



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA

LARISSA ANICETO MOREIRA

**DISPLASIA TCHECA (*CZECH DYSPLASIA*): DESCRIÇÃO DE UMA
FAMÍLIA COM MANIFESTAÇÕES INFLAMATÓRIAS MIMETIZANDO
ARTRITE REUMATOIDE**

BRASÍLIA

2022

LARISSA ANICETO MOREIRA

**DISPLASIA TCHECA (*CZECH DYSPLASIA*): DESCRIÇÃO DE UMA
FAMÍLIA COM MANIFESTAÇÕES INFLAMATÓRIAS MIMETIZANDO
ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Licia Maria Henrique da Mota

BRASÍLIA

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM838d Moreira, Larissa Aniceto
Displasia Tcheca (Czech Dysplasia): descrição de uma família com manifestações inflamatórias mimetizando artrite reumatoide / Larissa Aniceto Moreira; orientador Licia Maria Henrique da Mota. -- Brasília, 2022.
69 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Displasia espondiloepifisária com encurtamento dos metatarsos. 2. Displasia pseudoreumatoide progressiva com hipoplasia dos pododáctilos. 3. COL2A1. 4. Displasia Tcheca com metatarso curto. 5. Colagenopatia tipo II. I. da Mota, Licia Maria Henrique, orient. II. Título.

LARISSA ANICETO MOREIRA

**DISPLASIA TCHECA (*CZECH DYSPLASIA*): DESCRIÇÃO DE UMA
FAMÍLIA COM MANIFESTAÇÕES INFLAMATÓRIAS MIMETIZANDO
ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Data da defesa de dissertação: 20/04/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Licia Maria Henrique da Mota (Presidente)

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Profa. Dra. Laila Salmen Espindola

Dra. Luciana Feitosa Muniz (Suplente)

Dedico este trabalho à minha família

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Dra Licia Maria Henrique da Mota pela oportunidade de tê-la como orientadora e por ser inspiração na área da pesquisa.

Agradeço ao meu marido Olivier Letouzé pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

Ao Dr Daniel Carvalho e à Dra Denise Cavalcanti pela ajuda no sequenciamento genético e nos aprendizados sobre genética médica.

E aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

RESUMO

Introdução e objetivos: A displasia Tcheca (OMIM #609162) é uma rara colagenopatia tipo 2, autossômica dominante, causada por uma única mutação missense (R275C, c.823C>T) no gene *COL2A1*. Caracteriza-se por estatura normal, osteoartrite precoce, platispondilia, perda auditiva e metatarsos curtos. Essa condição monogênica também é chamada de displasia progressiva pseudoreumatoide com pododáctilos hipoplásicos ou displasia espondiloepifisária com encurtamento dos metatarsos ou espondiloartropatia com terceiro e quarto pododáctilos curtos. O objetivo desse estudo é descrever uma família de 12 adultos com o diagnóstico de displasia Tcheca. **Métodos:** Doze pacientes adultos foram avaliados com investigação genética, contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, dosagem das provas inflamatórias e radiografia das articulações. Foi realizado também a investigação da funcionalidade pelo HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), da autoeficácia pela Escala de Auto-eficácia para Dor Crônica (AEDC), da qualidade de vida pelo SF-36 (36-Item Short Form Survey), da dor pela escala numérica visual de dor (EVN) e foi realizado também a avaliação global do paciente (AGP). Foi quantificado o número de pacientes que preencheram os critérios de classificação ACR-EULAR de 2010 para artrite reumatoide. **Resultados:** A variante patogênica c.823C>T (R275C) no gene *COL2A1* descrita na displasia Tcheca foi identificada em 12 indivíduos brasileiros. Metade dos pacientes avaliados nesta família preencheram os critérios para artrite reumatoide de acordo com os critérios do ACR-EULAR 2010. A maioria dos pacientes apresentou dor moderada a intensa. Em relação à qualidade de vida, houve pior pontuação no componente físico do que no componente mental. A auto-eficácia para dor dos pacientes foi moderada. Os pacientes apresentavam incapacidade funcional moderada a grave. Os doze pacientes apresentavam platispondilia, osteoartrite de joelhos, quadris e punhos, estatura normal e 3º e/ou 4º metatarso curto. Nove pacientes adultos apresentam perda auditiva. **Conclusão:** Relatamos a maior família e a primeira de brasileiros com confirmação genética para displasia Tcheca. Os familiares apresentam características clínicas, laboratoriais e de imagem que mimetizam a artrite reumatoide. Os achados que ajudam a diferenciar a displasia Tcheca da artrite reumatoide são: padrão de herança autossômico dominante, platispondilia, perda auditiva e encurtamento dos metatarsos. Este estudo destaca a displasia Tcheca como diagnóstico diferencial da artrite reumatoide, devido a achados inflamatórios como artrite, sinovite na ultrassonografia e alteração das provas inflamatórias.

