismo secundário leve. A hipercalcúria, urina alcalina e baixos níveis de citratúria aumentam a propensão para a formação de cálculos, nefrocalcinose e comprometimento da função renal<sup>9</sup>. No caso relatado, apesar da evidência de hipercalcúria leve, com nefrocalcinose, a presença de hiperparatireoidismo foi descartada.

O tamponamento ósseo promovido pela carga

ácida metabólica diária pode aumentar a excreção renal de cálcio e ocasionar maior dano ao tecido ósseo. Em crianças, pode ocasionar raquitismo e, nos adultos, a osteomalácia<sup>9</sup> conforme observado no presente caso.

O quadro histológico da osteomalácia mostra alterações da mineralização no osso cortical e trabecular, com aumento da espessura osteóide (superior a 15mm), deficiente marcação com tetraciclina da frente de mineralização e diminuição da velocidade de aposição mineral<sup>6</sup>.

Nos exames radiológicos, observa-se osteopenia generalizada, encurvamento dos ossos longos; varismo ou valgismo em membros inferiores; pseudo-fraturas (zonas de Looser), que são mais frequentes em colo de fêmur, escápula e púbis. Fraturas, deformidades da caixa torácica e coluna vertebral, como vértebras biconcavas, cifoescoliose e acentuação da lordose lombar, também são descritos<sup>6</sup>.

Embora nossa paciente tenha apresentado quadro clássico de osteomalácia (fraqueza muscular, mialgias e fratura femoral bilateral), houve relevante atraso de diagnóstico da causa secundária de perda óssea acelerada e, conseqüentemente, retardo do tratamento. É importante ressaltar que a terapêutica da ATR tipo II é simples e se baseia na administração de suplementos alcalinos (bicarbonato e/ ou citrato). Os álcalis de potássio podem ser utilizados em casos de hipocalemia persistente, frequentemente observado em pacientes com ATR II. A dose de álcalis deve ser aumentada até que a acidose e a hipercalcúria sejam corrigidas<sup>10</sup>. Para o tratamento da osteomalácia, é necessária a suplementação oral com grandes doses de vitamina D<sup>6</sup>.

Assim, profissionais de saúde que lidam com indivíduos com maior risco de fratura ou fragilidade óssea, particularmente reumatologistas, endocrinologistas, nefrologistas, ortopedistas, clínicos e geriatras, estejam atentos para o diagnóstico precoce de ATR, especialmente em indivíduos jovens e com suspeita de causas secundárias de baixa densidade óssea. A identificação desses pacientes permite minimização do dano ósseo e a rápida instituição de terapia adequada, proporcionando menor chance de incapacidade e melhor qualidade de vida a esses pacientes.

## Correspondência para

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro  
Av. Apurinã, nº4; Bairro Praça 14  
CEP:69020-170, Manaus – AM,  
Telefone: (92) 36334977  
E-mail: sandraeuzebio@vivax.com.br

### Referências

1. Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: renal tubular acidosis – a physicochemical approach. *Crit Care* 2005; 9: 573-580.
2. Fry AC, Karet FE. Inherited Renal Acidoses. *Physiology* 2007; 22: 202-211.
3. Jeniffer J, Casaletto MD. Differential diagnosis of metabolic acidosis. *Emerg Med Clin AM* 2005; 23:771-787.
4. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 899-923.
5. Hemstreet BA. Antimicrobial-associated renal tubular acidosis. *Ann Pharmacother* 2000; 38: 1031-1038.
6. Mechica JB. Raquitismo e Osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999; 43: 457- 466.
7. Rodríguez SJ. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160-2170.
8. Dubose Jr. TD. Acid-base disorders. In: Brenner BM. Brenner & Rector's *The kidney*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000: 925-997.
9. Müller CS, Rachid Filho A), Carvalho JGR, Freitas SS, Parchen CFR. Paralisia Periódica Hipocalêmica na Síndrome de Sjögren. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 304-308.
10. Asplin JR, Coe FL. Distúrbios tubulares hereditários. In: Braunwald H, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Medicina interna*. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002: 1695-97.

---

## XXXVII Congresso Nacional de la SER

Málaga, Espanha  
10 a 13 Maio 2011

---

## 3rd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the European Calcified Tissue Society

Atenas, Grécia  
7 a 11 Maio 2011

# CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION MIMICKING HENOC-SCHÖNLEIN PURPURA

Vanessa R. Guissa\*, Paula A. de Aragão\*\*, Heloisa H. S. Marques\*\*, Cristina M.A. Jacob\*\*, Clovis A. Silva\*\*\*\*

## Abstract

**Introduction:** Chronic active Epstein-Barr virus (CAEBV) infection is characterized by chronic or recurrent symptoms for at least 3 months, such as fever, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. The diagnosis is established due to the presence of anti-EBV antibodies or isolation of this infectious agent in affected tissues. Three cases of CAEBV infection mimicking Henoch-Schönlein purpura (HSP) were described.

**Case 1:** Female 3-year old patient with cervical adenomegaly, anemia and fever developed palpable purpura, haematuria and arthritis. CAEBV infection was established by serology test. She received methylprednisolone and acyclovir. She had generalized lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, disseminated intravascular coagulation and deceased.

**Case 2:** Male 12-year old patient with persistent anemia, lymphadenopathy, hepatomegaly and splenomegaly had CAEBV infection diagnosis by serology test. He developed purpura and arthritis and received methylprednisolone.

**Case 3:** Male 13-year old patient had purpura, abdominal pain, haematuria, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy, anemia and elevated liver enzymes. The cervical lymph node biopsy was positive to EBV infection. He received methylprednisolone and acyclovir, developing acute fulminant hepatitis and death.

**Discussion:** CAEBV infection mimicking HSP was rarely observed in our population

**Keywords:** Henoch-Schönlein Purpura; Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection; Children.

## Introduction

Chronic active Epstein-Barr virus (CAEBV) infection is characterized by chronic or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms, such as fever, hepatosplenomegaly, persistent hepatitis and extensive lymphadenopathy. The diagnosis is established due to the presence of anti-EBV antibodies or isolation of this infectious agent in affected tissues<sup>1,2</sup>. Remarkably, to our knowledge vasculitis with purpura palpable associated with CAEBV infection was not previously described in the literature.

During a 26-year period (January 1983 to December 2009) there was 5367 patients followed up at the Pediatric Rheumatology Unit of Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Three of them (0.05%) had vasculitis associated with CAEBV infection mimicking Henoch-Schönlein purpura (HSP) and were described. All of them fulfilled American College of Rheumatology (ACR) criteria for HSP diagnosis<sup>3</sup> and new criteria for HSP diagnosis named European League Against Rheumatism (EULAR), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Paediatric Rheumatology European Society (PRES) classification criteria<sup>4</sup>. The demographic data, clinical features and treatment of these patients are shown in Table I.

## Case Reports

### Case 1

A 3-year old girl was admitted in our University Hospital with cervical adenomegaly (Figure 1) and fever during one year. Serologic tests for EBV, cytomegalovirus (CMV), toxoplasmosis and human immunodeficiency virus (HIV) infections were negative. The abdominal ultrasound showed mild splenomegaly. Chest tomography evidenced extensive and bilateral axillary, mediastinal, paratracheal and hilar lymphadenopathy suggesting ganglionic tu-

