



Site: [www.cerir.org.br](http://www.cerir.org.br)  
E-mail: [cerir@cerir.org.br](mailto:cerir@cerir.org.br)

**Editor/coordenador:** Wiliam Habib Chahade

*Diretor do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO. Monitor Científico da OMS (Genebra) para a América do Sul da "The bone and joint decade 2000-2010".*

### Editores Associados

Rina Dalva N. Giorgi

*Médica-chefe da Seção de Diagnóstico e de Terapêutica do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO. Presidenta da Sociedade Paulista de Reumatologia (2000-2001).*

Sílvio Figueira Antônio

*Médico encarregado do Setor de Patologias Clínicas Vertebrais do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.*

José Carlos Mansur Szajubok

*Médico - encarregado da Enfermaria e preceptor de Ensino do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO. Presidente do CERIR.*

Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

*Professora titular de Reumatologia e chefe da Unidade Funcional de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.*

### Conselho Editorial

Alexandre Gabriel Jr. (SP)

Antônio Carlos R. Novaes (Santos - SP)

Antônio Carlos Ximenes (Goiânia - GO)

Cidália M. Martinho (SP)

Edgar Baldi Júnior (SP)

Elaine de Azevedo (SP)

Elda M. H. Pastor (SP)

† Gesabel Clemente M. La Haba (Catanduva - SP)

Gilberto S. Novaes (Sorocaba - SP)

Hamid Alexandre Cecin (Uberaba - MG)

Helenice A. Teixeira (Brasília - DF)

Henrique Josef (SP)

Henrique L. Staub (Porto Alegre - RS)

João Elias Moura Júnior (Blumenau - SC)

João Roberto Pereira (SP)

José Carlos A. Pernambuco (Bauru - SP)

José Carlos Felice (SP)

José Goldenberg (SP)

José Ricardo Anijar (SP)

José Tupinambá S. Vasconcelos (Terezina - PI)

Juliana Alexandria Fernandes (SP)

Maria Amazile Toscano (Florianópolis - SC)

Nafice Costa Araujo (SP)

Nílzio Antônio Silva (Goiânia - GO)

Paulo Parisi (São José do Rio Pardo - SP)

Rozeane Luppino (SP)

Sônia Maria A. Anti Loduca Lima (SP)

Sônia Sawaya Hirschheimer (SP)

Walber Pinto Vieira (CE)

Produção Científica do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) e do CERIR (Centro de Estudos de Reciclagem e de Investigação em Reumatologia, do corpo clínico, ex-residentes e estagiários do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO).



Publicação trimestral do



Rua Henrique Martins, 493  
CEP 04504-000 - São Paulo - SP  
Tel.: (11) 3884-9911 - Fax: (11) 3884-9993  
E-mail: [editora@moreirajr.com.br](mailto:editora@moreirajr.com.br)  
Home page: [www.moreirajr.com.br](http://www.moreirajr.com.br)

Diretor Presidente: Américo Moreira Jr.  
Gerente Comercial: M. Rachel Bellusci  
Representante em Presidente Prudente:  
Tatchia Puertas Garcia - Tel.: (18) 231-4858  
Editor de Arte: Victor F. Marcílio  
Revisão: Sônia Garcia  
Patrocínio do Laboratórios Aché  
Tiragem: 2.500 exemplares

*Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica da:*

**131 Doença por depósito de pirofosfato de cálcio (DDPC)**

Alexandre Domingues Barbosa  
Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

*O reumatologista revisita a:*

**140 Moderna abordagem consensual no tratamento da osteoporose**

Tatiane Galdino Leal  
Carlos A. N. Bragaia  
Juliana S. R. Freire

*O reumatologista revisita as:*

**144 Manifestações reumáticas das doenças endócrinas**

Thiago Sotero Fragoso  
Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

*Consenso Brasileiro de Doenças Reumáticas*

**150 Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias:  
Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica  
Diagnóstico e tratamento - Primeira revisão**

Percival D. Sampaio-Barros, Valderílio Feijó Azevedo,  
Rubens Bonfiglioli, Wesley R. Campos, Sueli Coelho da Silva Carneiro,  
Marco Antônio P. Carvalho, Célio Roberto Gonçalves,  
Maria Odete E. Hilário, Mauro W. Keiserman, Nocy H. Leite,  
Karen Mallmann, Eduardo de Souza Meirelles, Walber P. Vieira,  
Antônio Carlos Ximenes

**160 Congressos e Jornadas**

*Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica da:*

## **Doença por depósito de pirofosfato de cálcio (DDPC)**

### **INTRODUÇÃO**<sup>(1,2,17)</sup>

A doença por depósito de cristais diidratados de pirofosfato de cálcio é uma importante causa de artrite nos idosos. A presença dos cristais na cartilagem hialina e/ou na fibrocartilagem é um marcador da doença. A deposição pode ser assintomática ou associada a algumas síndromes clínicas. Alguns termos são utilizados para descrever a artropatia, como:

- **Pseudogota:** descreve uma sinovite aguda induzida pelos cristais diidratados de pirofosfato de cálcio (CDPC), envolvendo uma ou algumas articulações que, clinicamente, lembra um ataque gotoso. Porém, a maioria dos indivíduos com deposição de CDPC nunca apresentam estes episódios.
- **Condrocálcinose:** refere-se à calcificação da cartilagem hialina e/ou fibrocartilagem observada à radiografia. É comumente encontrada na DDPC, porém não é específica da patologia nem todos os portadores são acometidos.
- **Artropatia pelo pirofosfato:** é um termo genérico utilizado para descrever a destruição articular na doença pelos depósitos de pirofosfato de cálcio.

### **PREVALÊNCIA**<sup>(1,3-6)</sup>

A doença por depósito de pirofosfato de cálcio é prevalente nos idosos, sendo a média de idade 75 anos, com aumento da incidência de condrocálcinose após esta faixa etária. A prevalência de achados radiográficos de deposição de pirofosfato de cálcio é a seguinte: de 65 a 74 anos, 15%; de 75 a 84 anos, 36% e em maiores de 84 anos aproximadamente 50%.

Não há diferença na distribuição por sexo, no entanto os ataques de pseudogota acometem mais os homens e os de pseudo-osteoartrite mais as mulheres.

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**<sup>(1,7-12)</sup>

A maioria dos indivíduos com DDPC é assintomática. Dentre os que desenvolvem sintomas há uma variedade

### **Alexandre Domingues Barbosa**

*Médico especializando (E2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médico estagiário do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").*

### **Ângela Luzia Branco Pinto Duarte**

*Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).*

no padrão de envolvimento articular. As manifestações clínicas lembram as da gota, da artrite reumatóide, da osteoartrite e da doença articular neuropática, as quais são seus principais diagnósticos diferenciais.

A classificação da DDPC, que surgiu com os estudos de McCarty e colaboradores, baseia-se na semelhança com aqueles tipos de artrite. Dentre as suas variações, encontramos:

1. Doença assintomática;
2. Pseudogota;
3. Pseudo-artrite reumatóide;
4. Pseudo-osteoartrite;
5. Pseudodoença articular neuropática.

- **Deposição assintomática dos CDPC:** alguns indivíduos com evidência radiográfica ou patológica de condrocálcinose não apresentam sinais ou sintomas clínicos. Esses achados são chamados de deposição *lantânica* dos CDPC e apresentam significado incerto. Não há estudos controlados nessa população para avaliar o desenvolvimento de queixas articulares em relação aos indivíduos não acometidos pela condrocálcinose.

- **Pseudogota:** é caracterizada por uma artrite aguda ou subaguda autolimitada envolvendo uma ou algumas articulações. A apresentação lembra um ataque de gota, porém os ataques tendem a ser mais longos e intensos que numa crise gotosa e os sintomas podem durar de 3 a 120 dias a despeito da terapia.



Figura 1 - Condrocálcinose de menisco de joelho.

Os joelhos (Figura 1) são as articulações mais comumente envolvidas, seguidos pelos punhos, tornozelos, cotovelos, primeiros pododáctilos, ombros e quadris. Achados sistêmicos de febre, leucocitose e aumento do VSH podem ocorrer na DDPC, porém menos freqüentemente que na gota.

Traumas, cirurgias ou doença crônica podem desencadear formas de artrite induzida por cristal. Raramente, os CDPC se acumulam na sinóvia ou estruturas adjacentes, levando à destruição local ou a sintomas compressivos como os tofos gotosos.

As diferenças nos padrões de envolvimento articular da gota e pseudogota são insuficientes para permitir um diagnóstico definitivo sem a demonstração do cristal específico no líquido articular inflamatório. Além disso, a coexistência de urato e CDPC no fluido inflamatório não é incomum dada à freqüência de hiperuricemia (20%) e gota (5%) entre os pacientes com DDPC.

- **Pseudo-artrite reumatóide:** de acordo com Rosenthal, Ryan e McCarty, o termo se aplica a uma poliartrite não erosiva na qual os cristais são encontrados no fluido articular. Ocorre em 5% ou menos dos pacientes sintomáticos com DDPC.

Entre aqueles com pseudo-artrite reumatóide, múltiplas articulações são envolvidas com duração de semanas a vários meses, além da presença de rigidez matinal, espessamento sinovial, edema localizado e restrição da mobilidade articular. O quadro clínico se assemelha ao da artrite reumatóide (Figuras 2 e 3).

Além disso, cerca de 10% dos indivíduos com DDPC apresentam fator reumatóide em baixos títulos que pode provocar confusão diagnóstica. Todavia, as alterações radiográficas são mais típicas de osteoartrite do que de AR.



Figura 2 - Paciente com AR e DDPC. Perda da cartilagem do joelho.



Figura 3 - Paciente com AR e DDPC. Neoformação óssea atípica em AR.

- **Pseudo-osteoartrite:** cerca de 50% dos pacientes com DDPC apresentam uma degeneração articular progressiva. Na metade destes, episódios de artrite aguda típica de pseudogota caracterizam o curso; nos outros a degeneração articular prossegue como um processo de osteoartrite clássica.

Quando articulações tipicamente envolvidas na osteoartrite são acometidas, como as interfalangeanas das mãos, a primeira carpometacarpeana ou os joelhos, um diagnóstico inequívoco não nos é permitido mesmo com o auxílio da radiografia ou com o estu-



Figura 4 - Calcificações em metacarpofalangeanas.



Figura 5 - Envolvimento radiocarpal com formações císticas e condrocalcinose do ligamento triangular do carpo.

do do líquido articular demonstrando evidência de CDPC. Contudo, quando calcificações radiográficas estão presentes precocemente, a DDPC deve ser lembrada como responsável pelo processo, especialmente se as alterações degenerativas envolverem juntas menos comumente acometidas pela osteoartrite como punhos, metacarpofalangeanas, cotovelos e ombros, na ausência de traumas ou estresse laboral (Figuras 4 e 5).

As articulações mais freqüentemente envolvidas na pseudo-osteoartrite são os joelhos, seguidos pelos punhos, metacarpofalangeanas, quadris, ombros, cotovelos e coluna. O padrão de envolvimento simétrico é o freqüente, entretanto alterações degenerativas com predomínio de um dos lados não são incomuns. O achado de contraturas, deformidade em valgo dos joelhos, além da distribuição atípica, pode alertar para a possibilidade da DDPC.

- **Pseudodoença articular neuropática:** artropatia neuropática é caracterizada pela degeneração arti-

“

O padrão de envolvimento simétrico é o freqüente, entretanto alterações degenerativas com predomínio de um dos lados não são incomuns. O achado de contraturas, deformidade em valgo dos joelhos, além da distribuição atípica, pode alertar para a possibilidade da doença por depósito de pirofosfato de cálcio.

”

cular severa que ocorre no curso de uma doença neurológica levando à denervação articular. As juntas acometidas são chamadas de articulações de Charcot.

Vários relatos têm documentado a deposição de CDPC em associação com degeneração articular severa lembrando uma artropatia neuropática. Entretanto, a função neurológica é normal nessa variante da DDPC. A história natural dos pacientes com esse tipo de DDPC ainda não é bem descrita.

A deposição de CDPC na coluna espinal se associa a manifestações clínicas de rigidez matinal, às vezes associada à anquilose óssea, lembrando uma espondilite anquilosante ou uma hiperostose esquelética idiopática difusa, conhecida como DISH. Os sintomas são encontrados mais freqüentemente na DDPC familiar. Além disso, a deposição dos cristais no ligamento flavum em nível cervical ou no ligamento longitudinal posterior em nível lombar pode levar a síndromes compressivas do cordão espinal ou a radiculopatias.

Uma forma de condrocalcinose associada com DISH foi descrita em várias famílias das ilhas de Açores. Os pacientes apresentam evidência radiográfica de DISH e artrite periférica consistente com DDPC. Estudos dessas famílias podem resultar em melhor entendimento da relação entre essas duas patologias.



o achado mais importante na análise do fluido sinovial na DDPC é a presença de cristais com birrefringência fracamente positiva ou ausente com alongação positiva ao microscópio de luz polarizada. Estes se apresentam sob a forma rombóide ou de bastonetes com tamanho de 2-40 mm. Nas crises agudas os cristais são fagocitados por leucócitos polimorfonucleares, enquanto que em juntas cronicamente acometidas eles são encontrados extracelularmente. A concentração de leucócitos do fluido sinovial varia de 15.000 a 30.000 células por mm<sup>3</sup>, com predomínio de neutrófilos (90%).



#### **ACHADOS SINOVIAIS**

- **Fluido sinovial:** o achado mais importante na análise do fluido sinovial na DDPC é a presença de cristais com birrefringência fracamente positiva ou ausente com alongação positiva ao microscópio de luz polarizada. Estes se apresentam sob a forma rombóide ou de bastonetes com tamanho de 2-40 mm. Nas crises agudas os cristais são fagocitados por leucócitos polimorfonucleares, enquanto que em juntas cronicamente acometidas eles são encontrados extracelularmente. A concentração de leucócitos do fluido sinovial varia de 15.000 a 30.000 células por mm<sup>3</sup>, com predomínio de neutrófilos (90%). Além disso, os cristais de pirofosfato são menores, mais difíceis de serem detectados e mais polimórficos

que os cristais de urato monossódico relacionados com a artrite gotosa.

- **Tecido sinovial:** na sinóvia também pode ser pesquisada a presença de CDPC. O uso de hematoxilina e eosina é pouco efetivo em demonstrar a birrefringência, devido à dissolução do CDPC em reagentes ácidos. O uso de alizarina, outro tipo de corante, preserva os cristais e diminui o percentual de falso-negativo dos exames.