Palavras-chave: Displasia espondiloepifisária com encurtamento dos metatarsos; Displasia pseudoreumatoide progressiva com hipoplasia dos pododáctilos; *COL2A1*; Displasia Tcheca com metatarso curto; Colagenopatia tipo II; Artrite reumatoide

ABSTRACT

Background: Czech dysplasia (OMIM #609162) is a rare autosomal dominant type 2 collagenopathy caused by a single missense mutation (R275C, c.823C>T) in the *COL2A1* gene. It is characterized by average height, precocious osteoarthritis, platyspondyly, hearing loss, and short metatarsal bones. This monogenic condition is also called Pseudorheumatoid progressive dysplasia with hypoplastic toes or Spondyloepiphyseal dysplasia with metatarsal shortening or Spondyloarthropathy with short third and fourth toes. This study describes a family with Czech dysplasia with 12 adults. **Patients and methods:** Twelve adult patients were evaluated with the genetic investigation, painful and swollen joints count, the dosage of inflammatory tests, and joint radiography. Functionality was assessed by HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* – HAQ-DI), self-efficacy by Chronic Pain Self-efficacy Scale (CPSS), quality of life by SF-36 (36-Item Short Form Survey), pain assessment by numerical pain scale (NRS), and patient global assessment (PGA). We counted how many patients had met the 2010 ACR-EULAR criteria for rheumatoid arthritis. **Results:** The pathogenic variant c.823C>T (R275C) in the *COL2A1* gene described in Czech dysplasia was identified in 12 Brazilian individuals. Half of the evaluated patients in this family have met the criteria for rheumatoid arthritis according to the ACR-EULAR 2010 criteria. Most patients had moderate to severe pain. Regarding the quality of life, there was a worse score in the physical component than in the mental component. Patients' self-efficacy was moderate. Patients had moderate to severe functional disability. The twelve patients had platyspondyly, osteoarthritis of knees, hips, and wrists, average height, and 3rd or/and 4th short metatarsal. Nine patients have hearing loss. **Conclusion:** We report the first Brazilian family with Czech dysplasia and the largest family with genetic confirmation presenting clinical, laboratory, and imaging features that mimic rheumatoid arthritis. The findings that help differentiate Czech dysplasia from rheumatoid arthritis are: the autosomal dominant inheritance pattern, platyspondyly hearing loss, and shortening of the metatarsal bones. This study highlights Czech dysplasia as a differential diagnosis of rheumatoid arthritis due to inflammatory findings such as arthritis, synovitis on ultrasound, and alteration of inflammatory tests.

Keywords Spondyloepiphyseal dysplasia (SED) with metatarsal shortening; Pseudorheumatoid dysplasia progressive, with hypoplastic toes; *COL2A1*; Czech dysplasia; Short metatarsal; Type II collagenopathy; Rheumatoid arthritis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do colágeno do tipo II e a localização da mutação R275C.....	3
Figura 2: Representação esquemática da posição da mutação no gene COL2A1	5
Figura 3: Representação geográfica dos indivíduos com mutação R275C (Arg75-Cys) no COL2A1.....	8
Figura 4: Representação de parte dos subgrupos das displasias ósseas.....	10
Figura 5: Divisão dos domínios do SF-36 em dois componentes (físico e mental) .	17
Figura 6: Heredograma da família.....	26
Figura 7: Avaliação da intensidade da dor pela escala visual numérica (EVN)	28
Figura 8: Box plot: avaliação global do paciente (AGP).....	29
Figura 9: Avaliação da incapacidade funcional pelo questionário HAQ-DI.....	30
Figura 10: Grupo que não preencheu critério ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide	33
Figura 11: Grupo que preencheu critério ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide	33
Figura 12: Foto da mão evidenciando aumento de volume no punho da paciente III-2.....	34
Figura 13: Radiografia de coluna cervical em perfil da paciente IV-5: osteoartrite de interapofisária	35
Figura 14: Radiografia de coluna torácica em perfil do paciente IV-13: platiespondilia.....	36
Figura 15: Radiografia de coluna lombar em perfil do paciente IV-13: platiespondilia	36
Figura 16: Radiografia de mãos da paciente III-5.....	37
Figura 17: Radiografia de ombros da paciente III-5	37
Figura 18: Radiografia de pelve da paciente III-2.....	38
Figura 19: Radiografia de joelhos do paciente IV-2.....	38
Figura 20: Radiografia dos pés da paciente IV-4.....	39
Figura 21: Ultrassonografia de punho da paciente III-2	40
Figura 22: Ressonância de punho da paciente III-2	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e clínica dos pacientes adultos	28
Tabela 2: Valores obtidos para cada domínio do questionário SF-36.....	30
Tabela 3: Resultados quanto a crença de auto-eficácia	31
Tabela 4: Número de articulações acometidas em todos os pacientes avaliados	32
Tabela 5: Tabela resumo com as características dos indivíduos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

FGFR3	<i>Fibroblast growth factor receptor 3</i>
TGFB1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
COL2A1	Colágeno tipo II cadeia alfa I
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
Mondo	<i>Monarch Disease Ontology</i>
CID-10	Código Internacional de Doenças
UMLS	<i>Unified Medical Language System</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
GARD	<i>Genetic and Rare Diseases Information Center</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Anti-CCP	Anticorpo anti-peptídeos citrulinados cíclicos
SF36	<i>Short Form 36 health survey</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HUB	Hospital Universitário de Brasília
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHS	Velocidade de hemossedimentação
AEDC	Escala de Auto-eficácia para Dor Crônica
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVN	Escala numérica visual
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
AR	Artrite reumatoide

NAD	Número de articulações dolorosas
NAE	Número de articulações edemaciadas
AGP	Avaliação global do paciente