\*Pediatric Rheumatology Unit

\*\*Pediatric Infectology Unit

\*\*\*Pediatric Allergy and Immunology Unit, Instituto da Criança

\*\*\*\*Division of Rheumatology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Table I. Demographic data, clinical features and treatment of patients with vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus (CAEBV) infection mimicking Henoch-Schönlein purpura**

| Variables                                    | Case Reports                     |                     |                                  |
|----------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|
|                                              | 1                                | 2                   | 3                                |
| <b>Demographic data</b>                      |                                  |                     |                                  |
| Age at disease onset, years                  | 3                                | 12                  | 13                               |
| Age at diagnosis, years                      | 5                                | 12.6                | 14                               |
| Gender                                       | F                                | M                   | M                                |
| <b>Clinical features</b>                     |                                  |                     |                                  |
| Fever                                        | +                                | –                   | –                                |
| Abdominal pain                               | –                                | –                   | +                                |
| Lymphadenopathy                              | +                                | +                   | +                                |
| Jaundice/ascites                             | – / –                            | – / –               | +/ +                             |
| Hepatomegaly/splenomegaly                    | +/ +                             | +/ +                | +/ +                             |
| Petechiae                                    | +                                | –                   | –                                |
| Palpable purpura                             | +                                | +                   | +                                |
| Arthritis                                    | +                                | +                   | –                                |
| Macroscopic hematuria                        | +                                | –                   | +                                |
| <b>Laboratory exams</b>                      |                                  |                     |                                  |
| Hemoglobin, g/dL                             | 7.5                              | 9.1                 | 10.4                             |
| Platelets count, /mm <sup>3</sup>            | 387.000                          | 110.000             | 87.000                           |
| Leukocytes, /mm <sup>3</sup>                 | 3.600                            | 3.400               | 18.200                           |
| Lymphocytes, /mm <sup>3</sup>                | 1.332                            | 1.564               | 14.742                           |
| AST, IU/L                                    | 22                               | 89                  | 1.447                            |
| ALT, IU/L                                    | 26                               | 96                  | 466                              |
| GGT, IU/L                                    | 61                               | 433                 | 193                              |
| Total bilirubin, mg/dL                       | 0.39                             | 1.4                 | 16.5                             |
| ANA                                          | negative                         | negative            | negative                         |
| Skin biopsy with leucocytoclastic Vasculitis | +                                | +                   | NR                               |
| <b>Follow-up</b>                             |                                  |                     |                                  |
| Deceased                                     | +                                | –                   | +                                |
| <b>Therapy</b>                               |                                  |                     |                                  |
|                                              | acyclovir<br>IVMTP<br>prednisone | IVMTP<br>prednisone | acyclovir<br>IVMTP<br>prednisone |

ALT – alanine aminotransferase, ANA – antinuclear antibodies, AST – aspartate aminotransferase F – female, GGT – gamma-glutamyl transpeptidase, M – male, IVMTP – intravenous methylprednisolone, NR – not realized.

berculosis; however the cervical lymph node biopsy showed follicular hyperplasia without granulomatous inflammation, caseous necrosis and isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in the culture. The patient failed to attend the appointments in our Hospital and when he returned a year later, he had palpable purpura not related to thrombocytopenia in upper limbs, abdomen (Figure 2) and lower limbs, and arthritis in the left ankle. At that moment, the laboratory exams showed hemoglobin 7.5 g/dL, white blood cell count 3.600/mm<sup>3</sup> (lymphocytes 1.332/mm<sup>3</sup>), platelet

count 387.000/mm<sup>3</sup>, aspartate aminotransferase (AST) 22IU/L (normal 0-36), alanine aminotransferase (ALT) 26IU/L (0-29) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 61g/dL (14-26). Her erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 56 mm/1<sup>st</sup> hour, C-reactive protein (CRP) was 101 mg/L (0-5), total bilirubin 0.39 mg/dL (0-1.0), urea 15mg/dL and creatinine 0.2mg/dL. The immunological status evaluation showed IgG 3350mg/dL (639-1.349), IgA 716mg/dL (84-354), IgM 917mg/dL (81-167), IgE 20.4UI/mL (0-90), C3 1.28g/dL (0.5-1.8) and C4 0.12g/dL (0.1-0.4). The response to vaccines



**Figure 1.** Cervical adenomegaly in a 3-year old girl with chronic active Epstein-Barr virus infection.

(measles and Hepatitis B) was normal and the subsets lymphocyte determinations by flow cytometry detected CD3 1949cels/mm<sup>3</sup> (605-2460), CD4+ 677cels/mm<sup>3</sup> (493-1666), CD8 1199 cels/mm<sup>3</sup> (224-1112), CD19 485 cels/mm<sup>3</sup> (72-520) and CD56/16+, CD3- 138 cels/mm<sup>3</sup> (73-654). Immunological tests showed negative for serum antibodies: antinuclear antibodies (ANA), anti double-stranded DNA (anti-ds DNA), anti-Sm, anti-cardiolipin (ACL) IgM and IgG and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA). Skin biopsy showed leucocytoclastic vasculitis without IgA deposit and she was treated with naproxen. After one month, she was hospitalized with generalized lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, petechiae, palpable purpura on the legs and macroscopic hematuria. Abdominal tomography showed hepatomegaly, splenomegaly, and retroperitoneal, mesenteric and inguinal lymphadenopathy. Bone marrow aspirate was normal. At that moment, CAEBV infection was established by serology test IgM antibodies against viral capsid antigen (VCA) to EBV. She received intravenous methylprednisolone for 3 days and acyclovir for 21 days. After hospitalization she used prednisone and aciclovir for two months. Despite treatment, she was hospitalized in the intensive care unit due to pneumonia, hepatomegaly, splenomegaly, palpable purpura, disseminated intravascular coagulation and deceased.

## Case 2

A 12-year old boy with recurrent pneumonia, acute otitis media, sinusitis chronic dacryocystitis was admitted in our Hospital with lymphadenopathy,



**Figure 2.** Vasculitis (palpable purpura) in upper limb and abdomen in a 3-year old girl with chronic active Epstein-Barr virus infection.

hepatomegaly and splenomegaly for six months. The serologic tests for hepatitis virus A, B and C, EBV, CMV and HIV infections were negative. Cervical lymph node biopsy showed lymphoid follicular hyperplasia and liver biopsy evidenced reactive hepatitis with lympho-plasmacytic infiltration. At that moment, the laboratory exams showed hemoglobin 9.1 g/dL, white blood cell count 3.400/mm<sup>3</sup> (lymphocytes 1.564/mm<sup>3</sup>), platelet count 110.000/mm<sup>3</sup>, AST 89IU/L, ALT 96IU/L, GGT 433g/dL, ESR 40mm/1<sup>st</sup>, total bilirubin 1.4mg/dL, urea 35mg/dL and creatinine 0.7mg/dL. The immunological status evaluation showed IgG 1043mg/dL, IgA 191 mg/dL, IgM 244mg/dL, IgE 61UI/mL, C3 1.0g/dL, C4 0.14g/dL. The response to vaccines (measles and Hepatitis B) was normal and the subsets lymphocyte determinations by flow cytometry detected CD3 587cels/mm<sup>3</sup>, CD4+ 372cels/mm<sup>3</sup>, CD8 196 cels/mm<sup>3</sup> and CD19 61 cels/mm<sup>3</sup>. Immunological tests were negative for serum antibodies: ANA, anti-ds DNA, anti-Sm, ACL IgM and IgG and ANCA. Bone marrow aspirate was normal. After one month, he had cervical lymphadenopathy, hepatomegaly and splenomegaly. At that moment, CAEBV infection was established by serology test IgM antibodies VCA to EBV. Three months later, he had palpable purpura not related to thrombocytopenia on the legs and arthritis on the left elbow and ankles for two weeks with spontaneous remission. Skin biopsy showed leucocytoclastic vasculitis without IgA deposit. Six months

after there was recurrence of diffuse palpable purpura in the legs and arthritis in the ankles. He received intravenous methylprednisolone for 3 days and after prednisone for 3 years. There was no recurrence of the vasculitis and CAEBV infection with cervical lymphadenopathy and splenomegaly still ongoing.

### Case 3

A 13-year old boy had palpable purpura not related to thrombocytopenia in lower limbs, abdominal pain and macroscopic haematuria with spontaneous resolution for one month and maintenance of hepatomegaly and splenomegaly for one year. At 14 years-old, he was admitted in our University Hospital with hepatomegaly, splenomegaly and cervical lymphadenopathy. The serologic tests to EBV, CMV, hepatitis A, B and C and HIV infections were negative. Bone marrow aspirate was normal. At that moment, the laboratory exams showed hemoglobin 10.4 g/dL, white blood cell count 18.200/mm<sup>3</sup> (lymphocytes 14.742/mm<sup>3</sup>), platelet count 87.000/mm<sup>3</sup>, AST 1447 IU/L and ALT 466 IU/L, GGT 193 g/dL, total bilirubin 16.5 mg/dL, urea 79 mg/dL and creatinine 1.0 mg/dL. The liver bio-psy showed acute necrosis and the cervical lymph node biopsy was positive to EBV infection. The diagnosis of CAEBV infection was established. He received intravenous methylprednisolone for 3 days, prednisone and acyclovir during 40 days. After 5 months, he presented jaundice, ascites, acute fulminant hepatitis with encephalopathy, disseminated intravascular coagulation and finally death.