#### **IMAGEM**<sup>1,7,13-16</sup>

A sensibilidade da radiografia em detectar condrocalcinose varia em torno de 39%. A avaliação por tomografia computadorizada é boa, porém é raramente utilizada para avaliar de imediato uma articulação dolorosa. A artroscopia somente visualiza a superfície dos cristais nos locais em que a cartilagem articular está lesionada. A ultra-sonografia pode detectar os cristais de pirofosfato, porém sua sensibilidade varia de acordo com a experiência do ultra-sonografista, podendo apresentar sensibilidade semelhante a da radiografia convencional.

#### **1. Achados radiográficos**

**Condrocalcinose:** evidência radiográfica de deposição de CDPC define condrocalcinose. Os depósitos aparecem como pontos ou linhas radiodensas na cartilagem hialina ou articular e, com menos frequência, nos ligamentos ou cápsulas articulares.

Na cartilagem os CDPC se depositam especialmente nos meniscos dos joelhos, na sínfese púbica, no ligamento triangular do carpo, na glenóide e no labrum acetabular e aparecem como uma linha radiopaca paralela à superfície do osso.

As grandes articulações, como joelho, cotovelo, ombro e quadril, são mais acometidas pelos depósitos de cálcio, porém qualquer junta diartrodial pode ser afetada radiograficamente. As calcificações devido aos depósitos de CDPC também podem ocorrer em bursas, ligamentos e tendões (Figura 6).

**Alterações degenerativas:** mesmo na ausência de condrocalcinose, a deposição dos cristais de cálcio é frequentemente associada com alterações radiográficas degenerativas das articulações. Como citado, a deposição dos CDPC deve ser considerada quando achados radiográficos de osteoartrite ocorre em articulações não comumente acometidas na osteoartrite primária.

Alterações degenerativas características na DPPC incluem cistos subcondrais, formação osteofítica exuberante e fragmentação óssea e da cartilagem. Fraturas de estresse ou osteonecrose particularmente nas estruturas do joelho podem ser conseqüências ou promovidas pela deposição de CDPC.

## 2. Achados ultra-sonográficos

Alguns achados ao exame ultra-sonográfico são indicativos da presença de depósitos de cristais diidratados de pirofosfato de cálcio, como:

- Bandas hiperecóticas paralelas à superfície articular cartilaginosa;
- Pequenos pontos hiperecóticos, freqüentemente encontrados nos punhos e nos tendões; e
- Depósitos hiperecóticos nodulares nas bursas.

Ao achados ultra-sonográficos demonstraram sensibilidade e especificidade igual à radiografia convencional em identificar os depósitos de cristais de pirofosfato.

### **DIAGNÓSTICO** <sup>(1,7,8,41)</sup>

O diagnóstico da DPPC deve ser suscitado em pacientes com mais de 65 anos apresentando artrite aguda ou subaguda (especialmente de joelhos), artrite com características like-reumatóide ou like-osteoartrite ou aparente deposição de CDPC à radiografia.

O diagnóstico definitivo se baseia na demonstração dos cristais nos tecidos ou nos fluidos sinoviais e/ou nas alterações radiográficas. A aspiração de uma articulação acometida com análise do fluido sinovial para pesquisa de cristais deve ser sempre realizada quando possível. Os exames de radiografia devem ser estendidos a outras articulações freqüentemente acometidas, mesmo que assintomáticas, em todos os pacientes com diagnóstico suspeito.

### **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

Os critérios diagnósticos para DPPC são baseados na proposta de Ryan e McCarty:

- I. Demonstração dos CDPC no tecido ou fluido sinovial por meios definitivos (Rx de difração, análise química ou microscópico de força atômica);
- II. (a) Identificação de cristais com birrefringência fracamente positiva ou ausente à microscopia de luz polarizada;
- II. (b) presença de calcificação radiográfica típica;
- III. (a) artrite aguda, especialmente de joelhos ou de outras grandes articulações;



**Figura 6** - Calcificação do tendão de Aquiles.

III. (b) artrite crônica, especialmente de joelho, quadril, punho, cotovelo, ombro ou articulações metacarpofalangeanas, principalmente se acompanhada de exacerbações agudas. Os seguintes achados ajudam a diferenciar artrite crônica de osteoartrite:

1. Locais incomuns: punho, metacarpofalangeana, cotovelo e ombro;
2. Achados radiográficos: estreitamento do espaço articular radiocarpal ou patelofemoral, especialmente se isolado;
3. Formação de cistos subcondrais;
4. Degeneração progressiva com colapso e fragmentação do osso subcondral e formação de corpos radiodensos intra-articulares;
5. Formação de osteófito variável e inconstante;
6. Calcificações tendíneas especialmente do tríceps, Aquiles e obturadores.

### **CATEGORIAS**

- **Doença definida:** Critério I ou II (a) mais II (b).
- **Doença provável:** Critério II (a) ou II (b).
- **Doença possível:** Critério III (a) ou III (b), deve servir de alerta para a possibilidade de DDPC subjacente. Na prática, a demonstração definitiva dos cristais é realizada apenas em centros de pesquisa, dessa forma,

**Tabela 1 - Doenças metabólicas que predis põem à deposição de cristais de pirofosfato de cálcio**

	Condrocálcinose	Pseudogota	Artropatia crônica pelo pirofosfato
Hemocromatose	sim	sim	sim
Hiperparatireoidismo	sim	sim	não
Hipofosfatase	sim	sim	não
Hipomagnesemia	sim	sim	não
Hipotireoidismo	provável	não	não
Gota	possível	possível	não
Acromegalia	possível	não	não
Ocronose	sim	sim	não
Hipercalemia hipocalciúrica familiar	possível	não	não
Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X	possível	possível	possível

Fonte: *Rheumatology* 4ª edição.

o diagnóstico é estabelecido pela combinação dos achados radiográficos e pela análise do líquido sinovial.

#### **AVALIAÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS**

A DPPC pode ocorrer em associação com várias outras patologias, como hemocromatose, hiperparatireoidismo, hipomagnesemia, hipofosfatase, hipotireoidismo e hipercalemia hipocalciúrica familiar. Assim dosagens de cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, ferritina, ferro, transferrina, PTH e TSH são recomendados para os pacientes com DDPC (Tabela 1).

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- **DDPC assintomática:** é descoberta quando condrocálcinose é encontrada incidentalmente à radiografia. A calcificação pode ser uma indicação de uma patologia subjacente e potencialmente tratável.
- **Pseudogota:** todas as monoartrites agudas fazem parte do diagnóstico diferencial da pseudogota especialmente infecção, trauma, sangramento e outras patologias induzidas por cristal como a gota. É importante salientar que a presença dos CDPC não exclui infecção, portanto a realização do Gram e de cultura do líquido sinovial devem ser sempre realizados.
- **Pseudo-artrite reumatóide:** a apresentação da DDPC crônica e poliarticular impõe uma avaliação das cau-

sas de poliartrite crônica como AR, metabólicas e virais. Cuidado deve ser tomado na avaliação do fator reumatóide, uma vez que é detectável num subgrupo de pacientes idosos que não apresentam doença reumatóide.

- **Pseudo-osteoartrite:** osteoartrite com sintomas típicos e achados radiográficos compatíveis é o principal diagnóstico diferencial quando pseudo-osteoartrite está sendo considerada.
- **Pseudodoença articular neuropática:** patologias como *diabetes mellitus*, *tabes dorsalis*, siringomielia e lesões medulares são desordens com artropatia neuropática que podem fazer parte dos diagnósticos diferenciais.
- **Compressão medular ou radicular:** efeitos de massa de coleções de CDPC podem ser confundidos com lesões de massa calcificadas ou ossificadas, portanto a ressecção com avaliação histopatológica é essencial para definir a etiologia.

#### **ETIOPATOGÊNESE E DOENÇAS ASSOCIADAS<sup>(1,17-34)</sup>**

A formação dos cristais diidratados de pirofosfato de cálcio ocorre na cartilagem próxima à superfície dos condrócitos. A formação desses cristais reflete níveis elevados de cálcio e/ou pirofosfato no microambiente articular.

Alterações no metabolismo mineral ou orgânico estão envolvidos na DDPC. Estudos sugerem que a doença se associa à excessiva produção de pirofosfato na matriz cartilaginosa, levando a uma supersaturação de pirofosfato de cálcio e a conseqüente formação e deposição dos cristais.

A produção de pirofosfato nos extratos cartilaginosos de alguns pacientes parece resultar da hiperatividade de um ou mais grupos de enzimas nucleosídeo trifosfato pirofosfohidrolase (NTPPPH). Essas enzimas estão presentes na superfície externa da membrana celular dos condrócitos e catalisam a produção de pirofosfato pela hidrólise extracelular de nucleosídeos trifosfatos, especialmente ATP. Essas enzimas não são encontradas em outros tecidos, sendo específicas do tecido cartilaginoso.

Uma das funções do pirofosfato extracelular é inibir a formação de cristais básicos de fosfato de cálcio. Nos ratos em que há deficiência da enzima NTPPPH se evidencia uma excessiva mineralização do esqueleto axial com cristais básicos de cálcio. Assim, nota-se que a atividade enzimática anormal desse grupo de hidrolases quebra uma relação entre os níveis de pirofosfato extracelular e a formação e deposição dos cristais básicos de cálcio. Por sua vez, a hiperatividade da NTPPPH na DDPC provê substratos para a formação dos cristais de pirofosfato de cálcio.

Alterações na atividade de outras enzimas como a transglutaminase e a PC-1 presente nos condrócitos têm sido alvo de estudos. A atividade irregular dessas enzimas é responsável pela mineralização anormal da matriz cartilaginosa, bem como alterações no metabolismo do pirofosfato.

Além da ação enzimática, diversos fatores de crescimento e citocinas atuam na formação do pirofosfato, como o fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ácido retinóico, ácido ascórbico e hormônio tireoideano. Fatores como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de crescimento 1 insulina-like (IGF-1) inibem a formação do pirofosfato.

Nas vesículas da cartilagem articular, ricas em enzimas NTPPPH e PC-1, observam-se a formação de cristais de pirofosfato de cálcio *in vitro*, quando da ação de citocinas.

A integridade e a composição da matriz cartilaginosa são também responsáveis pela deposição e crescimento dos cristais de pirofosfato. Evidências histológicas demonstram anormalidades nos locais de deposição dos cristais: fibras colágenas fragmentadas, alterações na quantidade e no tipo dos proteoglicanos e surgimento



Alterações na atividade de outras enzimas como a transglutaminase e a PC-1 presente nos condrócitos têm sido alvo de estudos. A atividade irregular dessas enzimas é responsável pela mineralização anormal da matriz cartilaginosa, bem como alterações no metabolismo do pirofosfato.



de novas proteínas. Em modelos de formação de cristais de pirofosfato em gel, a composição deste influencia na nucleação e no crescimento do cristal.

Além disso, sabe-se que o gene ANK regula uma proteína transmembrana expressa nos condrócitos, a qual atua tanto como transportadora de pirofosfato, como reguladora dos canais transportadores do pirofosfato. Uma mutação nesse gene se associa com extensa anquilose axial e periférica com fosfato básico de cálcio. A expressão normal desse alelo em ratos evita os achados fenotípicos acima e sua hiperexpressão em células de ratos mutantes resulta em excessivos níveis extracelulares de pirofosfato, sugerindo que alterações da expressão desse gene podem promover a formação e deposição de cristais diidratados de pirofosfato de cálcio.

Em humanos a mutação do gene ANK (ANKH) se associa com a DDPC familiar, na qual, cinco padrões de mutação gênica já foram encontrados. Além disso, mutações no loco do cromossomo 5p do gene ANKH são encontradas em portadores da DDPC idiopática.

Embora a etiologia na maioria dos casos da DDPC seja idiopática, lesões articulares traumáticas, condrocalcinose familiar e doenças endócrinas e metabólicas estão associadas (Tabela 1) ou podem ser uma causa subjacente, especialmente nos pacientes mais jovens. Trauma ou história de cirurgia articular prévia é um fator de risco para a DDPC.

Condrocalcinose familiar é manifestada por herança



Nos ataques agudos, quando apenas uma articulação é acometida, recomenda-se aspiração tanto para diagnóstico através da análise do fluido sinovial quanto para tratamento através da descompressão da cápsula articular. Pode-se realizar injeção intra-articular de glicocorticóides, como o hexacetonide de triancinolona, desde que afastada infecção.



autossômica dominante e com eventos clínicos em pacientes mais jovens do que comumente observado.

Hemocromatose é uma doença associada aos diversos padrões clínicos da DDPC. O acúmulo de ferro nos tecidos articulares se relaciona com a presença de cristais de pirofosfato de cálcio, bem como na hemosiderose transfusional e na artrite hemofílica.

Hiperparatireoidismo, hipomagnesemia e hipofosfatase são associados tanto com condrocalcinose e pseudogota, mas não claramente com artropatia da DDPC.

Síndrome de Gitelman's, uma patologia do túbulo renal que produz hipocalcemia e hipomagnesemia, associa-se com condrocalcinose e pseudogota.

Gota, hipotireoidismo e hipercalemia hipocalciúrica familiar são associados com a DDPC, porém os mecanismos são incertos.

Associações com acromegalia, *diabetes mellitus* e doença de Wilson com condrocalcinose são duvidosos e improváveis com base nas mais recentes evidências.

#### **TRATAMENTO**<sup>(1,17,6,40)</sup>

Nos ataques agudos, quando apenas uma articulação é acometida, recomenda-se aspiração tanto para diagnóstico através da análise do fluido sinovial quanto para tratamento através da descompressão da cápsula

articular. Pode-se realizar injeção intra-articular de glicocorticóides, como o hexacetonide de triancinolona, desde que afastada infecção.

Quando várias articulações são envolvidas, é preferível o uso de antiinflamatórios não hormonais ou colchicina durante o período de inflamação aguda como descrito para a artrite gotosa. Entretanto, corticosteróides em baixas doses pode ser utilizado.

Para a profilaxia de ataques recorrentes se recomenda o uso de colchicina na dosagem de 0,5 mg, duas vezes ao dia, especialmente quando os pacientes apresentam mais de três crises em um ano.

Na deposição crônica e progressiva de cristais de pirofosfato de cálcio não há uma terapia efetiva que impeça a deposição contínua ou que remova os cristais depositados. A probenecida, um inibidor do transporte aniônico transmembrana que retarda a formação do pirofosfato extracelular, é um potencial agente terapêutico, porém em desuso.