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ASPECTOS DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS	2
1.2. SOBRE AS COLAGENOPATIAS TIPO II.....	2
1.3. SURGIMENTO DO FENÓTIPO DIFERENCIADO E A DETECÇÃO DA ALTERAÇÃO GENÉTICA	5
1.4. DISPLASIA TCHECA	9
1.5. SOBRE OS IMPACTOS DA DISPLASIA TCHECA.....	10
1.6. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. PACIENTES E MÉTODOS	14
3.1. DESENHO DO ESTUDO	15
3.2. LOCAL DO ESTUDO	15
3.3. AMOSTRA	15
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	15
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
3.6. SELEÇÃO DOS PACIENTES (RECRUTAMENTO).....	15
3.7. COLETA DE DADOS	16
Definições dos instrumentos utilizados	17
a) Instrumento para avaliação de qualidade de vida:	17
b) Instrumento para avaliação de auto-eficácia:.....	18
c) Instrumento para avaliação de funcionalidade:.....	19
d) Escala visual numérica de dor (EVN).....	19
e) Avaliação global do paciente (AGP).....	19
f) Critério de classificação da artrite ACR- EULAR 2010.....	20

g) Número de articulações dolorosas.....	20
h) Número de articulações edemaciadas	21
i) Radiografias.....	21
j) Ultrassonografia	21
k) Coleta de provas inflamatórias (VHS e PCR)	21
l) Extração de DNA	22
m) Ressonância.....	23
3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3.9. QUESTÕES ÉTICAS	23
4. RESULTADOS.....	25
4.1. SELEÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	26
4.2. HEREDOGRAMA – PADRÃO DE HERENÇA	26
4.3. DESCRIÇÃO DO PACIENTE ÍNDICE	26
4.4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	27
4.5. CARACTERÍSTICAS DA QUALIDADE DE VIDA, DA FUNCIONALIDADE E AUTO EFICÁCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA	29
4.6. CARACTERÍSTICAS DO ACOMETIMENTO ARTICULAR DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	31
4.7. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	34
4.8. CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	35
5. DISCUSSÃO	42
5.1. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	43
5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	46
6. CONCLUSÃO	47
6.1. CONCLUSÕES DO ESTUDO.....	48
6.2. PERSPECTIVAS.....	48

7. REFERÊNCIAS	49
Bibliografia	50
8. ANEXOS	53
ANEXO I	54
SF-36 PESQUISA EM SAÚDE	54
ANEXO II	60
Escala de Auto-Eficácia para Dor Crônica (AEDC)	60
ANEXO III	65
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	65
ANEXO IV	66
Questionário de Capacidade Funcional – HAQ-DI	66
ANEXO V	68
Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010	68
ANEXO VI	69
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	69

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

As osteocondrodismplasias, ou displasias esqueléticas, são um grupo de desordens hereditárias que causam crescimento anormal dos ossos e cartilagens, causando em geral baixa estatura. As displasias são classificadas com base no fenótipo, alterações radiográficas e mutações genéticas.

Existe uma grande variedade de displasias esqueléticas com diferentes fenótipos e distintas mutações em diversos genes. A última revisão de Classificação das Displasias esqueléticas de 2019 categorizou em 461 diferentes doenças, divididas em 42 grupos de acordo com as apresentações clínicas, radiográficas e moleculares (1). Exemplos de diferentes displasias são: Acondroplasia (mutação no gene *FGFR3*), Displasia espondiloepifisária (mutação no gene *COL2A1*), Displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann – mutação no gene *TGFB1*), Displasia Tcheca (mutação no gene *COL2A1*), dentre outras (1).

As displasias espondiloepifisárias constituem um grupo heterogêneo de doenças que são caracterizadas por alterações de epífises e achatamentos dos corpos vertebrais (2). As anormalidades das epífises frequentemente resultam em osteoartrite precoce. O colágeno do tipo II é o principal componente dos tecidos afetados nas displasias espondiloepifisárias causado pelas mutações no gene colágeno tipo II cadeia alfa I (*COL2A1*) (3).

1.2. SOBRE AS COLAGENOPATIAS TIPO II

O colágeno tipo II é uma proteína que mantém a estrutura do tecido conectivo como cartilagem hialina, humor vítreo e discos intervertebrais.(4) O gene *COL2A1* produz instruções para produção de uma proteína do colágeno tipo II chamada cadeia pró-alfa 1 (II). Três cadeias de pró-alfa 1 (II) torcem-se para formar uma molécula de pró colágeno de fita tripla (figura 1).

Figura 1: Representação esquemática do colágeno do tipo II e a localização da mutação R275C

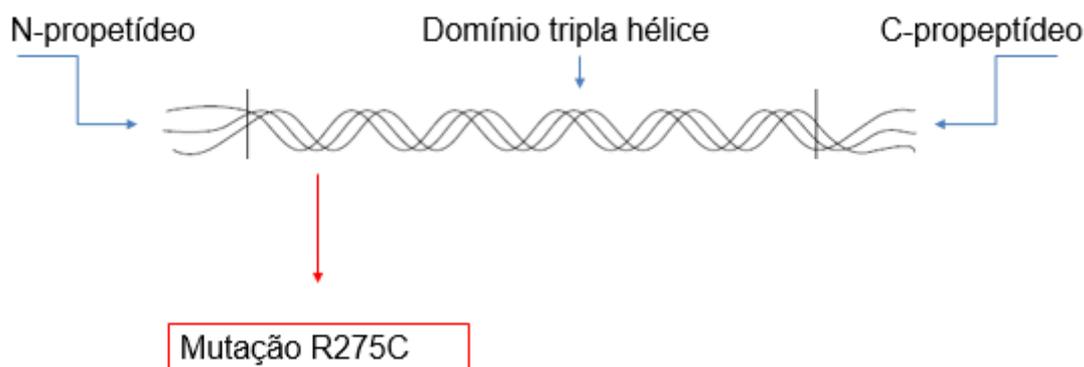


Figura elaborada por Hoornaert, 2005 [adaptada da referência (8)]

O gene *COL2A1* fica localizado no braço longo do cromossomo 12 (12q13.11) e contém 54 éxons (4) (5). Mutações nesse gene causam um espectro de condições autossômicas dominantes chamadas colagenopatias tipo II (OMIM #120140), que é um tipo de displasia esquelética. Foram identificados 415 diferentes mutações nesse gene (4). As colagenopatias causam alterações no crescimento ósseo, alterações oculares e anormalidades otorrinolaringológicas (6).