### Discussion

To our knowledge, this is the first study that evidenced vasculitis associated with CAEBV infection in a pediatric population mimicking HSP. This was a rare disease followed in our tertiary teaching paediatric hospital.

Of note, CAEBV infection is characterized by chronic or recurrent infectious mononucleosis-like signs and symptoms persisting for a long period of time and by the presence of anti-EBV antibodies<sup>5</sup> or detection of high EBV levels in tissues<sup>1</sup>. This infection could be associated with cellular immunological alterations<sup>6</sup> or without identifiable primary immunodeficiency<sup>1</sup>, as observed in our patients.

The pathogenesis of CAEBV infection suggest

that cells infected by this virus could stimulate oligoclonal lymphoproliferation of T and natural killer cells<sup>1,2</sup>. The hypercytokinaemia released by these cells may induce clinical manifestation of this disease<sup>2,6</sup>. Furthermore, genetic abnormalities (perforin gene and *SAP/SH2D1A* gene) associated with this disease have been recently described<sup>2,7</sup>.

This infection occurs predominantly in males and the mean age at disease onset ranged from 5.3-11.3 years (range from 2 months to 53 years)<sup>5,6</sup>. The main clinical features of CAEBV infection in children and adults are persistent hepatomegaly (79-81%), splenomegaly (73-77%), anemia (44-47%) and lymphadenopathy (40-70%)<sup>5,6</sup>, as observed in our cases. CAEBV infection has high-mortality rate and life-threatening manifestations including liver failure (15%), intravascular coagulopathy (4-16%) and pneumonia (5-25%), as evidenced in two of our patients<sup>5,6</sup>. Other complications associated with persistent CAEBV infection are hemophagocytic syndrome, malignant lymphoma and leukemia<sup>2</sup>.

Interestingly, all of our patients had cutaneous vasculitis and were misdiagnosed as HSP. According to a new paediatric EULAR/PRINTO/PRES criteria, a patient is classified with HSP in the presence of purpura or petechiae particularly in the lower limb (mandatory criterion) and 1 out of 4 of the following criteria: abdominal pain; leucocytoclastic vasculitis or proliferative glomerulonephritis (with predominant IgA deposit); arthritis or arthralgia and renal involvement (hematuria or proteinuria). Remarkably, sensitivity and specificity of these new criteria were 100% and 87%, respectively<sup>4</sup>.

Of note, anemia, hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy, that are common in our cases, were rarely described in HSP patients<sup>8-10</sup>, and other secondary vasculitis should be excluded, such as chronic infections and malignancies. In addition, CAEBV infection with reticuloendothelial system involvement was not described in HSP patients.

Vasculitis associated with CAEBV infection was rarely reported, particularly optic disk vasculitis in two cases<sup>11</sup> and progressive polyneuropathy with cutaneous erythema by leukocytoclastic-vasculitis in other<sup>12</sup>. On the other hand, acute EBV infection preceding HSP was reported in rare cases in pediatric population<sup>13-15</sup>, including one of our patients with a variant of HSP in infants, named acute hemorrhagic edema<sup>10</sup>.

Efficacious drug therapy for CAEBV infection is limited and the treatment is not well-known. Antiviral or immunomodulatory agents, such as acyclovir, have been used with partial response. In addition, immunosuppressive drugs, including corticosteroids, have been indicated in advanced disease<sup>2</sup>, as utilized in our population. Furthermore, efficacious allogeneic bone marrow transplantation was recently reported in rare cases with severe disease; however a protocol should be established<sup>2</sup>.

In conclusion, even rarely, CAEBV infection may mimicking HSP in pediatric population and the presence of important lymphadenopathy associated to purpura should be a warning sign for this diagnosis.

#### Acknowledgment

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (Grant 300248/2008-3 to CAS) and Federico Foundation to CAS.

#### Correspondence to

Prof. Clovis Artur Silva  
Rua Araioses, 152/81 – Vila Madalena  
Sao Paulo - SP - Brazil, ZIP – 05442-010  
FAX: 00 55 11 3069-8503  
Phone – 55 11 3069-8563  
E-mail – clovis.silva@icr.usp.br

#### References

- Ohshima K, Kimura H, Yoshino T et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: Overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* 2008; 58: 209-217.
- Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 2006; 16: 251-26.
- Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan M et al. The EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; in press.
- Kimura H, Morishima T, Kanegane H et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 527-533.
- Lu G, Xie ZD, Zhao SY et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 262-266.
- Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001; 98: 280-286.
- de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 259-266.
- Júnior CR, Yamaguti R, Ribeiro AM, Melo BA, Campos LM, Silva CA. Lesões vésico-bolhosas hemorrágicas na Púrpura de Henoch-Schönlein e revisão da literatura. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 452-456.
- Suehiro RM, Soares BS, Eisencraft AP, Campos LM, Silva CA. Acute hemorrhagic edema of childhood. *Turk J Pediatr* 2007; 49:189-192.
- Yamamoto M, Ohga S, Ohnishi Y, Inomata H. Optic disk vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica* 2002; 216: 221-225.
- Kanai K, Kuwabara S, Mori M et al. Leukocytoclastic-vasculitic neuropathy associated with chronic Epstein-Barr virus infection. *Muscle Nerve* 2003; 27: 113-116.
- Lande MB, Mowry JA, Houghton DC et al. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12: 651-653.
- Grech V, Vella C. Henoch-Schoenlein purpura with nephritis in two siblings following infectious mononucleosis. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 297-298.
- Kim CJ, Woo YJ, Kook H et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with Epstein-Barr virus infection in twins. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 247-248.

## AMYLOIDOSIS SECONDARY TO RHEUMATIC DISEASES – 16 CASES

Lígia Silva\*, Luzia Sampaio\*, Georgina Terroso\*, Gabriela Almeida\*, Raquel Lucas\*\*,  
Elisabete Rios\*\*\*, J. Miguel Bernardes\*\*\*, Alexandra Bernardo\*\*\*\*, Eva Mariz\*\*\*\*, Iva Brito\*\*\*\*,  
José Pinto\*\*\*\*, Céu Maia\*\*\*\*, J. Silva Brito\*\*\*\*, Francisco S. Ventura\*\*\*\*

### Abstract

**Introduction:** Secondary amyloidosis (SA) results of tissue deposition of an acute phase reactant protein produced by chronic inflammation. Its incidence appears to be declining, following the improvement of medical care to primary diseases. Our aim is to assess a group of Portuguese patients with amyloidosis secondary to inflammatory rheumatic diseases, and their evolution over the past 10 years. **Methods:** The study comprised 16 patients with SA confirmed by tissue biopsy, hospitalized in the Rheumatology Department of Hospital São João in Oporto in the last 10 years. We made a protocol on epidemiological, clinical and analytical data focusing the rheumatic disease and SA, and possible elements of connection between them.

**Results:** Of the 16 patients, mainly women (81,2%), with mean age at entry of 56 years, 68,8% had rheumatoid arthritis. Amyloidosis was diagnosed in average at 13,5 years of primary rheumatic disease, and its main manifestation was kidney involvement, which together with infection and orthopaedic surgery or its complications, were the leading causes of hospitalization. In this time interval, 6 patients died. They were older, with longer duration and lower rate of treatment of the primary rheumatic disease, and had SA diagnosed 1,5 years before death (different of the 5 years of those that still alive). They had higher rate of gastrointestinal, neu-

rological and serious kidney involvement, and hospitalizations.

**Conclusions:** Improving medical care in rheumatic inflammatory diseases has reduced the incidence of SA. Also, biotherapy appears to be achieving positive results in established amyloidosis, whatever the mechanisms involved. Our data, on Portuguese patients, seems to follow this trend.