Entre os pacientes com distúrbios endócrinos associadas, o controle do distúrbio metabólico não reverte a calcificação estabelecida na cartilagem e, em alguns casos, observam-se novas deposições. Nesses pacientes está indicada profilaxia com colchicina para prevenir ataques subseqüentes de artrite.

Em algumas séries de pequenos estudos não controlados o metotrexato demonstrou-se efetivo como terapia de resgate. Entretanto, para a sua utilização rotineira são necessárias mais pesquisas.

De uma forma geral, todos os pacientes devem receber orientação a respeito de sua patologia, a prescrição de exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular, além de orientação nutricional para redução da obesidade.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rosenthal, Ann K. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:158-62.
2. Bencardino JT, Hassankhani A. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003; 7(3):175-85.
3. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:819-28.
4. Zhang W, Neame R, Doherty S, Doherty M. Relative risk of knee chondrocalcinosis in siblings of index cases with pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 63:969-73.
5. Neogi T, Nevitt M, Niu J, et al. Lack of association between chondrocalcinosis and the progression of knee osteoarthritis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1822-28.
6. Announ N, Guerne PA. Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. *Z Rheumatol* 2007; 66(7): 573-4, 576-8.
7. Becker, Michael A. Clinical manifestations and diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *UpToDate* 15.1 2007.

8. Imboden J, Hellmann D, Stone J. Current diagnosis and treatment in Rheumatology. 2<sup>a</sup> ed, McGraw-Hill (Ed), 2007, p 353.
9. Rosenthal AK, Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. Arthritis and Allied Conditions, 14<sup>a</sup> ed, Koopman, WJ (Ed), Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2001, p 2348.
10. Muthukumar N, Karuppaswamy U. Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease of ligamentum flavum. Neurosurgery 2003; 53(1):103-9.
11. Muthukumar N, Karuppaswamy U, Sankarasubbu B. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease causing thoracic compression: case report. Neurosurgery 2000; 46(1):222-8.
12. Bruges-Armas J, Couto A, Timms A, et al. Ectopic calcification among families in the Azores. Arthritis Rheum 2006; 54:1340-9.
13. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. Ann Rheum Dis 2005; 64(4):638-40.
14. Choi MH, Mackenzie JD, Dalinka MK. Imaging features of crystal-induced arthropathy 2006; 32(2): 427-46.
15. Abreu M, Johnson K, Chung C, et al. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging and histologic study in cadavers. Skeletal Radiol 2004; 33:392-98.
16. Suan J, Chhem R, Gati J, et al. 4 T MRI of chondrocalcinosis in combination with three-dimensional CT, radiography, and arthroscopy: a report of three cases. Skeletal Radiol 2005; 34:714-21.
17. Rosenthal AK. Formation of calcium pyrophosphate crystals: biologic implications. Curr Opin Rheumatol 2000; 12:219-22.
18. Silcox DC, McCarty DJ. Elevated inorganic pyrophosphate concentration in synovial fluid in osteoarthritis and pseudogout. J Lab Clin Med 1974; 83:518-31.
19. Rosenthal AK, Derfus BA, Henry LA. Transglutaminase activity in aging articular chondrocytes and articular cartilage vesicles. Arthritis Rheum 1997; 40:966-70.
20. Rosenthal AK, Ryan LM. Aging increases growth factor-induced inorganic pyrophosphate elaboration by articular cartilage 1994;75: 35-44.
21. Masuda I, Halligan BD, Barbieri JT, et al. Molecular cloning and expression of a porcine chondrocyte nucleotide pyrophosphohydrolase. Gene 1997; 197:277-87.
22. Lorenzo P, Neame P, Sommarin Y, Heinegard D. Cloning and deduced amino acid sequence of a novel cartilage protein (CILP) identifies a protom including a nucleotide pyrophosphohydrolase. J Biol Chem 1998; 273:23469-75.
23. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegard D. A novel cartilage protein (CILP) present in the mid-zone of human articular cartilage increase with age. J Biol Chem 1998; 273:23463-68.
24. Ho A, Johnson M, Kingsley D. Role of the mouse ank gene in tissue calcification and arthritis. Science 2000; 289:265-270.
25. Zhang Y, Johnson K, Russell G, et al. Association of sporadic chondrocalcinosis with a -4 basepair G to A transition in the 5' untranslated region of ANKH that promotes expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate. Arthritis Rheum 2005; 52:1110-7.
26. Sunney BJ, Graff R, Lai T et al. Tissue transglutaminase localization and activity regulation in the extracellular matrix of articular cartilage. J Orth Res 2002; 20:76-82.
27. Johnson V, Vainganker S, Chen Y, et al. Differential mechanisms of inorganic pyrophosphate production by plasma cell membrane glycoprotein-1 and B10 in chondrocytes. Arthritis Rheum 1999; 42:1986-97.
28. Rosenthal AK, Henry LA. Retinoic acid stimulated pyrophosphate elaboration by cartilage and chondrocytes. Calcif Tissue Int 1996; 59:128-133.
29. Olmez U, Ryan L, Kurup I, Rosenthal A. Insulin-like growth factor-1 suppresses pyrophosphate elaboration by transforming growth factor beta 1 stimulated chondrocytes and cartilage.
30. Masuda I, Ishikawa K, Usuku G. A histologic and immunohistochemical study of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Clin Orth 1991; 263:272-87.
31. Mandel NS, Mandel GS. Nucleation and growth of CPPD crystals and related species in vitro. Edited by Rubin RP, Weiss G, Putner JW. New York: Plenum Press, 1985:711-7.
32. Couto AR, Brown MA. Genetic Factors in the pathogenesis of CPPD crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 2007; 9(3):231-6.
33. Zaka R, Williams CJ. Genetics of chondrocalcinosis. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13(9):745-50.
34. Williams CJ. Familial Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease and the ANK gene. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:326-31.
35. Rosenthal AK. Pathogenesis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 2001; 3:17-23.
36. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. Semin Arthritis Rheum 1992; 22:188-202.
37. Pawlotsky Y, Le Dantec, et al. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. Arthritis Rheum 1999; 42:799-806.
38. Terkeltaub R, Lotz M, et al. Parathyroid hormone-related protein is abundant in osteoarthritic cartilage, and the parathyroid hormone related protein 1-173 is selectively induced by transforming growth factor bet in articular chondrocytes and suppresses generation of extracellular inorganic pyrophosphate. Arthritis Rheum 1998; 41:2152-64.
39. Rchette P, Ayoub G, et al. Hyomagnesemia and chondrocalcinosis in short bowel syndrome. J Rheumatol 2005; 32:2434-36.
40. Announ N, Guerne PA. Treating difficult crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. Curr Rheumatol Rep 2008; 10:228-34.
41. Hochberg MC, Silman AJ, et al. Rheumatology. 4<sup>a</sup> ed, Mosby-Elsevier (Ed), 2007, p 1847.

*O reumatologista revisita a:*

## **Moderna abordagem consensual no tratamento da osteoporose**

### **GENERALIDADES**

A osteoporose, doença osteometabólica mais comum e com prevalência mundial, caracteriza-se por uma perda progressiva e acelerada da massa óssea, bem como uma deterioração da microarquitetura do osso. A consequência final deste processo é um aumento da fragilidade óssea com risco aumentado de fratura por mínimo trauma, conferindo importante aumento na morbimortalidade principalmente da população idosa<sup>(1,2)</sup>.

Nas últimas décadas, com o envelhecimento da população mundial, a osteoporose vem tornando-se importante problema de saúde pública, principalmente em virtude do aumento de sua incidência. Estima-se que nos Estados Unidos o gasto anual decorrente de fraturas osteoporóticas chegue em torno de 25 milhões de dólares. Esta preocupação vem chamando atenção no diagnóstico precoce desta patologia, que ainda é pouco diagnosticada mesmo em população que tem risco aumentado de seu desenvolvimento<sup>(2,3)</sup>.

Alguns fatores são classicamente associados ao desenvolvimento de osteoporose, destacando entre eles: história prévia de fratura, antecedente familiar, sexo feminino, raça branca, baixa massa muscular, menopausa precoce, imobilização prolongada, idade avançada, dieta pobre em cálcio, etilismo e tabagismo. A osteoporose primária pós-menopausa ainda lidera em relação às causas secundárias, entre elas: hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, deficiência de vitamina D, anorexia nervosa, desnutrição, neoplasias, uso crônico de medicações (corticosteróides, heparina, anticonvulsivantes, ciclosporina, tacrolimus)<sup>(1,2,3,5)</sup>. A detecção precoce desta patologia, baseada nos fatores de risco acima relacionados, favorece uma maior sobrevivência decorrente da redução do número de fraturas por mínimo trauma, além de uma qualidade de vida substancialmente superior<sup>(6,2)</sup>.

O desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea é crucial para o desenvolvimento da perda de massa óssea com propensão para osteoporose. O aumento da velocidade de perda de massa óssea durante os primei-

### **Tatiane Galdino Leal**

*Médica especializanda (E1) do Curso de Especialização do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".*

### **Carlos A. N. Bragaia**

*Médico residente (R4) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".*

### **Juliana S. R. Freire**

*Médica residente (R4) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".*

ros anos da menopausa sugere a participação de ligantes do receptor do ativador do fator nuclear K $\beta$  (RANKL) que é expresso na superfície dos precursores dos osteoblastos e também do RANK, expresso na superfície dos precursores dos osteoclastos. A diminuição dos níveis de estrogênio favorece a queda dos níveis de osteoprotegerina, o que aumenta a ação do RANKL determinando uma maior reabsorção óssea. Além deste "feedback", o próprio envelhecimento determina uma equilibrada perda de osso cortical e trabecular, que naqueles que adquiriram uma massa óssea precária na juventude pode ser importante.

### **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

A densidade mineral óssea (DMO), expressa em gramas de conteúdo mineral por área ou volume, responde por 70% da resistência óssea e é o método de escolha para diagnóstico e seguimento da patologia. A absorciometria de dupla energia baseada em raios X (DEXA) é a melhor maneira, em termos de custo-efetividade e exposição radioativa, para mensuração da DMO na população geral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as regiões do esqueleto a serem medidas sejam a coluna lombar, o fêmur proximal e, eventualmente, o terço distal do rádio em mulheres acima dos 65 anos e homens acima de 70 anos ou, antes disso, naqueles com fatores de risco já citados. Os critérios da OMS de classificação da DMO utilizam como parâmetro o T score, que representa o número de desvios padrão

acima ou abaixo da média da DMO calculada em comparação às de adultos-jovens<sup>(1,2,6)</sup>. Baixa densidade óssea, freqüentemente citada como osteopenia, descreve uma DMO entre -1 a -2,5 desvios padrões do T score. Abaixo disso se tem osteoporose. Também se classifica um paciente osteoporótico quando da presença de baixa DMO associada à fratura característica (colo femoral, terço distal de rádio ou corpo vertebral). A importância desta classificação é que 95% das pessoas com fraturas por fragilidade óssea têm T score menor que dois desvios padrão<sup>(2,4,16)</sup>.

A tomografia computadorizada da coluna é outro método muito sensível disponível atualmente em nosso meio para o diagnóstico, no entanto o alto custo limita sua utilização em larga escala na população. Alguns marcadores sorológicos de reabsorção óssea estão relacionados a um maior risco de desenvolvimento de fraturas em mulheres na pós-menopausa e em homens acima de 70 anos. Entre eles se destacam a osteocalcina, a fosfatase alcalina, o telopeptídeo C do colágeno tipo I e a hidroxiprolina urinária, hoje em desuso<sup>(3)</sup>.

#### **ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

A intervenção precoce tanto em pacientes com osteoporose como naqueles apenas com fatores de risco visa a redução do risco de fraturas, através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Outros objetivos da terapêutica são: estabilização da massa óssea, alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida.

A prática diária de exercícios físicos reduz a velocidade de perda de massa óssea por estimular a formação em detrimento da reabsorção. Também previne quedas na medida em que melhora o equilíbrio, a propriocepção e a marcha. Está indicada tanto nos estados de baixa densidade mineral óssea como na osteoporose. Os exercícios de impacto e fortalecimento muscular são os de melhores benefícios neste sentido, desde que individualizado caso a caso<sup>(1)</sup>.

Mulheres na pós-menopausa, principalmente aquelas já com osteoporose ou na ausência de terapia de reposição hormonal (TRH), devem consumir em torno de 1.000 a 1.500 mg de cálcio por dia, através da dieta ou da suplementação<sup>(7)</sup>. A principal fonte de cálcio na dieta é o leite e seus derivados, sendo que um copo de leite, integral ou desnatado, tem aproximadamente 300 mg de cálcio. Os sais de cálcio são a principal forma de suplementação, sendo que o carbonato de cálcio tem aproximadamente 40% de cálcio elementar, enquanto o citrato de cálcio 25%. A exposição solar regular (cerca



A intervenção precoce tanto em pacientes com osteoporose como naqueles apenas com fatores de risco visa a redução do risco de fraturas, através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Outros objetivos da terapêutica são: estabilização da massa óssea, alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida.



de 15 minutos diário), fundamental para síntese de vitamina D, deve ser sempre reforçada visto que são comuns estados de hipovitaminose inclusive nos países tropicais. Concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D abaixo de 12 ng/ml estão associadas a risco aumentado de fraturas em pacientes idosos, independente de osteoporose associada<sup>(7,8)</sup>. Além da importante função de mineralização óssea e absorção intestinal de cálcio, a 1,25-di-hidroxivitamina D exerce ações extra-óssea em células musculares, promovendo melhora da força muscular, reduzindo o número de quedas e, conseqüentemente, de fraturas. Pelo fato de não estar disponível nos alimentos comuns, recomenda-se a suplementação mínima de colecalciferol (vitamina D3) de 400 UI diária, sendo que em estados de hipovitaminose D com hiperparatireoidismo secundário doses maiores como 800-1000 UI por dia ou uso de calcitriol (vitamina D ativa) podem ser necessários.

O tratamento farmacológico específico com drogas anti-reabsortivas e anabólicas está indicado em todos pacientes com história prévia de fratura por fragilidade em coluna vertebral ou quadril, ou naqueles com deformidades vertebrais na radiografia ou morfometria. Pacientes com T score igual ou menor a -2,5 DP sempre devem ser tratados e naqueles com T score entre -1,5 e -2,5 o tratamento depende da presença de fatores de risco.