De acordo com Nosologia e Classificação das Doenças Esqueléticas de origem genética (revisão de 2019) (1) existem dez fenótipos relacionados a mutações no gene *COL2A1*:

- Acondrogênese do tipo II (OMIM # 200610, código ORPHANET 93296)
- Displasia platispondilíaca do tipo Torrance (OMIM #151210, código ORPHANET 85166)
- Hipocondrogênese (OMIM #200610, código ORPHANET 93297)
- Displasia espondiloepifisária congênita (OMIM #183900, 616583, 604864, código ORPHANET 94068)
- Displasia espondiloepifisária com encurtamento dos metatarsos ou Displasia Tcheca (OMIM # 609162, código ORPHANET 137678)
- Displasia espondiloepifisária com marcadas alterações metafisárias (OMIM #184250, #184253, #184255, código ORPHANET 93346, 93316, 93315, 85198)

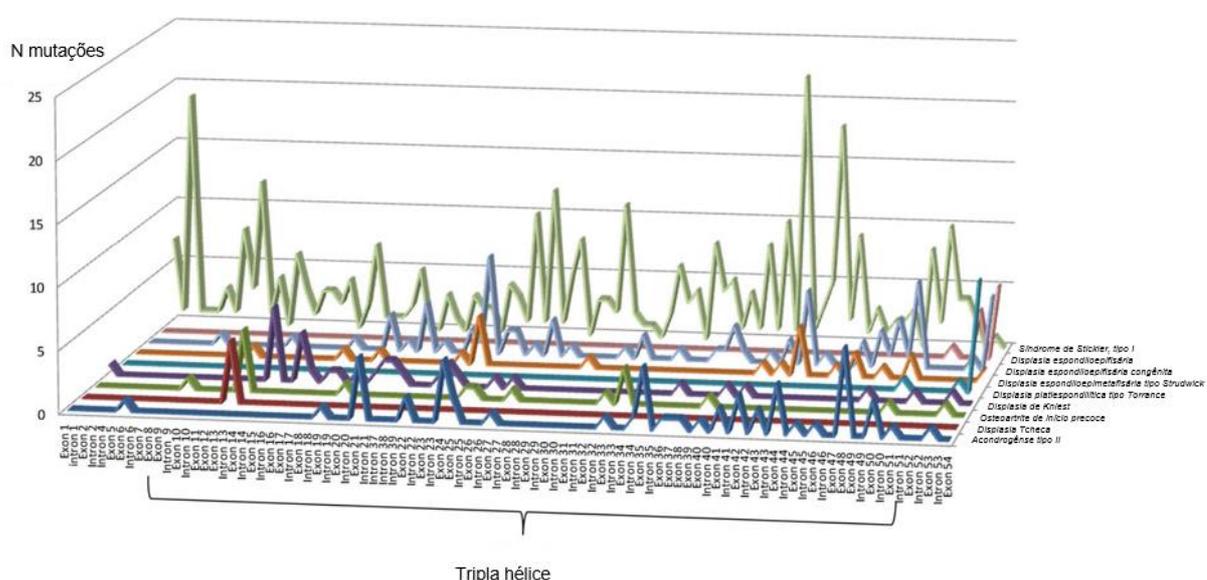
- Displasia Kniest (OMIM #156550, código ORPHANET 485)
- Displasia espondiloepifisária (OMIM #271700, c 1856)
- Síndrome de Stickler tipo I (OMIM #108300, código ORPHANET 828, 90653)
- Displasia das epífises femorais proximais (OMIM #608805, #150600, código ORPHANET 2380).

Já o *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) classifica as colagenopatias tipo II em 15 fenótipos:

- Displasia epifisária, múltipla, com miopia e surdez (OMIM #132450, código ORPHANET 166011)
- Vitreorretinopatia com displasia epifisária falangeana (OMIM #619248)
- Acondrogênese, tipo II ou hipocondrogênese (OMIM #200610, código ORPHANET 93296, 93297)
- Necrose avascular da cabeça femoral (OMIM #608805, código ORPHANET 86820)
- Displasia Tcheca (OMIM #609162, código ORPHANET 137678)
- Displasia Kniest (OMIM #156550, código ORPHANET 485)
- Doença de Legg-Calve-Perthes (OMIM #150600, código ORPHANET 2380)
- Osteoartrite com condrodissplasia leve (OMIM #604864, código ORPHANET 93279)
- Displasia esquelética platispondílica, tipo Torrance (OMIM #151210, código ORPHANET 85166)
- Displasia espondiloepifisária congênita (OMIM #183900, código ORPHANET 94068)
- Displasia espondiloepimetafisária tipo Strudwick (OMIM #184250, código ORPHANET 93346)
- Displasia espondiloepifisária, tipo Stanescu (OMIM #616583, código ORPHANET 459051)
- Displasia espondiloperiférica (OMIM #271700, código ORPHANET 1856)
- Síndrome de Stickler, tipo I, ocular não sindrômica (OMIM #609508, código ORPHANET 828)
- Síndrome de Stickler, tipo I (OMIM #108300, código ORPHANET 90653)