**Keywords:** Secondary amyloidosis; Amyloid A; Rheumatic diseases.

### Introduction

Secondary amyloidosis (SA) is a disorder resulting from the extracellular tissue deposition of protein fragments of serum amyloid A, an acute phase reactant, produced by ongoing or recurring inflammation<sup>1-3</sup>. The overall incidence in autopsies in western countries is estimated at 0,5 to 0,86%, where the most frequent underlying diseases are rheumatoid arthritis (RA) (23-51%), juvenile idiopathic arthritis (JIA) (7-48%), and ankylosing spondylitis (ASp) (0-12%). However, in other areas, autoinflammatory and chronic infectious disorders are more frequently associated<sup>4-7</sup>. The reason why other rheumatic diseases like systemic lupus erythematosus (SLE) have lower incidence of SA is unknown, but it may be related to activation of different proteolytic pathways<sup>7,8</sup>. In living patients with RA, the incidence of AA found in biopsies ranges 7-29%, and 2-11% of RA patients have symptomatic disease<sup>7,9-12</sup>. It predominantly affects seropositive, long-standing (mean duration of RA at SA diagnosis of 15,4 years), poorly controlled, severe and extrarticular disease<sup>4,7,10,13</sup>.

Renal involvement, manifesting in 59% of RA patients, is the most characteristic initial presentation, with proteinuria in 70% of cases, and contributes to

\*Internato Complementar de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

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

\*\*\*Internato Complementar de Anatomia Patológica no Hospital de São João

\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

\*\*\*\*\* Director dos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

39% of deaths. In JIA and ASp patients with SA, kidney involvement occurs in almost all, and contributes to 43% and 6% of deaths, respectively<sup>6,7,14</sup>. Other less frequent manifestations concern the gastrointestinal (24-58%), cardiac (9-40%), (peripheral and central) nervous, hematologic and pulmonary systems<sup>3,7,15,16</sup>. Musculoskeletal and skin manifestations of SA are rare. Clinical presentation is often difficult to differentiate from the primary rheumatic disease itself. Also its multiple possible mechanisms of pathogenesis and co-morbidities, like drug induced, immune-complex and cardiovascular disease, make this task nearly impossible. Therefore, diagnosis is suggested by the clinical manifestations, but established only by tissue biopsy<sup>3,7</sup>.

SA is generally associated to a poor prognosis, with a 4-year survival rate of 58% from the time of diagnosis, being considered responsible for shortening of lifespan of RA patients by 7,7 years. Treatment is directed to the underlying inflammatory disorder, and better control of the primary rheumatic disease seems to be reducing the incidence of SA<sup>4,17</sup>. Also recent studies suggest a specific role of anti-cytokine therapies, interfering in the hepatic amyloid precursor synthesis induced by interleukins 1, 6 and tumour necrosis factor<sup>16,18-21</sup>. The levels of some proinflammatory cytokines correlate with synovitis, and have also been demonstrated to correlate with levels of serum AA and disease course in patients with established SA<sup>22</sup>. In addition, new approaches specifically aimed at established amyloidosis are under investigation<sup>16,23-25</sup>.

We intend to make the characterization of a Portuguese population of patients with amyloidosis secondary to inflammatory rheumatic diseases, and their evolution in the last 10 years.

## Methods

This study included 16 adult patients with a rheumatic disease and SA confirmed by positive Congo-red staining in tissue biopsy (in abdominal fat pad, kidney or rectal mucosa), hospitalized in the Rheumatology Department of Hospital São João in Oporto, in the last 10 years (2000-2009). We excluded patients with primary and dialysis-related amyloidosis, and also a patient with SLE and organ-specific (tongue) amyloidosis. Their clinical histories were reviewed, collecting epidemiological, clinical and analytical data focusing on the primary disease features possibly related to SA, as described in the li-

terature, and its manifestations and outcome. We registered the primary rheumatic disease, its duration, treatment with corticosteroid, disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) and biologic drugs (anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ ), seropositivity for rheumatoid factor (RF) or anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), and their titre, in relation with levels of sedimentation rate and C-reactive protein, in the computerized records of serial analysis over the years of follow-up on an outpatient basis, history of (non-traumatic) orthopaedic surgery, sex, age (at the 1<sup>st</sup> hospitalization, and at the time of the study or at time of death), number of hospitalizations in the Rheumatology department and other services, their mean duration and main causes, and death. Focusing amyloidosis, we recorded the date of diagnosis, the technique of biopsy that confirmed it, the initial manifestations (that involved renal, cardiac, gastrointestinal and neurologic systems), and the evolution, namely the analytical parameters since the beginning of biotherapy, and the need for dialysis.

## Results

The population's main features evaluated in this study are summarized in Table I. Of the 16 patients included, mainly women (81,2%), 6 with a mean age at entry of 64 years, died. Of these, all women, 4 had the diagnosis of RA, one JIA and the other one, SLE. Their primary rheumatic disease had an average of 23 years duration, 21,5 years of disease when diagnosed SA. They died, on average, 1,5 years after this diagnosis. They had an average of 5 hospitalizations (1 in the Rheumatology department), with a duration of 16,8 days each (median), mainly due to infectious complications, and less frequently for orthopaedic surgery. Only 16,7% underwent surgery for prosthetic joint placement or correction of deformities secondary to the underlying disease (Figures 1, 2). 5 patients have records of having been discharged from hospital after an episode of sepsis (3 with starting point in infected bedsores, one with respiratory infection, and another with appendicitis and abscess). One of these died for sepsis in a subsequent hospitalization.

The remaining 10 patients, alive, had mean age at entry of 47 years. 70% are women, and 70% have RA. The other primary rheumatic diseases are 2 cases of ASp (both male), and one of JIA (RF positive). Comparing with the 6 patients deceased, these

**Table I. Main features of the population**

|                                                                                            | <b>Global population<br/>(n=16)</b> | <b>Alive patients<br/>(n=10)</b> | <b>Deceased<br/>patients (n=6)</b> | <b>P<br/>value</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Female (%)                                                                                 | 81,2                                | 70                               | 100                                | 0,25               |
| Age (years), median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ):                                   |                                     |                                  |                                    |                    |
| at 1st hospitalization                                                                     | 56 (42,5-65,5)                      | 47 (35-60)                       | 64 (56-71)                         | 0,03               |
| at the time of the study/at time of death                                                  | NA                                  | 57 (44-64)                       | 66,5 (64-71)                       | 0,06               |
| <b>Primary rheumatic disease:</b>                                                          |                                     |                                  |                                    |                    |
| duration (years), median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )                               | 19 (13-26,5)                        | 18 (14-22)                       | 23 (11-31)                         | 0,59               |
| rheumatoid arthritis (%)                                                                   | 68,8                                | 70                               | 66,7                               | >0,99              |
| RF and/or ACPA positive (%)                                                                | 68,8                                | 80                               | 50                                 | 0,29               |
| orthopaedic surgery (%)                                                                    | 50                                  | 70                               | 16,7                               | 0,12               |
| Treatment with:                                                                            |                                     |                                  |                                    |                    |
| corticosteroids (%)                                                                        | 100                                 | 100                              | 100                                | >0,99              |
| DMARDs (%)                                                                                 | 62,5                                | 80                               | 33,3                               | 0,12               |
| biotherapy (%)                                                                             | 37,5                                | 60                               | 0                                  | 0,03               |
| <b>Amyloidosis</b>                                                                         |                                     |                                  |                                    |                    |
| Duration (years), median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )                               | 4 (2-5,5)                           | 5 (3-6)                          | 1,5 (1-2)                          | 0,03               |
| Time since onset of primary rheumatic disease and diagnosis of amyloidosis (years, median) | 13,5 (10-23)                        | 11 (10-16)                       | 21,5 (9,9-24)                      | 0,30               |
| Confirming biopsy:                                                                         |                                     |                                  |                                    |                    |
| abdominal subcutaneous fat (%)                                                             | 43,8                                | 50                               | 33,3                               |                    |
| kidney (%)                                                                                 | 50                                  | 50                               | 50                                 | 0,63               |
| rectal mucosa (%)                                                                          | 6,2                                 | 0                                | 16,7                               |                    |
| Renal involvement (%)                                                                      | 93,3                                | 90                               | 100                                | >0,99              |
| Initial presentation:                                                                      |                                     |                                  |                                    |                    |
| proteinuria (%)                                                                            | 68,8                                | 60                               | 83,3                               | 0,59               |
| renal insufficiency (%)                                                                    | 68,8                                | 70                               | 66,7                               | >0,99              |
| Evolution:                                                                                 |                                     |                                  |                                    |                    |
| progressive deterioration - dialysis (%)                                                   | 37,5                                | 30                               | 50                                 | 0,61               |
| improve after start biotherapy (%)                                                         | 13,3                                | 40                               | NA                                 | NA                 |
| Cardiac involvement (%)                                                                    | 37,5                                | 40                               | 33,3                               | >0,99              |
| Gastrointestinal involvement (%)                                                           | 37,5                                | 10                               | 83,3                               | 0,01               |
| Neurological involvement (%)                                                               | 25                                  | 10                               | 50                                 | 0,12               |
| <b>Hospitalizations:</b>                                                                   |                                     |                                  |                                    |                    |
| Number per patient, median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ):                            |                                     |                                  |                                    |                    |
| total                                                                                      | 4,5 (3-7)                           | 3,5 (3-7)                        | 5 (4-7)                            | 0,62               |
| Rheumatology department                                                                    | 1,5 (1-4)                           | 2,5 (1-4)                        | 1 (1-4)                            | 0,68               |
| Duration of each (days), median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )                        | 12,1 (8-21,5)                       | 11 (6,8-15)                      | 16,8 (12-30,3)                     | 0,16               |