## TERAPIA FARMACOLÓGICA

### 1. Terapia de reposição hormonal (TRH)

A reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa ajuda a inibir a reabsorção óssea principalmente nas fases iniciais quando a velocidade de perda de massa óssea é maior, além de melhorar a sintomatologia decorrente da deficiência estrogênica. O estudo Women's Health Initiative demonstrou redução de 33% em fraturas vertebrais, redução de 33% em colo de fêmur e redução de 24% de todas fraturas (vertebrais e não vertebrais) comparadas ao placebo, num período de 62 meses. É contra-indicada, quando apenas com essa finalidade, em mulheres com história familiar de câncer de mama e o seu em pacientes com risco cardiovascular adicional deve ser individualizado. Outras complicações incluem tromboembolismo venoso, assim como hiperplasia e carcinoma endometriais<sup>(9)</sup>.

### 2. Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM)

O raloxifeno dose de 60 mg por dia é droga de primeira linha para tratamento e prevenção da osteoporose, simulando os efeitos estrogênicos no tecido ósseo, porém com vantagens de redução das taxas de LDL-colesterol e prevenção do câncer de mama. Os efeitos colaterais mais comuns incluem fogachos e risco aumentado para trombose venosa profunda (TVP). Estudos com o raloxifeno mostraram redução do risco de fraturas vertebrais da ordem de 30% a 50%, no entanto sem comprovação efetiva na redução do risco de fraturas não vertebrais. Assim, sua maior indicação permanece em mulheres com osteoporose leve a moderada de coluna lombar<sup>(10)</sup>.

### 3. Bisfosfonatos

São agentes anti-reabsortivos que inibem a atividade da HMG-coenzima A redutase, reduzindo a ação osteoclástica no osso. São aprovados para tratamento da osteoporose e para sua prevenção em usuários crônicos de corticoesteróides. Os aumentos na DMO são mantidos com o uso prolongado, sendo que os estudos mostram benefícios mantidos até 10 anos com o tratamento contínuo. Efeitos colaterais comuns do uso oral dos bisfosfonatos como refluxo gastroesofágico, esofagite e úlceras pépticas têm sido minimizados com o uso de apresentações semanal e mensal. Outras complicações, menos comuns, incluem uveíte, conjuntivite, mialgias, hipocalcemia e osteonecrose de mandíbula.

A osteonecrose de mandíbula, também conhecida como necrose asséptica ou avascular tem sido associada ao uso de bifosfonatos, principalmente os de apresentação endovenosa como o pamidronato e o zoledronato. Manifestações incluem úlceras, dor, eritema, parestesias e fístulas em cavidade oral, entretanto muito comumente ocorre de forma assintomática. O tratamento conservador com a suspensão do medicamento é recomendado para a maioria, sendo necessário em alguns casos desbridamento cirúrgico do osso necrótico. O mecanismo pelo qual a osteonecrose ocorre é incerto, porém a inibição do "turnover" ósseo parece estar relacionada com propriedades antiangiogênicas e toxicidade direta. A presença de infecção dentária pode predispor o desenvolvimento de osteonecrose ou aumentar sua extensão<sup>(11-13)</sup>.

O alendronato foi o primeiro bisfosfonato aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da osteoporose. O estudo *Fracture Intervention Trial (FIT)* mostrou que seu uso diário em pacientes osteoporóticos reduziu o risco de fraturas vertebrais em cerca de 50%, múltiplas fraturas em mais de 90% e fraturas de quadril acima de 50%, comparados ao placebo. Pode ser usado em na dose de 10 mg/dia ou 70 mg/semana, sem necessidade de ajuste de dose em insuficiência renal leve (clearance de creatinina entre 35 e 60 ml/minuto)<sup>(14)</sup>.

O risedronato é um potente aminobisfosfonato de administração oral, que com o uso prolongado eleva a DMO óssea em mais de 7% na coluna lombar e mais de 4% no quadril. O estudo *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT)* constatou redução da ordem de 40% a 50% no risco de fraturas vertebrais e redução de 33% a 40% no risco de todas as fraturas não vertebrais. O estudo HIP mostrou redução da taxa de fratura de colo de fêmur em cerca de 60%. É usado nas doses de 5 mg/dia ou 35 mg/semana<sup>(15)</sup>.

O ibandronato é um bisfosfonato mais novo e de uso mensal, aprovado pelo FDA para uso na osteoporose em 2005 e disponível no Brasil desde 2006. O estudo *"Monthly Oral Ibandronate in Ladies (MOBILE)"* mostrou segurança e eficácia semelhante do uso oral de 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês.

O zoledronato (ácido zoledrônico) é um bisfosfonato de uso endovenoso e atualmente o de maior potência no mercado. Ainda está em avaliação pelo FDA para tratamento da osteoporose pós-menopausa, porém já aprovado para tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia associada à malignidade e de metástases ósseas. O estudo HORIZON realizados em pacientes osteo-

poróticas com dose endovenosa de 5 mg/ano, publicado recentemente, mostrou redução da taxa de fratura vertebral sintomática de 65% e redução de 40% em colo de fêmur, sem risco de desenvolvimento de osteonecrose de mandíbula<sup>(16)</sup>.

#### 4. Ranelato de estrôncio

Age simultaneamente estimulando a formação óssea e inibindo a reabsorção óssea. Apesar de não estar ainda aprovado pelo FDA, estudos têm mostrado redução na incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres na pós-menopausa, além de aumento da DMO. É usado por via oral na dose de 2 g diários<sup>(17)</sup>.

#### 5. Calcitonina

Há poucos estudos relatando os benefícios da calcitonina no aumento da DMO e na redução do risco de fraturas. Sua maior indicação é no manejo da dor aguda associada a fratura osteoporótica, devido seus efeitos analgésicos. Seu uso na forma de spray nasal (200 UI/dia) está aprovado pelo FDA como droga de segunda linha para tratamento, e não prevenção, da osteoporose de coluna lombar. Estudos não mostraram efeitos significativos na redução de risco de fraturas não vertebrais<sup>(18)</sup>.

#### 6. Teriparatida

A teriparatida é um hormônio recombinante composto da porção ativa do hormônio paratireoideiano humano (PTH 1-34), os primeiros 34 aminoácidos. O uso intermitente deste hormônio determina uma ação anabólica no osso por estimulação da formação óssea. Reduz o risco de fratura vertebral em 65% e de fraturas não vertebrais em 53%, associado a um aumento significativo na DMO. O ganho de DMO após uso da teriparatida é mantido com o uso subsequente de bifosfonato, porém a terapia combinada parece não ser benéfica. O FDA aprova o uso da teriparatida-20 mcg/dia em pacientes com osteoporose e alto risco de fraturas, incluindo aqueles com fratura osteoporótica prévia, múltiplos fatores de risco e falha de tratamento prévio<sup>(19)</sup>.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walker J. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nursing Standard*. 22, (17): 48-56. August 29, 2007.
- Peck WA. The socioeconomic impact of osteoporosis. *Osteoporosis*. 2 ed. Copenhagen: Osteopress Aps, 2067-9,1990.
- Geusens P, Dinant G. Integrating a gender dimension into osteoporosis and fracture risk research. *Gend Med*; 4 suppl B: S 147-61, 2007.
- Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*; 13 (46): 6156-65, 2007.
- Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New England Journal of Medicine*; 357 (20): 2084-6, 2007.
- Singh K, Kim KC. Investigating new BioMEMS techniques for early detection of osteoporosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2007: 2265-8, 2007.
- van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*; 42 (2): 260-6, 2008.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster JY. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone*; 42 (2): 246-9, 2008.
- Canderelli R, Leccesse LA, Miller NL, Unruh DJ. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract*; 19 (12): 635-41, 2007.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BBH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 337:1641, 1997.
- Wass JAH. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical Radiology*; 63: 78-9, 2008.
- Kim HKW. Osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 7 (4): 348-9, 2007.
- Ho L, Quan V, Henderson R. Zoledronate-related osteonecrosis of the mandible. *Clin Nucl Med*; 33: 68-70, 2008.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab*; 85: 727, 2000.
- Harris ST, Eriksen EF, Davidson M et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 1890, 2001.
- Black DM, Demas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*; 356: 1809, 2007.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*; 350: 459, 2004.
- Chestnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J med*; 109: 267-76, 2000.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*; 344: 1434-41, 2001.

*O reumatologista revisita as:*

## Manifestações reumáticas das doenças endócrinas

### INTRODUÇÃO

Diversas desordens endócrinas são responsáveis por manifestações sistêmicas. Sinais e sintomas reumatológicos estão dentre as mais freqüentes alterações clínicas, sendo que, em alguns casos, constituem os primeiros achados. Além disso, não é incomum a associação de endocrinopatias com doenças reumáticas específicas e, este entendimento, é importante, pois algumas destas são suficientemente observadas para justificar o rastreamento de certas doenças endócrinas<sup>(15,16)</sup>.

Alguns destes distúrbios hormonais são motivos de confusão diagnóstica, podendo mimetizar doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), polimiosite, osteopatia hipertrófica, entre outras (Tabela 1).

Por fim, o reconhecimento destas síndromes assume ainda mais importância, já que, muitas vezes, elas respondem, em parte ou totalmente, ao tratamento da endocrinopatia subjacente.

### ACROMEGALIA

#### Artropatia

Desordens articulares e da coluna, mais comumente devido à aceleração do processo normal de crescimen-

### Thiago Sotero Fragoso

Médico residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médico estagiário do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").

### Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

to, são comuns na acromegalia e podem dominar o quadro. Em crianças nas quais as epífises ainda não fecharam o excesso de hormônio do crescimento (GH) pode causar gigantismo.

O GH mostra muita de suas ações produzindo fatores de crescimento insulina-like (IGF). Em particular, IGF-1 e o GH promovem proliferação de tecidos moles e osso. Sinóvia, cartilagem, bursas e músculos se encontram entre os afetados pelas ações destas substâncias<sup>(16)</sup>.

Normalmente os sintomas se apresentam muito antes da endocrinopatia ser diagnosticada. Pode haver artralguas, além de artrite de intensidade variável (com casos severos bem documentados)<sup>(20)</sup>. As articulações periféricas mais afetadas são joelhos e ombros, enquanto o acometimento das mãos e cotovelos são menos comuns. Aumento das bursas, frouxidão articular, hipetro-

**Tabela 1 - Manifestações precoces das doenças endócrinas que podem mimetizar doenças reumatológicas**

Manifestação	Endocrinopatia	Doença reumática mimetizada
Mialgias, artralguas e fadiga	Hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo	LES, fibrosite
Fraqueza muscular proximal	Hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e acromegalia	Polimiosite
Artrite degenerativa	Acromegalia, hipotireoidismo	Osteoartrite
Edema distal de partes moles e periostite	Doença de Graves	Osteopatia hipertrófica
Sinovite com FAN positivo	Tireoidite de Hashimoto	LES, AR
Pseudogota, deposição de cristais de pirofosfato de cálcio	Hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e acromegalia	Doença de deposição de cristais de pirofosfato de cálcio idiopática



**Figura 1** - Radiografias das mãos de dois pacientes portadores de acromegalia. Demonstram alterações de diferentes estágios da doença. Na esquerda, fase inicial com aumento da mão e de partes moles, além do tamanho exagerado dos tofos das falanges distais. À direita manifestações tardias da artropatia, com alargamento dos espaços das articulações metacarpofalangeanas e alterações degenerativas, vistas principalmente na primeira carpometacárpica e na interfalangeana proximal do quinto dedo direito.

fia e degeneração da cartilagem com osteoartrite, além de calcificação de tendões e cápsula articular são outros achados periféricos<sup>(22)</sup>.

Dor lombar é comum e pode ser decorrente da hipertrofia dos discos intervertebrais e corpos vertebrais. Dentre os pacientes com envolvimento axial, a coluna lombossacra é afetada em metade dos casos e cerca de um terço também tem alteração na coluna cervical ou torácica. Achados de hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) podem ser vistos em 20% dos pacientes<sup>(25)</sup> e sinais de hipermobilidade também são frequentemente encontrados<sup>(22)</sup>.

As alterações radiográficas não são necessariamente associadas com os achados clínicos e variam de acordo com o estágio da artropatia. Alargamento dos espaços articulares, devido ao crescimento exagerado da cartilagem e aumento de partes moles ocorrem nos estágios mais precoces, progredindo para perda da cartilagem e achados radiográficos degenerativos que podem ser indistinguíveis daqueles da osteoartrite (Figuras 1)<sup>(6)</sup>. Condrocálcinose pode ser vista<sup>(17)</sup>, no entanto, ainda, não está claro se é um achado coincidente.

### Síndrome do túnel do carpo

É comum na acromegalia, com um terço ou mais dos pacientes acometidos, frequentemente de forma bilateral<sup>(7)</sup>. Estes achados são decorrentes de edema de tecidos moles (edema sinovial e hiperplasia do tendão), sendo que a correção do distúrbio usualmente leva a resolução dos sintomas.

Em indivíduos com síndrome do túnel do carpo bilateral deve ser lembrada a possibilidade de outros distúrbios endócrinos, como diabetes mellitus e hipotireoidismo, além de doenças reumáticas como AR e amiloidose<sup>(15)</sup>.

### Neuropatia periférica

Ocorre em cerca de metade dos pacientes e pode contribuir para a fraqueza muscular<sup>(7)</sup>. A lesão nervosa é decorrente da própria acromegalia ou do diabetes mellitus (DM), o qual ocorre concomitantemente em até 30% dos pacientes. O componente da acromegalia parece envolver demielinização segmentar, sem evidência de degeneração axonal; existe hipertrofia irreversível eventual das células de Schwann de fibras de pequeno diâmetro<sup>(4)</sup>.

### Doença óssea

O hormônio do crescimento (GH) envolve a regulação do turnover ósseo e remodelação. Excesso de secreção de GH resulta no aumento do turnover ósseo como demonstrado histologicamente<sup>(12)</sup> e por estudos usando marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo<sup>(8)</sup>.

Embora a acromegalia tenha sido previamente associada com fraturas vertebrais e considerada como causa de osteoporose, estudos mais recentes encontraram inconsistência dos resultados da densidade mineral óssea e a sua relação com a acromegalia<sup>(3,8,12,18)</sup>. Estas diferenças podem estar relacionadas com os sítios em que a densidade mineral óssea (BMD) foi mensurada, com a duração da atividade da doença ou com a presença de

hipogonadismo, sendo este último o fator mais importante. Ainda existem poucos dados clínicos a respeito da prevalência de fraturas vertebrais e periféricas.