Algumas displasias apresentam fenótipos mais graves e são associadas com morte neonatal, como a acondrogênese tipo II, outras apresentam um fenótipo intermediário como a displasia Tcheca e ainda fenótipos leves como a síndrome de Stilckler tipo I, que é a colagenopatia mais frequente (4). Não há uma correlação clara genótipo-fenótipo e o impacto das mutações são inesperados (4). A Figura 2 é uma representação tridimensional dos locais de mutação pelo fenótipo.

Figura 2: Representação esquemática da posição da mutação no gene *COL2A1*



Éxons e íntrons com mutações registradas são mostrados no eixo X. O número de mutações encontradas em cada região é representado por no eixo Y. As cores definem o fenótipo específico conforme descrito no eixo Z. A região genética envolvida na tripla hélice está representada. Figura elaborada por Barat-Houari, 2016 [adaptada da referência (4)]

1.3. SURGIMENTO DO FENÓTIPO DIFERENCIADO E A DETECÇÃO DA ALTERAÇÃO GENÉTICA

Em 1993/ 1994 Williams et al. (3) e Reginato et al. (7) descreveram uma família da Ilha Chiloé (Chile) com displasia espondiloesifisária, encurtamento de pododáctilos (4^o e 5^o metatarsos), osteoartrite precoce e calcificações intraarticulações. Apresentavam baixa estatura leve e chamava atenção o

acometimento das mãos, incluindo punhos e interfalangeanas proximais. Foi detectado mutação de ponto com substituição da arginina 75 por cisteína no éxon 11 do gene *COL2A1*. A raridade da mutação despertou interesse, já que a maioria das mutações missense no gene *COL2A1* descritas eram substituições da glicina (8).

Em 1995 Bleasel et al. (9) descreveu uma família na **França**, em 1996 Bleasel et al. (10) relatou uma família em **Utah (Estados Unidos)**, em 2004 Löppönen et al. (11) referiu duas pacientes na **Finlândia** e em 2006 Carlson et al. (12) descreveu uma família na **Micronésia** com a mesma mutação R75C descrita por Williams e Reginato, uma mutação em heterozigose que leva a substituição da citosina pela timina no éxon 11 do gene *COL2A1*. Os pacientes da França e da Finlândia foram descritos como tendo alta estatura, os da Micronésia com estatura na média dos não afetados e o dos Estados Unidos como estatura normal ou acima da normalidade. Em todas as famílias haviam descrição de encurtamento dos metatarsos, mas nem todos os membros afetados das famílias apresentavam essa alteração. Os pacientes da França, Finlândia e Micronésia apresentavam perda auditiva.

Em 2004 Marik et al. (13) descreveu 4 pacientes da mesma família, naturais da **República Tcheca** com dor nas articulações, hipoplasia de um ou dois pododáctilos, platiespondilia, osteoartrite e condromatose sinovial com herança autossômica dominante. Para essa displasia é proposto, nesse artigo, o nome de displasia pseudorreumatoide progressiva com hipoplasia dos pododáctilos de herança dominante. Foi dado esse nome porque os pacientes apresentavam características clínicas semelhantes a displasia pseudorreumatoide progressiva, devido ao acometimento articular com dor e rigidez associado a restrição da mobilidade. No entanto, essa família possuía características que diferenciavam da displasia pseudorreumatoide progressiva como a estatura normal, a hipoplasia dos metatarsos e o padrão de herança dominante.

No mesmo ano de 2004 Kozlowski et al. (14) descreveu também pacientes da República Tcheca com características radiográficas e clínicas semelhantes aos pacientes descritos no trabalho de Marik et al. Nesse momento, Kozlowski teve a impressão de que esse distúrbio era comum na República Tcheca e propôs um nome para a doença: Displasia Tcheca tipo metatarsiana. Nessas duas descrições não foram realizados análise genética dos indivíduos.

Em 2006 Hoornaert et al. (8) descreveu um paciente de 19 anos com estatura normal, encurtamento dos 3º e 4º pododáctilos, face plana, ponte nasal baixa (nariz em sela), radiografias com corpos vertebrais achatados, com diâmetro ântero posterior aumentado e displasia epifisária leve do quadril e joelhos. Foi identificado a mutação R75C (posteriormente essa mutação passou a ser chamada R275C).

Em 2007 Hoornaert et al. (15) realizou a análise genética dos pacientes da República Tcheca descritos em 2004, sendo identificado a substituição c.823C>T (R275C) no éxon 13 do gene *COL2A1* em dois dos pacientes. Nesse estudo ainda foram descritas mais uma paciente originária da **Sérvia**, outra de origem **Britânica** e uma terceira de origem **Belga** nas quais foram identificados o mesmo fenótipo e genótipo dos pacientes da República Tcheca. A mutação resulta da substituição da arginina por cisteína (p.Arg275Cys) no domínio da tripla hélice da cadeia pró- α 1(II) do colágeno tipo II. Nesse artigo Hoornaert explica que a mutação R275C corresponde a mutação R75C reportados nos estudos prévios. Isso porque houve uma mudança da numeração do códon com a leitura começando na primeira metionina (códon de início para tradução) em vez do primeiro resíduo de glicina no domínio da tripla hélice da cadeia pró- α 1(II) do colágeno tipo II.