Notes: a) NA: not applicable. b) Differences between proportions were tested using Fisher's exact test, and differences in distributions of continuous variables were compared with the Wilcoxon test. c) P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>: 25th-75th percentiles of each distribution (limits of the interquartile range).

younger patients were sooner and more often treated with DMARD (80% versus 33,3%) and biotherapies (60% versus 0%), and 70% (versus 16,7%) underwent orthopaedic surgery (for non-traumatic reasons). Their primary rheumatic disease was diagnosed in average 18 years before, 11 years at the

time of amyloidosis diagnosis. They have this diagnosis, in average, for 5 years. Their hospitalizations were most frequently due to orthopaedic surgery or its complications (like placement or revision of prosthetic joint), but also for other various reasons, like suspected septic arthritis, iatrogenic cytope-

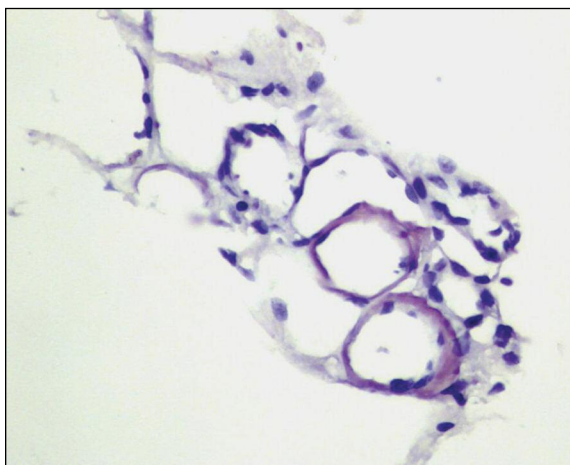


**Figure 1.** 37-year-old female with Juvenile Idiopathic Arthritis, polyarticular, rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies positive, with 31 years of evolution

nia, respiratory or urinary infections with worsening of primary disease or renal function.

Focusing amyloidosis, the study of subcutaneous abdominal fat confirmed the diagnosis in 43,8% of cases. In the remaining cases, either because it was negative (but persisted a strong clinical suspicion) or to exclude other pathogenic mechanisms, patients underwent kidney biopsy (Figures 3, 4), and in one case, biopsy of rectal mucosa.

The initial presentation of kidney involvement, present in 15 patients, was proteinuria and renal insufficiency in 68,8% of cases, each. Of the 6 patients treated with biologic drugs, now for an average of 4,8 years, all of them still alive, and 4 improved their analytical parameters of sedimentation rate, C-reactive protein, titres of RF and ACPA, and 2 (in 5 with renal involvement) improved their renal function (proteinuria and creatinine clearance). The one patient without renal involvement is treated with anti-TNF $\alpha$  for 6 years.



**Figure 3.** Kidney biopsy – Congo red staining

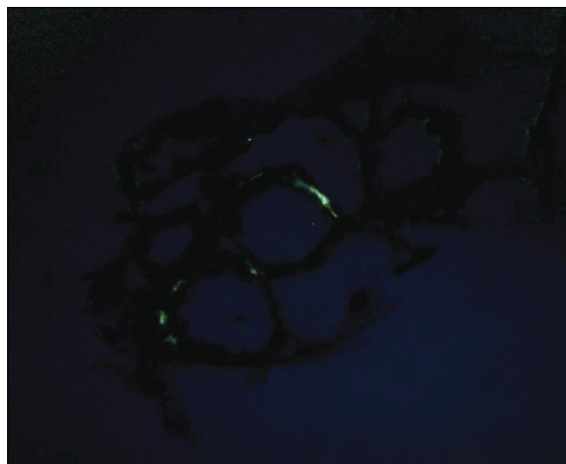


**Figure 2.** 64-year-old patient, seropositive Rheumatoid Arthritis with 15 years of evolution

The other main manifestations of amyloidosis were cardiac (mainly dilated cardiomyopathy and conduction disorders), gastrointestinal (changes in bowel habits and hepatomegaly), and neurological (2 cases of stroke, 1 case of autonomic and another with peripheral neuropathy).

## Discussion

It is difficult to document the course of SA, since its nonspecific and slowly progressive manifestations and findings in diagnostic procedures, rarely allow to determine when this complication began. This



**Figure 4.** Kidney biopsy- Congo red staining shows characteristic apple-green birefringence under polarized light, positive for amyloid

is especially true when it comes to rheumatic diseases, with symptoms frequently overlapping<sup>3,7,10</sup>. As in previous studies, we also felt these limitations, reflected in the small number of patients included. Here too, nephropathy (renal insufficiency), cardiomyopathy (cardiac insufficiency), gastrointestinal symptoms and infections were the main causes of morbidity (and hospital admissions)<sup>3,7,15,16</sup>. We were unable to determine the direct cause of death in most cases, because only one patient died during hospitalization. However, records of last admissions suggest that their overall clinical condition was too fragile (3 of them bedridden, with ulcers, and one with terminal nephropathy in dialysis).

The older age at 1<sup>st</sup> hospitalization, higher mean number of admissions, and longer duration and lower rate of treatment of the primary rheumatic disease, can point to a weaker medical monitoring of the 6 patients who later died, and explain a delay in diagnosis of amyloidosis, in average 1,5 years before death. This probably also explains their higher rate of gastrointestinal, neurological and serious kidney involvement (50% of patients required dialysis). These patients were older, which is consistent with data showing that improving medical care in rheumatic inflammatory diseases has reduced the incidence and morbidity of SA<sup>4,17</sup>. The use of biotherapies seems to have obtained good results in established amyloidosis, regardless of what has been the mechanism involved<sup>16,18-22,25</sup>.

This assessment, which addressed Portuguese patients not previously evaluated, approaches to data published in other populations, but much remains to be done.

## Conclusions

Improved treatment protocols on rheumatic diseases appear to be decisive in reducing the incidence of SA. Some biotherapies directed to the primary rheumatic disease, are surprising for their positive effects on established SA, which may be related to common pathogenic pathways. Moreover, efforts are being developed to diagnose and treat SA earlier and in a targeted way.