### **DISFUNÇÃO DA GLÂNDULA ADRENAL**

#### **Insuficiência adrenal**

Pode cursar com fadiga crônica e fraqueza<sup>(26)</sup>. Contraturas podem ser conseqüentes ao encurtamento do tendão e da musculatura<sup>(6)</sup>. Nota-se melhora dos sintomas em poucas horas a meses depois da reposição hormonal adequada.

#### **Síndrome de Cushing**

Fraqueza e atrofia da musculatura proximal são comuns, sendo induzidas por efeitos catabólicos do excesso de glicocorticóide na musculatura esquelética. Estes efeitos podem ser amplificados pela ausência de atividade física<sup>(11)</sup>. Pode haver dificuldade em subir degraus ou mesmo de levantar-se de uma cadeira. A hipocalcemia secundária ao hipercortisolismo pode acentuar os sintomas.

A osteoporose é outro achado comum e pode ser secundário ao decréscimo da absorção intestinal e da reabsorção renal de cálcio, diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea. Dessa forma, pode levar ao surgimento de fraturas vertebrais, com dor lombar<sup>(28)</sup>.

Osteonecrose das cabeças femurais e raramente umeral ocorrem usualmente secundária a terapia crônica com altas doses de corticosteróides<sup>(10)</sup>. Raramente aparece na síndrome de Cushing primária<sup>(19)</sup>.

### **DIABETES MELLITUS (DM)**

É associado com uma variedade de problemas músculo-esqueléticos. Normalmente ocorrem em pacientes com evidência de dano de algum órgão e podem acometer pessoas portadores de diabetes tipo 1 ou 2<sup>(2)</sup>.

Entre as alterações reumatológicas podemos citar a síndrome do túnel do carpo (que pode ser bilateral), contratura de Dupuytren, tenossinovite dos flexores, esclerodactilia diabética, limitação da mobilidade articular das mãos e do ombro, capsulite adesiva, tendinite cálcica do ombro, osteoartrite e a DISH<sup>(2)</sup>.

A síndrome de limitação da mobilidade, usualmente se desenvolve após 10 anos ou mais de diabetes (tipo 1 ou 2), particularmente quando o controle glicêmico é inadequado. Embora mais reconhecido e encontrado nas mãos, esta condição pode envolver ombros, joelhos e pés. A limitação resulta de uma fascíte palmar e do progressivo espessamento da pele. Pode mimetizar a mão de um paciente com esclerodermia. Um achado característico é a incapacidade de colocar uma mão sobre a outra, como numa oração (Figura 2). O controle glicêmico e a fisioterapia podem prover melhora dos sintomas.

O DM pode também conduzir a uma neuroartropatia, conhecida como artropatia de Charcot (Figura 3). Uma complicação comum, ocasionada por uma neuropatia



**Figura 2** - Demonstração da perda da mobilidade articular das mãos em um paciente com DM. A foto de cima é o Sinal da oração. A foto de baixo mostra a incapacidade de esticar os dedos da mão por completo em uma superfície plana. A comparação é feita com uma mão normal (fotos do lado direito).



**Figura 3** - Artropatia de Charcot. Caracterizada pelo colapso do arco do médio pé, substituído por uma proeminência óssea (seta).

sensorial que afeta preferencialmente a inervação das extremidades. Prejudica, assim, os mecanismos protetores normais das articulações regionais, particularmente a dos pés e tornozelos. A falsa proteção proprioceptiva leva a microfraturas progressivas e subseqüente destruição articular. As deformidades progridem com pouco ou nenhum reconhecimento de dor. As juntas mais comumente afetadas são as metatarsofalangeanas, as do tarso e a talar, no entanto ombro e coluna podem também ser envolvidos<sup>(15)</sup>.

Uma rara condição é o infarto muscular. Normalmente afeta indivíduos com diabetes tipo 1 ou com doença de longa data e com controle glicêmico inadequado. Pode ser de início agudo, causando dor e edema local. Raramente as extremidades superiores são envolvidas e não há história de trauma local<sup>(29)</sup>.

Há evidências, ainda, de que a distrofia simpático-reflexa seja mais comum em pacientes diabéticos, no entanto existe pouca literatura recente demonstrando a maior incidência desta patologia neste grupo de pacientes.

### **DISFUNÇÕES DA GLÂNDULA PARATIREÓIDE**

#### **Hipoparatiroidismo**

Pode ser relacionado a anormalidades ósseas não usuais como calcificações ectópicas do tecido subcutâneo e ligamentos paraespinhais<sup>(16)</sup>. Miopatias também têm sido reportadas. O pseudo-hipoparatiroidismo pode ser associado com encurtamento característico dos quartos metacárpicos bilateralmente<sup>(15)</sup>.

#### **Hiperparatiroidismo primário**

Os sinais e sintomas refletem a combinação de efeitos do aumento do PTH e hipercalcemia.

“

As clássicas e não raras manifestações do hiperparatiroidismo são: a osteíte fibrosa e os tumores marrons. Reabsorção óssea subperiosteal do rádio e das falanges médias são os achados radiográficos mais sensíveis. Estes sinais são encontrados normalmente apenas em pacientes com doença severa e avançada, especialmente aqueles com carcinoma de paratireóide.

”

As clássicas e não raras manifestações do hiperparatiroidismo são: a osteíte fibrosa e os tumores marrons. Reabsorção óssea subperiosteal do rádio e das falanges médias são os achados radiográficos mais sensíveis. Estes sinais são encontrados normalmente apenas em pacientes com doença severa e avançada, especialmente aqueles com carcinoma de paratireóide<sup>(27)</sup>. Numa revisão de 97 casos de hiperparatiroidismo de média intensidade, alterações radiográficas foram encontradas em apenas um paciente<sup>(1)</sup>. Por outro lado, a doença óssea permanece como principal problema no hiperparatiroidismo secundário devido à insuficiência renal crônica.

O hiperparatiroidismo primário constitui uma das principais causas endócrinas de osteopenia e osteoporose (Tabela 2), podendo estar associado a fraturas. Os principais sítios são aqueles em que há predomínio de osso

**Tabela 2 - Principais endocrinopatias associadas com osteoporose**

- Hiperparatiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Acromegalia
- Hipertiroidismo
- Diabetes mellitus



**Figura 4** - Acropatia tireóidea. Notar a presença de baqueteamento e edema digital.

cortical, o que é justificado pela maioria dos estudos de densitometria e histomorfométricos, os quais demonstram relativa preservação do osso trabecular. Todavia nem todos os estudos têm demonstrado um aumento do risco de fraturas vertebrais em pacientes com hiperparatireoidismo primário<sup>(5,21)</sup>.

Outras anormalidades reumatológicas foram descritas no hiperparatireoidismo primário e incluem: hiperuricemia e gota; pseudogota com cristais de pirofosfato de cálcio intra-articulares<sup>(13)</sup>. Um achado comum nestes pacientes é a condrocalcinose, que muito comumente afeta punhos e joelhos<sup>(24)</sup>.

### **DISFUNÇÕES DA TIREÓIDE**

Doenças tireoidianas freqüentemente são acompanhadas por vários problemas músculo-esqueléticos. Hipertireoidismo, hipotireoidismo, assim como a reposição de tiroxina, em particular, são associados a doenças reumáticas. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que doenças tireoideanas são mais comuns entre indivíduos com AR, LES e esclerodermia. No entanto, estas associações são ainda questionáveis, já que as disfunções da tireóide são mais comuns em mulheres e 75% a 90% dos portadores de doenças auto-imunes são do sexo feminino. Como estas disfunções hormonais são facilmente diagnosticadas e altamente responsivas ao tratamento, o rastreamento de doenças da tireóide em pacientes com sinais e sintomas reumatológicos é essencial<sup>(16)</sup>.

### **Hipotireoidismo**

A ocorrência de miopatia é estimada em 30% a 80%. Conseqüentemente, miopatia mixedematosa representa cerca de 5% a 10% de todas as miopatias adquiridas. Câibras, fraqueza muscular, dor e rigidez são freqüen-

tes e de moderada intensidade. Pode haver uma pseudo-hipertrofia que, quando associada à rigidez, é chamada de síndrome de Hoffman<sup>(30)</sup>. As enzimas musculares se encontram normalmente elevadas e se correlacionam com os níveis hormonais. Recuperação após o tratamento é usualmente lenta e incompleta.

A síndrome do túnel do carpo é uma manifestação clínica freqüente do hipotireoidismo, podendo ser visto em até de 10% destes pacientes<sup>(15)</sup>.

Outros achados clínicos incluem artralguas, osteoartrite, efusões articulares não inflamatórias, necrose óssea avascular e tenossinovite de flexores<sup>(15)</sup>.

### **Hipertireoidismo**

É uma importante, reversível e facilmente diagnosticada causa de osteoporose. O hormônio da tireóide estimula a reabsorção óssea, resultando em porosidade da cortical e redução do volume do osso trabecular<sup>(23)</sup>. A perda de osso cortical é maior que a de osso trabecular. Níveis séricos de fosfatase alcalina e osteocalcina são elevados, indicando aumento do turnover ósseo. Pode ocorrer ainda hipercalcúria. Nos pacientes com hipertireoidismo crônico há aumento do risco de fratura.

O envolvimento muscular pode ser acompanhado de fraqueza e fadiga fácil, mas com mínimos achados ao exame físico e com discreta elevação das enzimas musculares. Em casos extremos pode haver atrofia muscular intensa.

Artralguas, particularmente dos ombros, podem ocorrer, mimetizando polimialgia reumática. Estes achados normalmente remitem após ser restaurado o estado eutiroidiano<sup>(15)</sup>.

Na doença de Graves pode ser encontrada a acropatia tireóidea, que é uma manifestação de provável cunho imunológico, tardia e não usual da doença<sup>(9)</sup>. Há edema de partes moles dos dedos e mãos, com baqueteamento digital e periostite (Figura 4).

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bilezikian JP; Silverberg SJ; Shane E; Parisien M; Dempster DW. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991 Oct;6 Suppl 2:S85-9; discussion S121-4.
2. Cagliero E; Apruzzese W; Perlmutter GS; Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002 Apr 15; 112(6):487-90.
3. Diamond T; Nery L; Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989 Oct 1; 111(7):567-73.
4. Dinn JJ; Dinn EI. Natural history of acromegalic peripheral neuropathy. *J Med* 1985 Dec;57(224):833-42.
5. Dauphine RT; Riggs BL; Scholz DA. Back pain and vertebral crush fractures: an unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1975 Sep; 83(3):365-7.
6. Ebinger, G, Six, R, Bruyland, M, Somers, G. Flexion contractures: a

- forgotten symptom in Addison's disease and hypopituitarism. *Lancet* 1986; 2:858.
7. Ezzat S; Forster MJ; Berchtold P; Redelmeier DA; Boerlin V; Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994 Sep; 73(5):233-40.
  8. Ezzat S; Melmed S; Endres D; Eyre DR; Singer FR. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jun; 76(6):1452-7.
  9. Fatourechi V; Ahmed DD; Schwartz KM. Thyroid acropathy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Dec; 87(12):5435-41.
  10. Felson DT; Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987 Apr 18; 1(8538):902-6.
  11. Ferrando AA, Stuart CA, Sheffield-Moore M, Wolfe RR. Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3515.
  12. Halse J; Melsen F; Mosekilde L. Iliac crest bone mass and remodeling in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981 May; 97(1):18-22.
  13. Helliwell M. Rheumatic symptoms in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1983 Apr; 59(690):236-40.
  14. Ho PJ; Fig LM; Barkan AL; Shapiro B. Bone mineral density of the axial skeleton in acromegaly. *J Nucl Med* 1992 Sep; 33(9):1608-12.
  15. John B. Imboden; David B. Hellmann; John H. Stone. *Rheumatology - Current Diagnosis & Treatment*. Second edition, 2007.
  16. John H Klippel. *Primer on the Rheumatic diseases*. 13 edition, 2008, p. 479-484.
  17. Jones AC; Chuck AJ; Arie EA; Green DJ; Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992 Dec; 22(3):188-202.
  18. Kayath MJ; Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997; 7(3):226-30.
  19. Koch CA; Tsigos C; Patronas NJ; Papanicolaou DA. Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the hip: an orthopedic emergency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Sep; 84(9):3010-2.
  20. Layton MW; Fudman EJ; Barkan A; Braunstein EM; Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. *Arthritis Rheum* 1988 Aug; 31(8):1022-7.
  21. Melton LJ 3d; Atkinson EJ; O'Fallon WM; Heath H 3d. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1992 Nov; 152(11):2269-73.
  22. Podgorski M; Robinson B; Weissberger A; Stiel J; Wang S; Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med* 1988 Feb; 18(1):28-35.
  23. Ross DS; Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994 Fall; 4(3):319-26.
  24. Rynes RI; Merzig EG. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: a controlled, prospective study. *J Rheumatol* 1978 Winter; 5(4):460-8.
  25. Scarpa R; De Brasi D; Pivonello R; Marzullo P; Manguso F; Sodano A; Oriente P; Lombardi G; Colao A. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb; 89(2):598-603.
  26. Shapiro MS; Trebich C; Shilo L; Shenkman L. Myalgias and muscle contractures as the presenting signs of Addison's disease. *Postgrad Med J* 1988 Mar; 64(749):222-3.
  27. Silverberg SJ; Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jun; 81(6):2036-40.
  28. Soffer LJ, Iannaccone A, Gabrilove JL. Cushing's syndrome: a study of fifty patients. *Am J Med* 1961; 30:129.
  29. Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an under diagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan; 26(1):211-5.
  30. Shebert R; Klein I; Parker M; Ayyar DR; Levey GS. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am J Med* 1981 Apr; 70(4):891-4.