Em 2008 Tzschach et al. (16) descreveu uma grande família de origem **Alemã** com 11 membros afetados com displasia Tcheca e surdez neurosensorial. Nesse estudo foi detectado a mutação R275C em todos os pacientes e foi acrescentado a perda auditiva na lista de principais anormalidades da displasia Tcheca.

Em 2009 Matsui et al. (17) descreveu uma família **japonesa** com displasia Tcheca composta de 3 pacientes. Essa foi a primeira descrição em pacientes de origem não europeia. Em 2013 Burrage et al. (18) descreveu a primeira família de originária de **Cajun**. No mesmo ano de 2013 Lankisch et al. (19) também descreveu mais 5 pacientes com a mutação R275C e fenótipo compatível com a displasia Tcheca.

Em 2018 Bouchard et al., (20) apresentou uma paciente de origem **Guam – Coreana** portadora de displasia Tcheca confirmado com a mutação R275C. É destacado nesse artigo a linhagem diferente das descrição feitas até então (europeia e japonesa). Esse é o primeiro estudo em que foi realizado uma tentativa de tratamento com antiinflamatórios, hidroxicloroquina, metotrexato e infliximabe. Foi

relatado que o paciente índice apresentou algum alívio dos sintomas de dor, rigidez matinal, amplitude de movimento e melhora da resistência da marcha com a terapia, embora as medicações não foram suficientes para prevenção da progressão radiográfica (20).

Em 2020 Xu et al. (21) descreveu pela primeira vez dois pacientes **chineses** portadores de displasia Tcheca. Em 2022 Markova et al. (22) descreveu um paciente da **Rússia** portador da displasia Tcheca.

Foi utilizado a ferramenta <https://matadornetwork.com/travel-map/> para representação geográfica dos indivíduos com mutação R275C (Arg75-Cys) no COL2A1 (figura 3).

Figura 3: Representação geográfica dos indivíduos com mutação R275C (Arg75-Cys) no COL2A1.



Fonte: <https://matadornetwork.com/travel-map/>, adaptações pela própria autora

1.4. DISPLASIA TCHECA

A displasia Tcheca um tipo de colagenopatia do tipo II (figura 4) caracterizada com o fenótipo de displasia espondiloepifisária (platiespondilia e alterações das epífises), mas com estatura normal, encurtamentos dos 3º /4º metatarsos e osteoartrite precoce. Não há acometimento ocular, nem da fenda palatina (23). É causada por uma mutação missense específica (R275C, c.823C>T) no éxon 13 do gene *COL2A1*: uma substituição da citosina no nucleotídeo 823 pela timina (16). Essa variante patogênica leva a troca de aminoácidos: uma arginina por uma cisteína no códon 275 (p.R275C) na cadeia pró-alfa1(II) do domínio tripla hélice do colágeno (figura 1).

A displasia Tcheca possui outras nomenclaturas: displasia espondiloepifisária com encurtamento dos metatarsos, displasia pseudoreumatoide progressiva com hipoplasia dos metatarsos, displasia espondiloepifisária com osteoartrite precoce, displasia Tcheca tipo metatarsiana, displasia espondiloepifisária com encurtamento do 3º e 4º pododáctilos

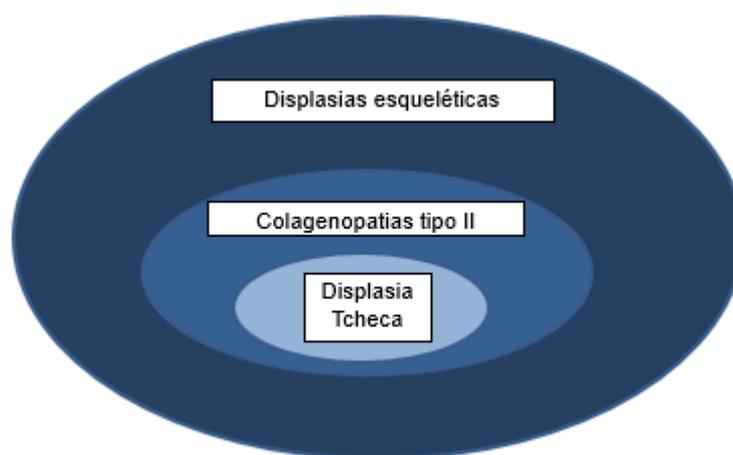
Principais características da displasia Tcheca:

- Padrão de herança: autossômico dominante
- Prevalência : <1 / 1 000 000 (24). Foram relatados casos em 18 famílias (3)(7)(8) (9)(10)(11)(12)(13)(14) (15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)
- Idade de início: infância e adolescência
- Etiologia: variante de nucleotídeo único (SNP) rs121912876
- Mutação missense *R275C (R75C)* no gene *COL2A1 (120140.0018)*. *NM_001844.5(COL2A1):c.823C>T (p.Arg275Cys)*
- Risco de transmissão para a prole é de 50% e a penetrância é completa (24)
- Identificadores da displasia Tcheca: MONDO:0012206; MedGen: [C1836683](#); Orphanet: [137678](#); OMIM: #[609162](#), *CID-10: Q77.7*, *UMLS: C1836683*, *MeSH: C535766*, *GARD: [10220](#)*, *MedDRA: -*

Características esqueléticas (25):