## Correspondence to

Lígia Silva  
Serviço de Reumatologia do Hospital de São João,  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4202-451 Porto, Portugal  
E-mail: ligia1silva@yahoo.com

## References

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-596.
- Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:109-118.
- Gorevic P. An overview of amyloidosis. In: UpToDate, Schur PH (Ed), UpToDate 2010. Accessed at 4 June 2010.
- Hazenbergh B, Van Rijswijk M. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis* 2000;59:577-579.
- Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-2005.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JÁ, Gallimore JR, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;23:2361-2367.
- Gorevic P. Causes and diagnosis of secondary (AA) amyloidosis and relation to rheumatic diseases. In: UpToDate, Schur PH (Ed), UpToDate 2010. Accessed at 4 June 2010.
- Monteiro P, Abreu P, Salvador MJ, Malcata A. Amiloidose secundária e Lúpus eritematoso sistémico. *Acta Reumatol Port* 2009;34:400-4004.
- Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 2001;44:66-72.
- Younes M, Korbaa W, Moussa A et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:254-259.
- Wakhlu A, Krisnani N, Hissaria P, Aggarwal A, Misra R. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:948-951.
- Alishiri GH, Salimzadeh A, Owlia MB, Forghanizadeh J, Setarehshenas R, Shayanfar N. Prevalence of amyloid deposition in long standing rheumatoid arthritis in Iranian patients by abdominal subcutaneous fat biopsy and assessment of clinical and laboratory characteristics. *BMC Musculoskeletal Disorders* Published Online First: 15 May 2006. doi:10.1186/1471-2474-7-43.
- Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones J.M. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000;93: 535-542
- Takeshi Kuroda T, Tanabe N, Harada T et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:498-505.
- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994;34: 939-946.
- Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis- Recent De-

- velopments. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:356-368.
17. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-123.
  18. Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol* 2004;59:152-158.
  19. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* 2008;2:75-82.
  20. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* Published Online First: 26 March 2010. doi: 10.1007/s00296-010-1457-7.
  21. Nakamura T, Higashi SI, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* Published Online First: 5 May 2010. doi: 10.1007/s10067-010-1469-4.
  23. Dember LM. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:469-472.
  24. Gorevic P. Pathogenesis of secondary (AA) amyloidosis. In: UpToDate, Schur PH (Ed), UpToDate 2010. Accessed at 4 June 2010.
  25. Gilmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:263-270.

## COEXISTENCE OF SHORT FIFTH METACARPALS IN A FEMALE PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATED WITH COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TYPE-I

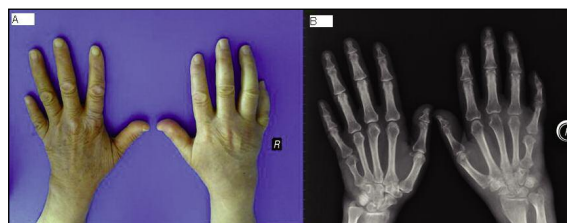
Ali Bicer\*, Ozge Goksu\*, Emel Gunay\*\*, Muge Sarikaya\*

Short digits, metatarsal and metacarpal bones may occur congenitally as an isolated case or as a manifestation of several genetic and acquired disorders resulting from a premature closure of the physal plate<sup>1</sup>. The fourth and fifth metacarpals tend to be the most affected bones in the hand<sup>2</sup>. Symmetrical short fifth metacarpals have been described usually as case presentations in a few reports in the literature<sup>3,4</sup>. We herein described a female patient with ankylosing spondylitis (AS) in association with complex regional pain syndrome (CRPS) type I in the right hand and congenitally bilateral short fifth metacarpals.

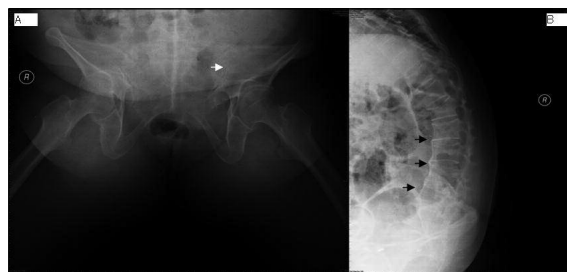
### Case Report

A 59-year-old woman was admitted to our hospital because of low back pain for 20 years. Low back pain was aggravated by inactivity and associated with lumbar morning stiffness occasionally lasting over than 1 hour. She was also complaining of swelling with excessive pain to light touch on her right hand. She declared that she had bilateral short fifth finger since birth. On musculoskeletal examination, she had typical ankylosing spondylitis (AS) appearance with kyphosis and an excessive lumbar flexion posture. She had limited range of motion of the cervical and lumbar spine in all directions. Modified lumbar Schober test was 0,5 cm. Maximum expansion of chest was found to be 2 cm, measured at the level of the fourth intercostal space during maximum inspiration. Her right hand was very painful to palpation and the skin of her right hand was glossy, edematous, unwrinkled and reddish (Fi-

gure 1). Range of motion of right hand was limited. The results of routine laboratory assessments were normal, and HLA-B27 was positive. Radiological examination revealed syndesmophytes at several thoraco-lumbar vertebrae, unilateral grade III sacroilitis, and short fifth metacarpal bones with no local patchy osteoporosis (Figures 1, 2). Three phase bone scintigraphy was performed after i.v. injection of 20 mCi Tc-99m methylene diphosphonate [MDP]. On the flow and blood pool images radiopharmaceutical accumulation was increased on the right wrist and hand related to hyperemia. On delayed phase bone imaging diffusely increased Tc-99m MDP uptake was also observed on bony structures (Figure 3). Scintigraphic evaluation was compatible with CRPS type 1. AS and CRPS type-I



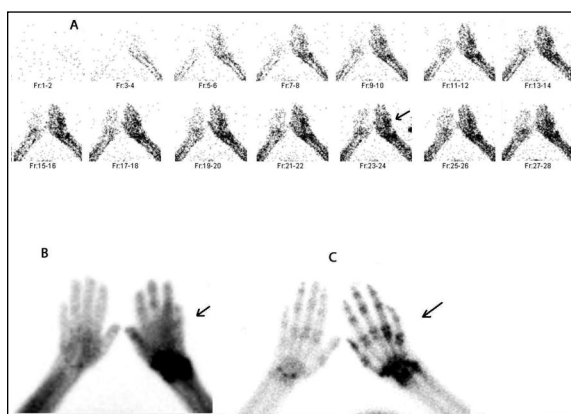
**Figure 1.** Patient's hands with the right hand appearing edematous (A) and bilateral short fifth metacarpals on the anteroposterior hand radiograph (B)



**Figure 2.** Anteroposterior lumbosacral radiograph showing grade III sacroilitis (A) and lateral thoraco-lumbar radiograph demonstrating syndesmophytes (B)

\*University of Mersin, School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Zeytinlibahce Caddesi, 33079, Mersin, Turkey

\*\*University of Mersin, School of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Zeytinlibahce Caddesi, 33079, Mersin, Turkey



**Figure 2.** Three phase bone scintigraphy revealed increased Tc-99m MDP uptake (arrows) on the flow (A), blood pool (B) and delayed phase bone imaging (C) on the right hand and wrist

was diagnosed on the basis of clinical and radiological findings. Pregabalin 300 mg and salmon calcitonin 100 IU daily, in association with sulphasalazine 2g/ and a nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy was initiated. Symptoms were resolved in one month.

CRPS type I is characterized by sensory pain and vasomotor disturbances, trophic changes and impaired motor function that frequently affects the extremities with hand, wrist, knee, ankle and foot being the commonest affected<sup>5</sup>. The occurrence of CRPS type I in combination with inflammatory disease has been reported rarely<sup>6</sup>. We herein report a CRPS type I associated with ankylosing spondylitis and coexisting with short fifth metacarpals in the same individual. We believe that inflammatory factors play a major role in the development of CRPS type I.

### Correspondence to

Dr. Ali Bicer  
Mersin Universitesi Tip Fakultesi  
Hastanesi, Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı, Zeytinlibahce Cad.  
33079, Mersin, Turkey  
Tel: + 90 324 3374300  
Fax: + 90 324 3374305  
E-mail: alibicer@mersin.edu.tr

### References

1. Aarntzen EH, Barrera P. Short digit. What's up? *Arthritis Rheum* 2007; 57:1568-1571.
2. Armour CM, Bulmann DE, Hunter AG. Clinical and radiological assessment of a family with mild brachydactyly type A1: the usefulness of metacarpophalangeal profiles. *J Med Genet* 2000; 37: 292-296.
3. Patel V, Alban Davies H. Insulin resistance type A and short 5th metacarpals. *Diabetic Med* 2003; 20: 500-504.
4. Hyari M, Hamamy H, Barham M, Al-Hadidy A, Ajlouni K. Familial short fifth metacarpals and insulin resistance. *Skeletal Radiol* 2006; 35: 702-705.
5. Kumar R, Aggarwal A, Faridi MM. Complex regional pain syndrome type I and scurvy. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 529-531.
6. Conca W, Laubenberger J, Krause T, Blumberg H, Peter HH. Post traumatic reflex sympathetic dystrophy anteceding inverse psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 783-785.