## **Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento - Primeira revisão**

**Percival D. Sampaio-Barros<sup>(1)</sup>, Valderílio Feijó Azevedo<sup>(2)</sup>, Rubens Bonfiglioli<sup>(3)</sup>, Wesley R. Campos<sup>(4)</sup>,  
Sueli Coelho da Silva Carneiro<sup>(5)</sup>, Marco Antônio P. Carvalho<sup>(6)</sup>, Célio Roberto Gonçalves<sup>(7)</sup>, Maria Odete E. Hilário<sup>(8)</sup>,  
Mauro W. Keiserman<sup>(9)</sup>, Nocy H. Leite<sup>(10)</sup>, Karen Mallmann<sup>(11)</sup>, Eduardo de Souza Meirelles<sup>(12)</sup>, Walber P. Vieira<sup>(13)</sup>,  
Antônio Carlos Ximenes<sup>(14)</sup>**

**Descrição do método e coleta de evidências:** Reunião consensual para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas, numa colaboração de reumatologistas com as especialidades de reumatologia pediátrica, dermatologia, coloproctologia e oftalmologia. Foram convidados dez reumatologistas responsáveis pelo ambulatório de espondiloartropatias em suas instituições (ou seus representantes); cada participante foi convidado a fazer uma análise crítica, utilizando o conceito da medicina baseada em evidências, de um aspecto diferente dentro do espectro do *diagnóstico e tratamento das espondiloartropatias*; foi convidado um especialista em cada área

para fazer a mesma análise crítica nos tópicos *espondiloartropatias juvenis* (reumatologista pediátrico), *psoríase* (dermatologista), *doenças inflamatórias intestinais* (coloproctologista) e *uveíte anterior* (oftalmologista). Após a análise do Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias (2004) como texto-base de apoio para as discussões, todos os especialistas se reuniram no período entre 4 e 5 de maio de 2007, a fim de discutir individualmente cada um dos 14 tópicos elaborados e estabelecer um consenso baseado em evidências, a partir do qual o coordenador redigiu o texto do consenso, submetido à apreciação de todos os participantes para a realização dos ajustes finais.

1. Assistente-doutor da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). Presidente da Comissão de Espondiloartropatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
2. Professor assistente da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Medicina Interna.
3. Professor assistente da Disciplina de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCAMP).
4. Professor adjunto, doutor em Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
5. Professora adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e professora do Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
6. Professor adjunto, doutor de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
7. Professor doutor-assistente e coordenador da Unidade de Espondiloartropatias da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
8. Professora associada e responsável pelo Setor de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
9. Professor regente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).
10. Professor titular de Reumatologia da Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro - RJ.
11. Professora da Disciplina de Coloproctologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA).
12. Assistente-doutor e chefe do Grupo de Reumatologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP.
13. Chefe do Serviço de Reumatologia e coordenador da Residência Médica do Hospital Geral de Fortaleza.
14. Chefe do Departamento de Medicina Interna do Hospital Geral de Goiânia. Doutor em Reumatologia pela FMUSP.

Conflitos de interesse: (1) Recebimento de honorários por conferência ou palestra, bem como financiamento para realização de pesquisa, organização de atividade de ensino ou comparecimento a simpósios e congressos: Abbott, Actelion, Bristol-Myers-Squibb, Mantecorp, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche e Wyeth; (2) Auxílio para viagens e recebimento de honorários por palestras: Abbott e Mantecorp; (5) Auxílio para viagens e comparecimento a simpósios e congressos: Mantecorp e Wyeth; (7) Auxílio para participação em congresso: Abbott; (9) Recebimento de honorários por conferência ou palestra, bem como financiamento para realização de pesquisa, organização de atividade de ensino ou comparecimento a simpósios e congressos: Abbott e Bristol-Myers-Squibb; (12) Recebimento de honorários por conferência ou palestra: Abbott e Mantecorp; (14) Recebimento de honorários por conferência ou palestra, bem como financiamento para realização de pesquisa, organização de atividade de ensino ou comparecimento a simpósios e congressos: Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Mantecorp, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche e Wyeth. (3), (4), (6), (8), (10), (11) e (13) declararam não ter conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Dr. Percival D. Sampaio-Barros. Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2466 - conj. 93-94, CEP 01402-000. São Paulo, SP, Brasil - E-mail: sbre@terra.com.br

**Objetivo:** Oferecer informações sobre a otimização do diagnóstico e do tratamento das diferentes espondiloartropatias.

**Grau de recomendação e força de evidência científica:**

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises;
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados;
- C: Relatos e séries de casos clínicos;
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

## INTRODUÇÃO

O conceito das *espondiloartropatias soronegativas* foi estabelecido em 1974, quando os pesquisadores ingleses Moll e Wright propuseram que se englobasse dentro de um mesmo conjunto algumas doenças até então consideradas completamente distintas entre si, mas que, na verdade, apresentavam diversas características comuns. Tais características englobavam aspectos clínicos (dor axial inflamatória, associada à artrite, predominante em grandes articulações de membros inferiores, e entesopatias periféricas), radiológicos (sacroiliíte) e laboratoriais (soronegatividade para o fator reumatóide, pois, até a década de 1970, alguns pesquisadores consideravam a espondilite anquilosante como o componente axial da artrite reumatóide) em indivíduos com predisposição genética (ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27). Este conjunto incluiu a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a artrite reativa e a síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas (associadas às doenças inflamatórias intestinais)<sup>(1)</sup>(C). Nos últimos 20 anos, em virtude do crescente número de pacientes que apresentam um diagnóstico provável, mas que não conseguem preencher os critérios diagnósticos para uma doença definida dentro do grupo, criou-se o conceito das espondiloartropatias indiferenciadas. Recentemente, especialistas internacionais propuseram a mudança de nome para espondiloartropatias, suprimindo o termo soronegativas<sup>(2)</sup>(C).

### CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM ESPONDILOARTROPATIAS

Cada uma das doenças definidas dentro do grupo (espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa e artrite enteropática) tem seus próprios critérios diagnósticos. No entanto, existem muitos casos ditos *indiferen-*

**Tabela 1 - Critérios classificatórios de espondiloartropatias - Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (ESSG), 1991**

Dor axial inflamatória	ou	Sinovite assimétrica predominante em membros inferiores
e		
Pelo menos um dos seguintes critérios:		
História familiar positiva (espondilite anquilosante, psoríase, uveíte anterior, doença inflamatória intestinal)		
Psoríase cutânea		
Doença inflamatória intestinal		
Uretrite ou diarreia aguda até 4 semanas precedendo a artrite		
Dor em nádegas alternante		
Entesopatia (inserção do tendão de Aquiles ou fâscia plantar)		
Sacroiliíte (bilateral graus 2 a 4 ou unilateral graus 3 ou 4)		

Extraída da referência 3.  
Sensibilidade: 86%; especificidade: 87%.

*ciados* ou *incompletos*. Na tentativa de conseguir englobar todo este amplo e heterogêneo grupo de pacientes, vários critérios classificatórios foram propostos. Analisando-os, observa-se que os critérios do *Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias*<sup>(3)</sup>(D) (Tabela 1) são os mais utilizados na prática clínica diária, sendo facilmente lembrados e aplicados; para ser incluído dentro do grupo é necessário preencher pelo menos um critério maior e um menor.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM ESPONDILOARTROPATIAS

As doenças crônicas, como as espondiloartropatias, na maioria das vezes causam um sentimento de desamparo e inutilidade mais assustador do que a doença em si. Por isso, deve-se sempre informar o paciente de forma realista sobre as perspectivas prognósticas de sua doença, perspectivas essas que são freqüentemente otimistas, desde que haja uma abordagem global de atendimento. O paciente deve estar absolutamente ciente de que sua participação – especialmente no estar bem consigo mesmo, apesar da doença – será um ponto de partida fundamental para o sucesso terapêutico. Deve-se realizar o seguimento dos pacientes e o tratamento de forma individual, caso a caso, já que a história natural da doença pode cursar com flutuações durante seu curso evolutivo. O médico deve considerar o impacto da doença para o indivíduo dentro de sua comunidade, com as devidas implicações no seu ambiente familiar e de trabalho, além dos aspectos sociais e financeiros. Apesar de

inexistir, até o momento, um tratamento específico para a cura, deve-se ressaltar que os recursos terapêuticos disponíveis possibilitam, de um modo geral, um adequado controle da doença. Um ponto fundamental para tais conquistas está centrado numa boa relação médico-paciente; quando necessário, o médico assistente deve indicar auxílio psicoterápico e/ou uso de drogas antidepressivas.

### **ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Geralmente se inicia no adulto jovem (2ª a 4ª décadas da vida), preferencialmente do sexo masculino, da cor branca e em indivíduos HLAB27 positivos<sup>(4)</sup>(D).

A EA de início no adulto, que se inicia a partir dos 16 anos, costuma ter como sintoma inicial a lombalgia de ritmo inflamatório, com rigidez matinal prolongada e predomínio dos sintomas axiais durante sua evolução. A EA juvenil, que se manifesta antes dos 16 anos de idade, costuma iniciar-se com artrite e entesopatias periféricas, evoluindo, somente após alguns anos, com a característica lombalgia de ritmo inflamatório. A EA juvenil costuma ter diagnóstico mais tardio, e muitos destes pacientes podem ser diagnosticados como artrite idiopática juvenil no início dos sintomas. O comprometimento do quadril é mais freqüente na criança do que no adulto, o que determina um pior prognóstico, pela necessidade de próteses totais de quadril em muitos pacientes<sup>(5)</sup>(B).

A freqüente associação com o HLA-B27 faz que a EA seja mais comum em populações brancas, em que a prevalência do HLA-B27 é significativamente maior. Por sua vez, a positividade do HLA-B27 nos pacientes espondilíticos pode variar entre 80% e 98%, sendo mais elevada em populações brancas não miscigenadas do norte da Europa<sup>(6)</sup>(D). Em virtude da extrema raridade da presença do HLAB27 em populações negras africanas, a EA é muito pouco freqüente nessa etnia; no Brasil, país de intensa miscigenação étnica, a EA, bem como outras espondiloartropatias, costuma ser encontrada em mulatos (devido à influência da ascendência genética branca), mas é bastante rara em negros não miscigenados<sup>(7)</sup>(B).

Inicialmente, o paciente espondilítico costuma queixar-se de dor lombar baixa de ritmo inflamatório, caracterizada por melhorar com o movimento e piorar com o repouso, apresentando rigidez matinal prolongada. A

evolução costuma ser ascendente, acometendo progressivamente a coluna dorsal e cervical, contribuindo para o desenvolvimento da "postura do esquiador", caracterizada pela retificação da lordose lombar, acentuação da cifose dorsal e retificação da lordose cervical (com projeção da cabeça para a frente). O acometimento articular periférico se caracteriza pela presença de oligoartrite e entesopatias. A oligoartrite predomina em grandes articulações de membros inferiores, como tornozelos, joelhos e coxofemorais. As entesopatias (inflamações nas inserções dos tendões e/ou ligamentos nos ossos) costumam ser manifestações iniciais na EA de início juvenil e acometem preferencialmente a inserção de tendão de Aquiles e a fásia plantar. Quanto às manifestações extra-articulares, a mais freqüente é a uveíte anterior, aguda, unilateral, recorrente, que se pode observar em até 40% dos pacientes num seguimento prolongado, estando geralmente associada ao HLA-B27 positivo e que raramente cursa com seqüelas<sup>(8)</sup>(D).

### **Diagnóstico**

Para a confirmação diagnóstica da EA, os critérios mais utilizados são os de Nova York modificados, que combinam critérios clínicos e radiográficos. Os critérios clínicos são: 1) Dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso; 2) Limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital; 3) Expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo). Os critérios radiográficos são: 1) Sacroilite bilateral, grau 2, 3 ou 4; 2) Sacroilite unilateral, grau 3 ou 4. Para o diagnóstico de EA é necessária a presença de um critério clínico e um critério radiográfico<sup>(9)</sup>(C).

Nos últimos anos, em virtude do surgimento de drogas mais eficazes para o tratamento da EA, múltiplos instrumentos de avaliação clínica<sup>(10)</sup>(D) e de imagem<sup>(11)</sup>(D) foram propostos. Entre estes instrumentos, podemos citar um índice de atividade de doença, o BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); índices funcionais, como o BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) e o índice funcional de Dougados; um índice metrológico, o BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*); índices radiológicos, como o BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) e o mSASSS (*modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System*); e indicadores de qualidade de vida, como o ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) e o HAQ-S (*Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies*).

Entre todos estes índices, o BASDAI<sup>(12)</sup>(D), agora va-

Tabela 2 - BASDAI, validado para o português

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Nenhum Intenso

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Nenhum Intenso

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (Inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Nenhum Intenso

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Nenhum Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Nenhum Intenso

6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0      30 min      1h      1h30      2h

BASDAI: soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e a média dos valores da 5 e 6, dividindo este total por 5.  
Extraída da referência 13.

validado para o português<sup>(13)</sup>(D) (Tabela 2), é considerado o melhor índice para acompanhar periodicamente a evolução do tratamento da EA na prática clínica diária, por refletir um conjunto de situações que podem modificar-se com o tratamento, como a sensação de fadiga, a dor axial inflamatória, o componente periférico e a intensidade e duração da rigidez matinal. O BASFI<sup>(14)</sup>(D), também validado para o português<sup>(13)</sup>(D) (Tabela 3), é bastante eficiente para avaliar o grau de incapacidade funcional dos pacientes, porém apresenta pequena variabilidade, a despeito do tratamento, em casos com longa evolução de doença, em que muitas vezes algumas alterações funcionais não são reversíveis.

Recentemente foi realizada a tradução para a língua portuguesa, validação e adaptação transcultural do HAQ-S, um questionário auto-aplicativo para avaliar qualidade de vida, devendo ser mais uma opção a ser utilizada para avaliação clínica dos pacientes com EA<sup>(15)</sup>(D).

### Tratamento

Inicialmente, o paciente espondilítico deve ser informado que, embora a EA seja uma doença crônica, apre-

Tabela 3 - BASFI, validado para o português

Faça uma marca em cada linha abaixo de cada pergunta, indicando o seu grau de capacidade para realizar as seguintes atividades durante a última semana

1. Vestir meias ou meia-calça sem ajuda ou auxílio de aparelhos.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

2. Curvar o corpo da cintura para cima para pegar uma caneta no chão sem o uso de um instrumento de auxílio.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

3. A alcançar uma prateleira alta sem ajuda ou auxílio de um instrumento.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

4. Levantar-se de uma cadeira sem braços da sala de jantar sem usar as mãos ou qualquer outro tipo de ajuda.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

5. Levantar-se quando deitado de costas no chão sem ajuda.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

6. Ficar em pé sem ajuda por 10 minutos sem desconforto.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

7. Subir 12 a 15 degraus sem usar o corrimão ou outra forma de apoio (anda-dor); um pé em cada degrau.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

8. Olhar para trás, virando a cabeça sobre o ombro sem virar o corpo.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

9. Realizar atividades que exijam esforço físico, isto é, fisioterapia, jardinagem ou esporte.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

10. Ter um dia repleto de atividades, seja em casa ou no trabalho.

0 \_\_\_\_\_ 10 cm  
Fácil Impossível

BASFI: Somatório dos valores em cm anotados nas EVA é dividido por 10 e dado o valor final.  
Extraída da referência 13.

senta boas perspectivas terapêuticas atualmente, e que somente se costuma observar a agregação familiar da doença em famílias de pacientes HLA-B27 positivo. O *amparo psicológico*, visando à perfeita integração à sociedade, é fundamental na condução terapêutica dos pacientes espondilíticos (ver item *Considerações gerais sobre a abordagem terapêutica de pacientes com espondiloartropatias*).