- Coluna: leve platisespondilia, placas terminais das vertebrae irregulares, espaços dos discos intervertebrais estreitos, cifose torácica, escoliose, vértebras alongadas
- Pelve: coxa vara, acetábulo irregular, epífises femorais achatadas, contraturas em flexão nos quadris
- Membros inferiores: artralgia, contratura em flexão dos joelhos, osteocondromatose
- Mãos: encurtamento dos 4^o e 5^o metacarpos
- Pés: hipoplasia dos dedos (3^o, 4^o, 5^o) e hipoplasia dos metatarsos (3^o e 4^o)
- Miscelânea: sintomas iniciados na infância, quando criança queixa de joelho largo, artroplastia precoce de quadris, hipoacusia

Figura 4: Representação de parte dos subgrupos das displasias ósseas



Fonte: Própria, 2022

1.5. SOBRE OS IMPACTOS DA DISPLASIA TCHECA

Todos os pacientes descritos com displasia Tcheca eram portadores de dor crônica. A dor crônica envolve vários aspectos físicos, psicológicos e socioculturais.

Ela impacta na saúde e no bem-estar do indivíduo e no funcionamento dos serviços de saúde. (26) (27) O tratamento da dor crônica inclui a modificação de crenças, valores e comportamentos disfuncionais.(28)

Todos pacientes também apresentavam osteoartrite precoce. A idade para realização de artroplastia de quadril variou nos estudos, mas todas foram antes dos 40 anos. (3)(9)(11)(14)(15)(16)(17)(19)(18)

A perda auditiva foi detectada em pacientes de 7 estudos, geralmente identificado a partir da adolescência.(9)(11)(12)(16)(17)(19)(20)

1.6. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Não há na literatura médica descrição de portadores de displasia Tcheca no Brasil. Não há na literatura estudos que mostrem se os pacientes podem preencher critérios para artrite reumatoide. Não há na literatura descrição das características da funcionalidade, da qualidade de vida e de auto eficácia para dor nos portadores de displasia Tcheca.

O conhecimento da displasia Tcheca pelos reumatologistas pode evitar o uso de drogas imunossupressoras que são ineficazes para essa doença e que podem aumentar o risco de infecções.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Descrever as características clínicas, laboratoriais e achados radiológicos de uma família brasileira com 12 adultos afetados e com diagnóstico molecular confirmado de displasia Tcheca.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Nos integrantes da família portadora de displasia Tcheca:

- Determinar as características demográficas e clínicas da população estudada
- Descrever o padrão de acometimento articular da família
- Reportar as características da qualidade de vida, funcionalidade e de auto eficácia nos adultos da população estudada
- Relatar os achados laboratoriais e dos exames de imagem da família
- Caracterizar o padrão de herança da doença
- Determinar as características que permitem diferenciar a displasia Tcheca da artrite reumatoide
- Comparar os achados da população estudada com os dados da literatura.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional descritivo. Série de casos

3.2. LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Hospital Sarah Brasília em colaboração com a Universidade de Brasília (UnB) e a Universidade de Campinas (UNICAMP) no período de agosto de 2019 até 2021.

3.3. AMOSTRA

Doze pacientes adultos de uma mesma família portadores da displasia Tcheca e com prontuário no Hospital Sarah Brasília.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os membros da mesma família, portadores de sintomas articulares que possuem prontuário no hospital Sarah Brasília

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Familiares com sintomas articulares falecidos

Familiares com sintomas articulares sem prontuário no hospital Sarah Brasília

3.6. SELEÇÃO DOS PACIENTES (RECRUTAMENTO)

Todos os familiares da mesma família que possuem sintomas articulares e que possuem prontuário no hospital Sarah Brasília foram recrutados.

Todos os pacientes expressaram interesse em fazer parte da pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi entregue e assinado pelos pacientes e os questionários foram respondidos nas consultas de acompanhamento.

3.7. COLETA DE DADOS

Procedimentos da coleta

Os dados foram coletados durante as consultas ambulatoriais do Hospital Sarah Brasília. Os pacientes foram convidados a participar do estudo e receberam orientações sobre a pesquisa e sobre o caráter voluntário da participação. Todos os pacientes convidados concordaram e assinaram o Termo de Consentimento (ANEXO III).

Os pacientes responderam as escalas:

- Questionário de avaliação de qualidade vida SF-36 (short-form health survey)
- Escala de Auto Eficácia para Dor Crônica (AEDC)
- Funcionalidade: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI): índice da incapacidade do questionário de avaliação em Saúde
- Escala numérica visual de dor (EVN)
- Avaliação global do paciente (AGP)

Todos os pacientes responderam as escalas com acompanhamento da leitura com a pesquisadora.