## ARTROPATIA TOFÁCEA CRÓNICA E LEPRO NUM MESMO DOENTE

Filipa Teixeira\*, Ana Ribeiro\*, Mónica Bogas\*\*, Carmo Afonso\*\*\*, Domingos Araújo\*\*\*\*

A Hanseníase é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo ácido-álcool resistente, intracelular obrigatório, que tem predilecção pela pele e nervos periféricos sendo, por isso, o envolvimento cutâneo e neurológicos os mais preponderantes<sup>1</sup>. As manifestações músculo-esqueléticas são, no entanto, também relativamente comuns durante o curso da doença e em algumas ocasiões podem ser a manifestação inicial, colocando dificuldades diagnósticas<sup>2</sup>. A coexistência de lepra num doente com outra patologia osteoarticular resulta num achado de manifestações clínicas e radiológicas que poderão constituir um desafio diagnóstico.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 76 anos, enviado à consulta de Reumatologia com a suspeita de Artrite Reumatóide por ter deformidades articulares importantes.

Da história clínica destacavam-se, de facto, múltiplas deformidades articulares que se estabeleceram aparentemente de forma insidiosa e sem queixas dolorosas significativas ao longo dos anos envolvendo, cotovelos, punhos, pequenas articulações das mãos, joelhos, tíbio-társicas e pés.

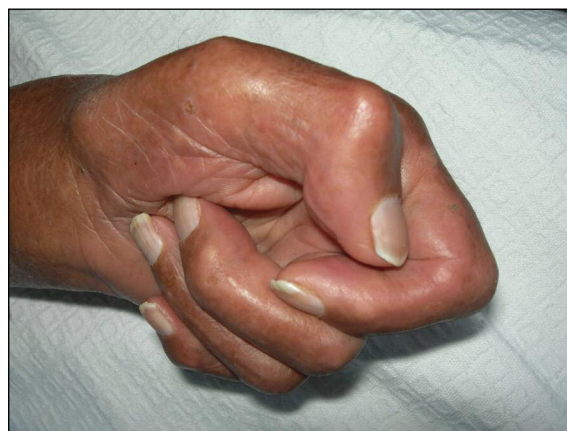
Tinha como antecedentes relevantes o diagnóstico de doença de Hansen há 30 anos, nessa altura, medicado com terapêutica tripla (dapsona, clofazimina e rifampicina). No momento da observação, havia suspeita de recidiva recente traduzida por úlcera cutânea na região calcaneana esquerda, cujo diagnóstico histológico foi de Lepra indeterminada, pelo que estava medicado com dapsona. Referia ainda ter sido medicado com alopurinol

que, aparentemente, nunca cumpriu.

No exame objectivo, apresentava deformidade em flexão fixa do cotovelo esquerdo, múltiplas deformidades articulares das mãos, com retracção tendinosa e deformidade em flexão fixa dos dedos («mão em garra») e nódulos subcutâneos muito sugestivos de tofos gotosos localizados à face palmar e dorsal destes. Além disso, destacavam-se deformidades evoluídas em valgo da articulação tíbio-társica e do joelho direito, assim como sequelas de



**Figura 1.** Tofos gotosos na mão direita



**Figura 2.** Atitude em flexão da mão esquerda («mão em garra»)

\*Interna Complementar de Reumatologia, Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima

\*\*\*Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima

\*\*\*\*Chefe e Director de Serviço de Reumatologia, Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima



**Figura 3.** Radiografia AP das mãos – quistos ósseos no carpo, erosões e geodes nas metocarpofalângicas e interfalângicas proximais



**Figura 4.** Amputação do hallux esquerdo e úlcera plantar

amputação cirúrgica do hallux esquerdo e úlcera plantar do mesmo pé. No exame neurológico, observou-se diminuição dos reflexos osteotendinosos nos membros inferiores, não tendo sido possível avaliar correctamente eventuais alterações das sensibilidades superficial e profunda por incapacidade de colaboração do doente.

Analicamente apresentava hemoglobina de 9,3 g/dL com normocitose e normocromia, VS de 35 mm/h e PCR de 0,15 mg/dL, ácido úrico de 8,7 mg/dL e insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina de 55,6 mL/min).

Do estudo radiológico destacavam-se a destruição marcada de algumas articulações interfalângi-



**Figura 5.** Radiografia AP dos pés – Reabsorção das falanges distais, algumas com aspecto *Licked candy stick* e erosões em «saca bocado» na 1ª e 5ª MTF

cas proximais e distais das mãos com anquilose secundária, erosões e quistos ósseos mais proeminentes nos carpos e em algumas metocarpofalângicas, reabsorção óssea das falanges distais (aspecto *licked candy stick*), bem como erosões em “saca-bocado” a nível dos pés e ainda gonartrose grau 4 à direita e 3 à esquerda segundo a escala de Kellgren/Lawrence<sup>3</sup>. O estudo do líquido sinovial revelou a presença de cristais de monourato de sódio e a electromiografia evidenciou sinais de neuropatia periférica, sensitiva e motora, embora fossem referidas dificuldades técnicas na caracterização das lesões pelo espessamento cutâneo.

Concluimos que o doente apresentava manifestações clínicas e radiológicas correspondentes à sobreposição de artropatia tofácea crónica e de artropatia neuropática no contexto de doença de Hansen.

Na base do envolvimento osteoarticular na doença de Hansen, podem estar implicados vários mecanismos fisiopatológicos, sendo a artropatia neuropática e a infecção directa da articulação pelo *Mycobacterium leprae* os mais frequentes<sup>4</sup> que neste caso clínico, se traduziram, pela reabsorção óssea das falanges distais, desorganização e destruição articular. Poder-se-á considerar ainda a hipótese de ter havido uma artrite reactiva à própria infecção, com um quadro de poliartrite evoluindo

para artropatia crónica<sup>4</sup>.

A artropatia tofácea crónica, traduzida, neste doente, clinicamente pelos tofos gotosos e radiologicamente pelas erosões em «saca-bocado», sendo uma patologia frequente na nossa população, a sua sobreposição com a doença de Hansen pode ter sido apenas coincidência. Por outro lado, a insuficiência renal, provavelmente secundária a fármacos usados no tratamento da Hanseníase, poderá também ter contribuído para um agravamento da hiperuricémia.

A fase já avançada de ambas as patologias, neste doente, não nos permitiu avaliar qual ou quais os mecanismos preponderantes no estabelecimento das suas lesões nem diferenciar de forma clara quais os achados radiológicos que resultaram de uma ou outra situação.

#### **Correspondência para**

Filipa Daniela Dias Teixeira  
Serviço de Reumatologia  
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima  
E-mail: filipadteixeira@gmail.com

#### **Referências**

1. Ridley, DS; Jopling, WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1966;4:255-273
2. Vengadakrishnan K, Saraswat PK, Mathur PC. A study of rheumatologic manifestations of leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:76-78
3. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502
4. Gibson T, Ahsan Q, Hussein K. Arthritis of leprosy. *Br J Rheumatology* 1994; 33:963-936

## DOENÇA DE LEDDERHOSE – UM CASO CLÍNICO

Eduardo Aguiar Oliveira\*, Telmo Pato\*\*, Anabela Barcelos\*\*\*

A doença de Ledderhose (também conhecida como Fibromatose da Fáscia Plantar, Morbus Ledderhose ou Fibromatose Plantar) é uma patologia rara. É uma doença fibromatosa benigna, assim como a Contractura de Dupuytren, de etiologia desconhecida. Na literatura existem vários estudos que têm demonstrado associação desta doença com a doença hepática alcoólica, Diabetes Mellitus, utilização de anticonvulsivantes, além de uma forma familiar autossómica dominante<sup>1-4</sup>.

A doença de Ledderhose pode ocorrer em 5 a 10% dos doentes com Contractura de Dupuytren<sup>4</sup>.

Caracteriza-se pelo espessamento e hialinização do feixe de fibras de colagénio da fáscia plantar, com formação de nódulos palpáveis e contração da mesma<sup>5</sup>. Ocorre sobretudo na região medial da referida fáscia, originando dor com a marcha, podendo evoluir para a contractura dos dedos dos pés.

Numa fase inicial, os nódulos são indolores. Com o evoluir da doença tornam-se maiores originando dor e dificuldade na marcha; por vezes surgem parestesias quando comprimem estruturas nervosas e nos casos mais graves pode ocorrer ulceração dos nódulos com sobreinfecção secundária<sup>6</sup>.