Deve-se realizar a *fisioterapia*, notadamente os pro-

gramas de exercícios supervisionados, de maneira sistemática em todos os estágios da doença, já que os seus benefícios na prevenção de limitações funcionais e na restauração de uma adequada mobilidade articular somente são observados no período em que o paciente os realiza<sup>(16)</sup>(A). Embora se observe uma significativa heterogeneidade nos objetivos dos trabalhos envolvendo fisioterapia na EA, a cinesioterapia tem oferecido melhores resultados, tendo os meios físicos representado o papel coadjuvante.

Devem-se utilizar os *antiinflamatórios não hormonais* (AINHs) desde o início do tratamento; não existem trabalhos evidenciando que um determinado AINH se mostre superior aos outros na comparação direta<sup>(17)</sup>(D). O uso dos antiinflamatórios Cox-2 preferenciais e específicos, como o etoricoxibe<sup>(18)</sup>(A) e o celecoxibe<sup>(19)</sup>(A), em pacientes com potencial risco de toxicidade gastrointestinal ou que não toleram os AINHs convencionais, parece representar uma boa opção para casos de uso prolongado de AINH. Estudo recente demonstra que o uso contínuo dos AINHs apresenta melhor resposta quanto aos danos estruturais da doença, em comparação ao uso intermitente dos mesmos<sup>(20)</sup>(A). Ainda não se estabeleceu por quanto tempo se deve utilizar o AINH de forma contínua nos pacientes com EA, mas poder-se-ia considerar que sua retirada seja lenta e gradual, após a completa remissão clínica e laboratorial da enfermidade<sup>(21)</sup>(D).

Reserva-se o uso de *corticosteróides* a casos específicos. Em pacientes com artrite periférica persistente, o uso de prednisona, até a dose de 10 mg/dia (ou equivalente), deve ser intermitente, enquanto houver atividade de doença<sup>(22)</sup>(D). Pode-se usar a metilprednisolona por via endovenosa em casos muito sintomáticos<sup>(23)</sup>(A). O uso de corticosteróide por via intra-articular pode ser uma alternativa em casos de artrite persistente ou sacroilíte refratária (nestes casos, recomenda-se que a infiltração seja guiada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética)<sup>(24)</sup>(C). É importante salientar que se deve evitar o uso dos corticosteróides a longo prazo nos pacientes espondilíticos, pois predispõe à desmineralização óssea, já que se observa baixa densidade mineral óssea<sup>(25)</sup>(B) e predisposição às fraturas vertebrais<sup>(26)</sup>(B) na EA mesmo em seus estágios iniciais. O uso de fármacos de ação lenta, indutores de remissão para o tratamento da doença axial na EA, tem sido bastante desapontador, embora se obtenham alguns resultados com a doença periférica. Nos pacientes que não responderam a, no mínimo, dois AINHs, no período mínimo de observação de três meses, e que apresentam envolvimento

articular periférico proximal (quadril e ombros) ou distal (demais articulações periféricas), pode-se utilizar drogas de base de ação prolongada<sup>(27)</sup>(D). A *sulfassalazina*, na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, apresenta resposta mais significativa na artrite periférica<sup>(28)</sup>(B) e na prevenção de surtos recorrentes de uveíte<sup>(29)</sup>(A). Segundo a Fundação Cochrane, em revisão sistemática que envolveu 11 ensaios randomizados, pacientes com doença precoce, níveis elevados de VHS (doença mais ativa) e artrite periférica podem beneficiar-se do uso da sulfassalazina<sup>(30)</sup>(A). O *metotrexato*, na dose de 7,5 a 25 mg semanal, por via oral ou intramuscular, também apresenta melhor resposta aos pacientes com EA com comprometimento periférico<sup>(31)</sup>(B). Revisão sistemática da Fundação Cochrane, que envolveu apenas três ensaios randomizados, não encontrou evidências para o emprego do MTX na forma axial da EA, questionando sua indicação, até mesmo, no envolvimento periférico da doença<sup>(32)</sup>(A).

Quanto à *leflunomida*, houve ausência de eficácia, mesmo na doença periférica<sup>(33)</sup>(D). Embora os estudos iniciais com a *talidomida*<sup>(34)</sup>(B) e com o *pamidronato*<sup>(35)</sup>(A) tenham apresentado resultados promissores (estudos isolados e com pequenas casuísticas), ainda serão necessários outros estudos para estabelecer os reais riscos e benefícios de seu uso a médio e longo prazo<sup>(33)</sup>(D).

Atualmente, existem evidências consistentes de que os agentes biológicos dirigidos contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) representam uma boa opção terapêutica nos pacientes com intensa atividade de doença na EA. Os atuais medicamentos anti-TNF- $\alpha$  com uso aprovado para o tratamento da EA são o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe. O *infliximabe* é uma medicação de uso endovenoso, que requer que sua administração seja realizada em centros de infusão que tenham equipe médica com experiência no acompanhamento destes casos; recomenda-se sua administração na dose de 3 a 5 mg/kg, apresentando um esquema de ataque (doses a 0, 2 e 6 semanas) e outro de manutenção, a cada 6 a 8 semanas, sendo efetivo no controle da atividade da doença<sup>(36)</sup>(A), na redução dos índices laboratoriais<sup>(37)</sup>(B), na redução da inflamação axial detectada na ressonância nuclear magnética<sup>(38)</sup>(A), na melhoria da qualidade de vida<sup>(39)</sup>(A), na redução do uso de AINH<sup>(40)</sup>(B) e na redução da incidência de uveíte anterior<sup>(41)</sup>(A). Estudo multicêntrico alemão mostrou persistência de uma boa resposta clínica no uso por três anos de infliximabe<sup>(42)</sup>(A), mas recidiva após a suspensão abrupta da medicação<sup>(43)</sup>(A), com nova boa resposta após readministração da medicação<sup>(44)</sup>(A).

O *etanercepte* é utilizado na dose de 25 mg, via sub-

cutânea, duas vezes por semana, sendo efetivo na melhora da dor e função articulares e na qualidade de vida<sup>(45)</sup>(A), na redução dos índices laboratoriais<sup>(46)</sup>(A) e de biomarcadores de degradação cartilaginosa<sup>(47)</sup>(B), além de diminuir a inflamação axial detectada na ressonância nuclear magnética<sup>(48)</sup>(A) e a incidência de uveíte anterior<sup>(49)</sup>(A). Também apresenta eficácia sustentada no uso prolongado<sup>(49)</sup>(A). Estudo multicêntrico recente revelou que a dose semanal de 50 mg tem eficácia semelhante à dose de 25 mg duas vezes por semana<sup>(50)</sup>(B). Recentemente, aprovou-se o *adalimumabe*, na dose de 40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas, para uso na EA, apresentando melhora nos parâmetros clínicos<sup>(51)</sup>(A) e de imagem<sup>(52)</sup>(A).

A análise da vasta bibliografia publicada nos últimos anos com respeito ao uso dos agentes anti-TNF $\alpha$  na EA demonstra que apresentam eficácia sustentada a curto, médio e longo prazos, mas podem levar à recidiva se suspensos abruptamente, o que subentende um uso por tempo prolongado com diminuição gradativa das doses. Devem ser utilizados como monoterapia, não existindo evidências de uso sinérgico com outras drogas modificadoras de doença, como o metotrexato e a sulfassalazina<sup>(53)</sup>(D).

Em um estudo recente, o grupo espanhol BIOBADASER demonstrou que, num conjunto de 5.530 pacientes em uso de drogas anti-TNF- $\alpha$ , a persistência do uso destas medicações a curto e médio prazo é maior nos pacientes com espondiloartropatias que com artrite reumatóide<sup>(54)</sup>(A). Pode-se considerar curta duração de doença, idade mais jovem, PCR elevada, BASFI baixo e BASDAI elevado fatores preditivos de uma resposta clínica significativa em pacientes com EA<sup>(55)</sup>(A). E a não resposta clínica após período mínimo de 12 semanas de uso de agente anti-TNF- $\alpha$  parece prever ausência de resposta a longo prazo<sup>(53)</sup>(D).

A não resposta a um agente anti-TNF- $\alpha$  específico não implica em não resposta à troca de agente biológico<sup>(56)</sup>(B). Nenhum medicamento anti-TNF- $\alpha$  específico mostrou-se superior aos demais.

É importante frisar que o uso destas drogas deve obedecer a rigorosos critérios de indicação e monitoração, visando diminuir os potenciais efeitos colaterais e racionalizar os custos de tratamento<sup>(53)</sup>(D). Após análise das recomendações para o uso de agentes biológicos nas espondiloartropatias, podemos ratificar os seguintes critérios: indica-se o uso dos agentes anti-TNF- $\alpha$  para a redução de sinais e sintomas de pacientes com EA ativa de moderada a grave intensidade em indivíduos com resposta inadequada a dois ou mais AINhs num

período mínimo de observação de três meses, e que não responderam à associação com metotrexato ou sulfassalazina, por período adicional de três meses, em casos de artrite periférica em atividade. Pode-se considerar EA em atividade quando o paciente mantém BASDAI  $\geq$  4 (Tabela 2).

### ARTRITE PSORIÁSICA

A artrite psoriásica é uma artrite inflamatória, soronegativa para o fator reumatóide, associada à psoríase cutânea<sup>(57)</sup>(D). A psoríase cutânea é doença bastante frequente, podendo acometer até 2% a 3% da população<sup>(58)</sup>(D); a lesão mais característica é a placa eritematoescamosa de bordas bem definidas, que varia em número e em tamanho, estando presente particularmente sobre as superfícies extensoras dos membros e do couro cabeludo<sup>(59)</sup>(D).

Estatísticas têm demonstrado que 6% a 42% dos pacientes com psoríase desenvolvem algum tipo de acometimento articular<sup>(58)</sup>(D). É mais prevalente em populações brancas. Não costuma ter predomínio de sexo, exceto em subtipos específicos, com predomínio do sexo feminino na forma poliarticular simétrica e do sexo masculino na forma espondilítica. O acometimento da pele costuma preceder a artrite em 75% dos casos, havendo início simultâneo em 10% dos pacientes; nos outros 15%, a artrite pode preceder a lesão de pele. Não é comum haver correlação entre o tipo ou a gravidade da lesão cutânea e a presença, tipo ou extensão do quadro articular<sup>(60)</sup>(D).

A etiopatogenia da artrite psoriásica é multifatorial e fatores genéticos, ambientais e imunológicos atuam e interagem para o aparecimento da doença<sup>(61)</sup>(D). Acredita-se que, num indivíduo geneticamente predisposto, a presença de um fator ambiental possa funcionar como "gatilho" para desencadear as alterações imunológicas que darão origem à doença. O polimorfismo genético pode influenciar esta suscetibilidade; polimorfismo do TNF- $\alpha$  tem sido associado com artrite psoriásica e com a presença e progressão de artrite erosiva<sup>(62)</sup>(B). Entre os fatores ambientais, podemos citar infecção (retrovírus ou bactérias gram-positivas, como o estreptococo e, mais recentemente o HIV), trauma articular (principalmente em crianças) e algumas drogas (como beta-bloqueadores, lítio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e inibidores da COX-1). A psoríase e a artrite psoriásica compartilham os mesmos fatores desencadeantes ambientais e psicoafetivos, porém os mecanismos neuroimunoendócrinos envolvidos neste processo ainda necessitam ser esclarecidos<sup>(63)</sup>(D).

**Tabela 4 - Critérios classificatórios de artrite psoriásica - Grupo CASPAR, 2006**

Doença articular inflamatória estabelecida	
e	
Pelo menos três pontos nos seguintes critérios:	
Psoríase cutânea atual	2 pontos
História de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
Dactilite	1 ponto
Neoformação óssea justa-articular	1 ponto
Fator reumatóide negativo	1 ponto
Distrofia ungueal	1 ponto

Extraída da referência 65.

Do ponto de vista imunológico, observam-se alterações tanto da imunidade humoral quanto da imunidade celular. A pele, as articulações e as ênteses compartilham mecanismos patogênicos semelhantes. Infiltrado composto de células T ativadas está localizado nas papilas dérmicas, na camada subsinovial e nas ênteses. Outras células envolvidas são as células dendríticas, os macrófagos e as células B. Todas liberam citocinas pró-inflamatórias que levam à ativação de outras células patogênicas, promovem a angiogênese e a reabsorção óssea<sup>(64)</sup>(D).

### Diagnóstico

Classicamente, a artrite psoriásica apresenta cinco formas clínicas:

- 1) *Oligoartrite assimétrica* (70%): é a forma clínica mais freqüente, acometendo grandes e/ou pequenas articulações; tenossinovites são comuns, caracterizando os "dedos em salsicha";
- 2) *Poliartrite simétrica* (15%): apresenta quadro articular muito semelhante à artrite reumatóide; pode acometer as articulações interfalangeanas distais, comumente não afetadas na artrite reumatóide;
- 3) *Distal* (5%): acomete exclusivamente as articulações interfalangeanas distais, geralmente associada a lesões ungueais ("unha em dedal");
- 4) *Artrite mutilante* (< 5%): é a forma clínica menos freqüente e mais grave, acometendo geralmente indivíduos jovens, na 2ª e 3ª décadas de vida; afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés, evoluindo para deformidades importantes, com encurtamento dos dedos;
- 5) *Espondilite* (5%): os sintomas clínicos costumam ser indistinguíveis daqueles apresentados pela espondilite anquilosante<sup>(57)</sup>(D).

Nas últimas décadas foram propostos diversos critérios classificatórios para a artrite psoriásica. Os critérios do Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (1991)<sup>(3)</sup>(D) (Tabela 1) englobam preferencialmente as formas oligoarticulares e espondilíticas. Recentemente, o Grupo CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) propôs novos critérios tentando englobar todo o amplo espectro de casos de artrite psoriásica (Tabela 4)<sup>(65)</sup>(D). Alguns autores costumam pleitear a inclusão da síndrome SAPHO (acrônimo de sinovite, acne, pustulose, hiperostose, osteíte) como um subtipo distinto da artrite psoriásica; no entanto, o assunto está longe de ser um consenso, aliado à extrema raridade da síndrome em nosso país<sup>(66)</sup>(D).