O tratamento varia de acordo com a fase de evolução da doença. Na fase inicial, o doente deve ser tranquilizado quanto à benignidade das lesões e da importância do controlo da diabetes ou abstinência etílica, caso se justifique. A utilização de calçado adequado, assim como o uso de palmilhas específicas para alívio da pressão sobre os nódulos pode ser suficiente. Nas fases mais avançadas, em que os nódulos são muito dolorosos interferindo com a marcha, o tratamento de eleição é a cirurgia. Esta consiste na realização de fasciectomia com excisão dos nódulos. A taxa de recidiva é elevada, po-



**Figura 1.** Retraccção dos dedos da mão direita (contractura de Dupuytren)

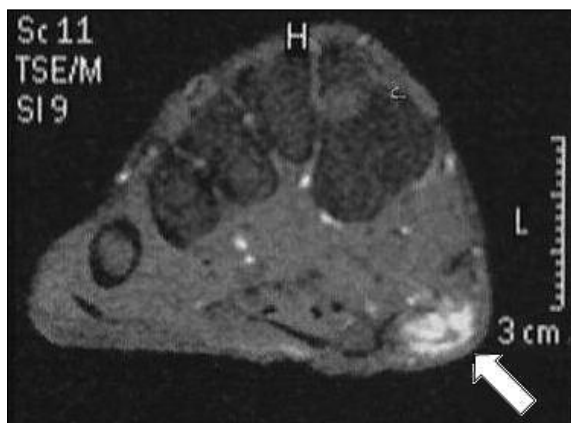


**Figura 2.** Nódulo fibromatoso na planta do pé direito

\*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro.

\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro.

\*\*\*Directora do Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro.



**Figura 3.** RMN do pé direito: nódulo da fáscia plantar (plano coronal)

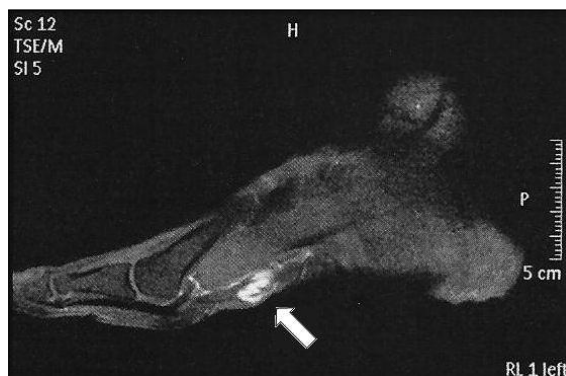
dendo ocorrer em 60 a 85% dos casos.

Apresenta-se o caso de um doente de 64 anos, orientado para consulta de Reumatologia por apresentar lesões nodulares em ambos os pés, com grande incapacidade para a marcha. O doente apresentava antecedentes de contractura de Dupuytren bilateral, já com várias cirurgias à mão esquerda. Negava antecedentes de Diabetes mellitus ou uso de anticonvulsivantes. Tinha hábitos etílicos (ingestão de aproximadamente 40g por dia) até há 5 anos, altura em que surgiram as queixas de contractura de Dupuytren nas mãos.

À observação, apresentava contractura de Dupuytren na mão direita com retracção dos dedos (Figura 1), e na face palmar da mão esquerda, cicatrizes correspondentes às várias cirurgias a que havia sido submetido. Apresentava ainda nódulos na planta de ambos os pés, dolorosos à palpação (Figura 2).

O estudo analítico não revelou alterações e a RMN do pé direito revelou duas nodularidades tecidulares na vertente interna da fáscia plantar, com 1,8cm e 0,8cm, compatíveis com manifestações de fascíte plantar (Figuras 3 e 4).

O doente foi orientado para a consulta de Ortopedia para terapêutica ciúrgica, que decorreu sem incidentes e sem qualquer recidiva até ao momento.



**Figura 4.** RMN do pé direito: nódulo da fáscia plantar (plano sagital)

#### Correspondência para

Eduardo Aguiar Oliveira  
Serviço de Medicina 1 do Hospital Infante D. Pedro,  
E.P.E.  
Avenida Artur Ravara  
3814-501 Aveiro  
E-mail: dr\_edu\_oliveira@yahoo.com

#### Referências

1. Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med* 1989;149:911-914.
2. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al.. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987;147:1065-1067.
3. Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg* 1997;2:206-210.
4. Coral P, Zanatta A, Teive H et al. Doenças de Dupuytren e de Ledderhose associadas ao uso crónico de anticonvulsivantes. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:860-862.
5. Pojer J, Radivojevic M, Willian TE Dupuytren's disease. *Arch Intern Med* 1972; 129: 561-566.
6. Landers PA, Yu GV, White JM, Farrer AK. Recurrent plantar fibromatosis. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 1993;32: 85-93.

■ **The World Congress on Controversies in Bone & Joint Diseases (C-Bone)**

Local e Data: Barcelona, Espanha, 20 a 23 de Janeiro 2011

■ **2nd National Conference Metabolic Bone Disorders**

Local e Data: Londres, Reino Unido, 15 a 16 de Fevereiro 2011

■ **Excellence in Rheumatology**

Local e Data: Istanbul, Turquia, 17 a 19 de Fevereiro 2011

■ **Rheumatology: Improving Primary Care Outcomes Through Diagnosis and Treatment**

Local e Data: Florida, EUA, 28 de Fevereiro a 4 de Março 2011

■ **12º Congresso da SPMFR**

Local e Data: Algarve, Portugal, 10 a 12 Março 2011

■ **International Course on Pain Medicine - ICPM 2011**

Local e Data: Porto, Portugal, 31 Março a 3 Abril 2011

■ **SPI International School of Immunology 2011**

Local e Data: Tavira, Portugal, 28 Março a 01 Abril 2011

■ **31st Workshop for Rheumatology Research (EWRR)**

Local e Data: Amesterdão, Holanda, 3 a 06 Março 2011

■ **2º Simpósio SPR – artrite e osso**

Local e Data: Aveiro, Portugal, 31 Março a 2 Abril 2011

■ **International Course on Pain Medicine - ICPM 2011**

Local e Data: Porto, Portugal, 31 Março a 3 Abril 2011

■ **8th European Lupus Meeting**

Local e Data: Porto, Portugal, 6 a 9 Abril 2011

■ **XXXVII Congreso Nacional de la SER**

Local e Data: Málaga, Espanha, 10 a 13 Maio 2011

■ **3rd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the European Calcified Tissue Society**

Local e Data: Atenas, Grécia, 7 a 11 Maio 2011

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscrive os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em N Engl J Med 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

#### Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: [edtecnarp@gmail.com](mailto:edtecnarp@gmail.com).

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

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

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

#### Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

#### Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

#### Página 3 e seguintes

**Artigos originais:** O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

**Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.**

**Caso clínico:** os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

**O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.**

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

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

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

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

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

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

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

– *Documento electrónico*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Acedido em 25 Janeiro de 2008

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

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

**Tabelas:** As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

**Figuras:** As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF.

**Editoriais:** Os editoriais serão solicitados por convite do Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos

editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

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

**Imagens em reumatologia:** Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

**Modificações e revisões:** No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

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

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

**Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:**

Enviar este documento com o manuscrito para:  
**edtecnicarp@gmail.com**

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

**Todos os autores devem assinar**

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Acta Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2008 and available in [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest.

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

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

#### Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to:  
**edtecnicarp@gmail.com**

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

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

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

#### Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

#### Page 2

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

Abstract in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 350 words for original articles and 180 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

#### Page 3 and following pages

**Original papers:** The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

**Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.**

**Case report:** Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

**A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.**

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

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

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

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

Authors are responsible for the accuracy of the references.

#### Examples:

##### – Journal article

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Article published Online (insert DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

– *Online document*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

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

The number of tables should be limited as described above.

**Figures:** Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

**Editorials:** Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles

published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

**Images in Rheumatology:** Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

**Modifications and proofreading:** Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

**Cover Letter draft:**

Send with manuscript to The Editor: **edtecnicarp@gmail.com**

The authors certify that the manuscript entitled \_\_\_\_\_ (ref ARP\_\_\_\_\_) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

**All authors must sign.**

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

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

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