### Tratamento

A artrite psoriásica é multifatorial, envolvendo distintos aspectos que devem ser considerados na decisão do tratamento. É necessário individualizar a terapêutica levando-se em conta o predomínio axial, periférico, as dactilites e entesites, o acometimento cutâneo e ungueal, além das comorbidades e considerações econômicas e sociais<sup>(67)</sup>(D). Dentre as doenças reumáticas auto-imunes, a artrite psoriásica é uma daquelas em que o estresse emocional representa um importante fator desencadeante da crise tanto articular quanto cutânea; sendo assim, o *suporte psicológico* é importante e indispensável na condução dos pacientes psoriásicos, principalmente para assegurar-lhes que a doença é controlável na maioria dos casos<sup>(68)</sup>(D).

Os AINHS são utilizados de rotina no tratamento da artrite psoriásica, cursando com evidente melhora da dor articular, mas não são capazes de alterar sua evolução; devem ser utilizados de forma intermitente, enquanto houver atividade de doença. Não existe nenhum AINH específico comprovadamente melhor que os demais<sup>(69)</sup>(D); no entanto, é importante salientar que o ácido acetilsalicílico, a indometacina e os oxicams podem exacerbar as lesões da pele<sup>(70)</sup>(D). Quanto aos *corticosteróides*, a prednisona em doses baixas (até 10 mg/dia ou equivalente) pode eventualmente ser utilizada em casos de artrite periférica persistente; a retirada da droga deve ser lenta, a fim de se evitar rebote da doença<sup>(71)</sup>(D). Não existem evidências para embasar o uso de altas doses de corticosteróides na artrite psoriásica.

Nos casos não responsivos aos AINHS, a droga de primeira escolha é o *metotrexato*, em doses habituais (por via oral ou intramuscular) até se obter controle da doença<sup>(72)</sup>(B). A hepatotoxicidade do metotrexato na artrite psoriásica parece ser maior que a observada em

pacientes com artrite reumatóide<sup>(73)</sup>(C). A *sulfasalazina*, nas doses de 1,0 a 3,0 g/dia, demonstrou ser eficaz apenas com relação ao componente articular periférico da doença<sup>(74)</sup>(A). A *ciclosporina*, nas doses de 3 a 5 mg/kg/dia, parece ser eficiente tanto para o componente articular quanto cutâneo<sup>(75)</sup>(D), também apresentando boa resposta quando comparado ao uso do metotrexato<sup>(76)</sup>(A) e da sulfasalazina<sup>(77)</sup>(B). Estudo multicêntrico controlado recente mostrou que a combinação entre ciclosporina e metotrexato é uma boa alternativa nos pacientes parcialmente responsivos ao metotrexato<sup>(78)</sup>(A). O uso da *leflunomida*, na dose de 20 mg/dia, também tem mostrado bons resultados<sup>(79)</sup>(A).

De forma semelhante à EA, os inibidores do TNF- $\alpha$  apresentam resultados satisfatórios tanto na doença articular quanto cutânea em adultos e crianças. Os agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  aprovados para tratamento da artrite psoriásica, baseado em estudos controlados para avaliar eficácia e segurança, são o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe. O *infliximabe* tem mostrado boa resposta clínica<sup>(80)</sup>(A) e inibição da progressão radiológica<sup>(81)</sup>(A) após um ano de tratamento. O *etanercepte* também tem demonstrado resposta clínica sustentada em um ano<sup>(82)</sup>(A) e inibição da progressão radiológica após dois anos de uso<sup>(83)</sup>(A).

O *adalimumabe* também tem mostrado melhora clínica articular e cutânea sustentada após um ano de tratamento<sup>(84)</sup>(A). Os agentes anti-TNF- $\alpha$  na AP têm o potencial de levar a um alívio sintomático e auxiliar a prevenir a progressão da doença, com significativa melhora da qualidade de vida dos pacientes. Nenhum trabalho mostrou que um agente anti-TNF- $\alpha$  específico é superior aos demais.

Após análise das recomendações para o uso de agentes biológicos nas espondiloartropatias podemos ratificar os seguintes critérios: seu uso está indicado quando a terapia com pelo menos dois DMARDs não foi efetiva, por um prazo de pelo menos seis meses. Deve ser considerada doença articular em atividade quando existe três ou mais articulações dolorosas e/ou edemaciadas, podendo ou não estar associado às dactilites e à doença cutânea em atividade. Indica-se a substituição ou troca de biológicos se não houver resposta a um deles de maneira individual. Deve-se obedecer aos mesmos cuidados rigorosos quanto ao seguimento dos pacientes espondilíticos.

Estudos pilotos com outros agentes biológicos, como bloqueadores da ativação do linfócito T (CD2, *alefacepte*; CD11a, *efalizumabe*; CD80/CD86, *abatcepte*) e anticorpo monoclonal contra receptor de interleucina-6 (*tocilizumabe*), estão em andamento<sup>(85)</sup>(D).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moll JHM, Haslock I, MacRae I, et al.: Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 53:343-64, 1974.
- Braun J, Sieper J: Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 61(Supl. III):61-7, 2002.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al.: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218-27, 1991.
- Van der Linden S, Van der Heijde D: Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 24:663-76, 1998.
- Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM: Ankylosing spondylitis – An analytical review of 1,500 patients: the changing pattern of the disease. *J Rheumatol* 15:1234-8, 1988.
- Reveille JD, Ball EJ, Khan MA: HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 13:265-72, 2001.
- Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, et al.: Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 28:560-5, 2001.
- Wang SW, Davis JC Jr.: Clinical aspects of ankylosing spondylitis. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (eds). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006;145-53.
- 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* 27:361-8, 1984.
- Van der Heijde D, Landewe R: Assessment of disease activity, function, and quality of life. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (eds). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006; 206-13.
- Braun J, Baraliakos X: Imaging in ankylosing spondylitis. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (eds). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006;187-204.
- 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* 21:2286-91, 1994.
- Cusmanich KG: Validação para a língua portuguesa dos instrumentos de avaliação de índice funcional e índice de atividade de doença em pacientes com espondilite anquilosante. Dissertação de Mestrado em Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Banco de Tese Capes, 2006.
- 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* 21:2281-5, 1994.
- Shinjo SK, Goncalves R, Kowalski S, Goncalves CR: Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1254-8.
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 32:1899-906, 2005.
- Clegg DO: Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33(Supl. 78):24-31, 2006.
- Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C et al.: Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 52:1205-15, 2005.
- Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S: Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33:1805-12, 2006.
- Wanders A, Van der Heijde D, Landewé R, et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with

- ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 52:1756-65, 2005.
21. Ward MM: Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal antiinflammatory drugs do more than treat symptoms? *Arthritis Rheum* 52:1634-6, 2005.
  22. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J: Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 61(Supl. III):40-50, 2002.
  23. Peters ND, Ejstrup L: Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 21:134-8, 1992.
  24. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al.: Computed tomography guided corticosteroid injection of sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 23:659-64, 1996.
  25. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al.: Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 42:2319-24, 1999.
  26. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ: Prevalence of vertebral compression fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 39:85-9, 2000.
  27. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al.: ASAS/ EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:442-52, 2006.
  28. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al.: Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 38:618-27, 1995.
  29. Benitez-del-Castilho JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A: Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 14:340-3, 2000.
  30. Chen J, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 18(2): CD004800, 2005.
  31. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Marques Neto JF, Samara AM: Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 29:160-2, 2000.
  32. Chen J, Liu C, Lin J: Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 18(4):CD004524, 2006.
  33. Akkoc N, van der Linden S, Khan MA: Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs. disease modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:539-57, 2006.
  34. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DTY: One year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 47:249-54, 2002.
  35. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald A, et al.: A sixmonth randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 46:766-73, 2002.
  36. Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, et al.: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 46:755-65, 2002.
  37. Kruijthof E, Van den Bosch F, Baeten D, et al.: Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 61:207-12, 2002.
  38. Braun J, Landewe R, Hermann K-G, et al.: Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 54:1646-52, 2006.
  39. Braun J, Brandt J, Listing J, et al.: Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 359:1187-93, 2002.
  40. Braun J, Brandt J, Listing J, et al.: Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48:2224-33, 2003.
  41. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J: Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52:2447-51, 2005.
  42. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al.: Persistent clinical response to the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 44:670-6, 2005.
  43. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al.: Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 7:R439-44, 2005.
  44. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al.: Safety and efficacy of readministration of infliximab after long-term continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 34:510-5, 2007.
  45. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al.: Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48:1667-75, 2003.
  46. Davis Jr. JC, van der Heijde D, Braun J, et al.: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 48:3230-6, 2003.
  47. Maksymowych WP, Poole AR, Hiebert L, et al.: Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 32:1911-7, 2005.
  48. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al.: Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 53:856-63, 2005.
  49. Davis JC, Van der Heijde D, Braun J, et al.: Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 64:1557-62, 2005.
  50. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al.: Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:1572-7, 2006.
  51. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 54:2136-46, 2006.
  52. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al.: Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week openlabel trial. *Arthritis Rheum* 54:678-81, 2006.
  53. Braun J, Davis J, Dougados M, et al.: First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:316-20, 2006.
  54. Carmona L, Gomez-Reino JJ, on behalf of the BIOBADASER Group: Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* R72, 2006.
  55. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J: Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63:665-70, 2004.
  56. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, et al.: Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 32:2183-5, 2005.
  57. Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3:55-78, 1973.
  58. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 64(Supl. II):ii14-ii17, 2005.
  59. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JN: Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. 7a. ed. Oxford: Blackwell Science, 2004:35.1-65.
  60. Espinoza LR, Cuellar ML: Psoriatic arthritis and spondylitis: a clinical approach. In Calin A, Taugrog JD (editors). *Spondyloarthritides*. Oxford: Oxford University Press, 1998:97-111.
  61. Mease P, Goffe BS: Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 52:1-19, 2005.
  62. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al.: Cytokine gene polymorphisms: Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 48:1408-13, 2003.
  63. Sibilia J: Psoriasis: skin and joints, same fight? *J EADV* 20(Supl. 2):56-

- 72, 2006.
64. Veale D, Ritchlin C, Fitz Gerald O: Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:26-9, 2005.
  65. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54:2665-73, 2006.
  66. Khan M-F, Chamot A-M: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:225-46, 1992.
  67. Kavanaugh AF, Ritchlin CT, and the GRAPPA Treatment Guideline Committee: Systematic review of treatment for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 33:1417-21, 2006.
  68. Greaves MW, Weinstein GD: Treatment of psoriasis. *New Engl J Med* 332:581-8, 1995.
  69. Gladman DD: Effectiveness of psoriatic arthritis therapies. *Semin Arthritis Rheum* 33:29-37, 2003.
  70. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K: Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 16:333-51, 1998.
  71. Soriano ER, McHugh NJ: Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 33:1422-30, 2006.
  72. Espinoza LR, Zakraoui I, Espinoza CG, et al.: Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 19:872-7, 1992.
  73. Tilling L, Townsend S, David J: Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 26:55-62, 2006.
  74. Clegg DO, Reda RJ, Mejias E, et al.: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 39:2013-20, 1996.
  75. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al.: Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 27:36-43, 1997.
  76. Spadaro A, Ricciari V, Silli-Scavalli A, Sensis F, Taccari E, Zoppini A: Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 13:589-93, 1995.
  77. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al.: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 28:2274-82, 2001.
  78. Fraser AD, van Kujik AWR, Westhovens R, et al.: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:859-64, 2005.
  79. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al.: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 50:1939-50, 2004.
  80. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al.: Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 66:498-505, 2007.
  81. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al.: The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 65:1038-43, 2006.
  82. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 50:2264-72, 2004.
  83. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.: Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 33:712-21, 2006.
  84. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al.: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 56:476-88, 2007.
  85. Turkiewicz AM, Moreland LW: Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 56:1051-66, 2007.

INTERNACIONAIS  
INTERNACIONAIS

**IOF World Congress on Osteoporosis**

3 -7 / December, 2008  
Bangkok, Thailand  
Site: [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)

**ECCE09 ESCEO**

**Ninth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Athens, Greece  
19-21 / March, 2009  
Site: [www.ecceo9.org](http://www.ecceo9.org)

**IOF World Congress on Osteoporosis and European Congress on Clinical Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Florence, Italy  
05-08 / May, 2010  
Site: [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)

**Annual European Congress of Rheumatology "EULAR 2009"**

10-13 / June, 2009  
Copenhagen, Denmark  
Site: [www.eular.org](http://www.eular.org)

**ACR/ARHP Annual Scientific Meeting**

16-21 / October, 2009  
Philadelphia, Pennsylvania  
Site: [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

NACIONAIS  
NACIONAIS

**Encontros Oficiais da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)**

Informações: Fone/Fax: (11)-3289-7165  
E-mail: [secretaria@reumatologia.com.br](mailto:secretaria@reumatologia.com.br)  
Site: [www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)

**XX Jornada Brasileira de Reumatologia e XX Norte Nordeste de Reumatologia**

17-20 / Abril, 2009  
Natal - RN  
Contato: Idéias Eventos -  
[reumatonor@ideiaseventos.com.br](mailto:reumatonor@ideiaseventos.com.br)  
Telefax: (084) 3211-4351

**XII Congresso Internacional de Reumatologia do Cono Sur**

05-07 / Março, 2009  
Curitiba - PR  
Contato: Ekipe de Eventos - [ekipe@ekipedeeventos.com.br](mailto:ekipe@ekipedeeventos.com.br)  
Fone: (41) 3022-1247 - Fax: (41) 3022-3005

**XVII Jornada Centro Oeste de Reumatologia**

06-08 / Agosto, 2009  
Ouro Preto - MG

**XVII Jornada Cone Sul de Reumatologia**

03-05 / Setembro, 2009  
Maringá - PR

**Encontro Rio-São Paulo de Reumatologia**

03-06 / Dezembro, 2009  
Rio de Janeiro - RJ

**AVISO AOS MEMBROS DO CERIR**

Já está sendo organizado o:

**XV Curso de Reciclagem do CERIR**

[Centro de Estudos de Reciclagem e de Investigação em Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" [(HSPE – ("FMO"))]

Tema Central:

**"O domínio e os avanços da Reumatologia em áreas multidisciplinares"**

**26 a 29 de Março de 2009 - Hotel Resort Vila Rossa - São Roque - São Paulo**

**Logística estrutural:** Nova Paradigma - Coordenação de Eventos

**Apoio turístico:** Reliver Turismo

**Informações:** Fone: (11) 5571-5495 (Serviço de Reumatologia) - E-mail: [cerir@cerir.org.br](mailto:cerir@cerir.org.br)