Foram analisados no exame físico:

- Contagem do número de articulações dolorosas (NAD)
- Número de articulações edemaciadas (NAE)
- Foi contabilizado também quantos pacientes preencheram o critério de classificação ACR / EULAR 2010 para artrite reumatoide

Os exames complementares realizados foram

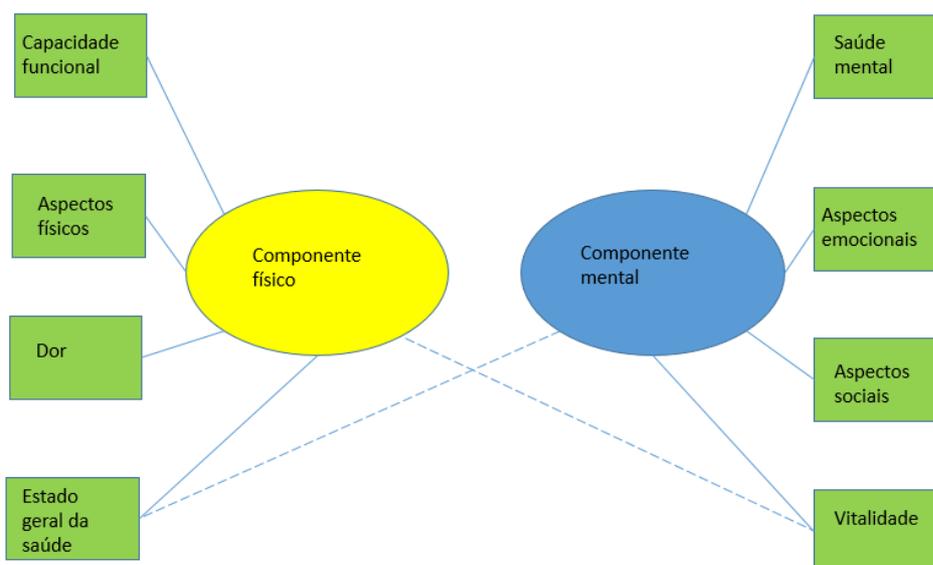
- Radiografias
- Ultrassonografia das articulações
- Coleta de exame de sangue para avaliação das provas inflamatórias e extração de DNA
- Dosagem de fator reumatoide e anti CCP (Anticorpo anti-peptídeos citrulinados cíclicos)

Definições dos instrumentos utilizados

a) Instrumento para avaliação de qualidade de vida:

O questionário SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*) é um questionário genérico de avaliação de saúde, de fácil administração e compreensão. É constituído de 36 itens divididas em 8 domínios: capacidade funcional (CF – 10 itens), aspectos físicos (AF – 4 itens), aspectos emocionais (AE-3 itens), aspectos sociais (AS- 2 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (EGS- 5 itens), vitalidade (VT-4 itens) e saúde mental (SM- 5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e a de um ano antes. Os 8 domínios podem ser divididos em 2 componentes: físico e mental (figura 5). Esse questionário foi traduzido e validado para o português em 1997 por Rozana Ciconelli. Para os resultados, há transformação da pontuação para uma escala de 0 a 100, onde zero corresponde a pior estado de saúde e 100 a um melhor para cada componente separadamente.(29)

Figura 5: Divisão dos domínios do SF-36 em dois componentes (físico e mental)



Fonte: Ciconelli, 1997 [adaptada da referência (29)]

É um questionário não específico para doença ou idade permitindo comparações entre diferentes doenças. (29) A escolha do SF-36 é por ele ser amplamente utilizado em diversas doenças crônicas, incluindo a artrite reumatoide.

O questionário foi administrado por meio de entrevista e está apresentado no ANEXO I. Foi utilizada a ferramenta <https://orthotoolkit.com/sf-36/> como calculadora do SF-36.

b) Instrumento para avaliação de auto-eficácia:

Auto-eficácia, de acordo com Bandura, é a crença sobre a capacidade pessoal de conseguir realizar com sucesso determinadas atividades ou atingir situações específicas (30). Para o tratamento de pacientes com dor crônica há necessidade de mudanças nas crenças, atitudes, valores e comportamentos pouco adaptativos, já que as crenças podem influenciar na experiência da dor. A justificativa para avaliar essa questão nesse grupo de pacientes é que crenças disfuncionais podem se tornar um problema e determinar o resultado do tratamento. (28)(31)

A Escala de Auto Eficácia para Dor Crônica (AEDC) foi validada para o português em 2004 por Marina Salvetti (31). A escala contém 22 itens e é dividida em 3 domínios: auto-eficácia para controle de dor (AED) com 5 itens, auto-eficácia para funcionalidade (AEF) com 9 itens e auto-eficácia para outros sintomas (AES) com 8 itens. Cada crença é avaliada numa escala de Likert que varia de 10 a 100 e corresponde à certeza que se tem em relação a cada item (o valor de 10 demonstra muita incerteza, 60 moderada certeza e o de 100 muita certeza). É calculado um valor para cada domínio e a soma de todos os domínios fornece o valor total de no máximo 300. O domínio de auto-eficácia para controle de dor (AED) contém 5 itens, as respostas devem ser somadas e divididas por 5. O domínio de auto-eficácia para funcionalidade (AEF) contém 9 itens, as respostas devem ser somadas e divididas por 9. E o último domínio de auto-eficácia para outros sintomas (AES) contém 8 itens, as respostas também devem ser somadas e divididas por 8. (31) O questionário foi administrado por meio de entrevista e está apresentado no ANEXO II.

c) Instrumento para avaliação de funcionalidade:

O questionário *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) foi inicialmente desenvolvido para avaliação de parâmetros de ensaios terapêuticos nos pacientes portadores de artrite reumatoide e outras doenças reumáticas. É um instrumento de fácil administração com tempo para execução no máximo de 15 minutos.(32)

O questionário *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ –DI = Índice de incapacidade do questionário de avaliação em saúde) é um questionário que contém 20 itens sobre atividades de vida diária dentro de 8 domínios que avaliam o aparelho locomotor. Os domínios se dividem em vestir-se e se arrumar, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene pessoal, alcançar objetos, apreender objetos e outras atividades. Há 4 possibilidades de respostas: 0 (sem nenhuma dificuldade), 1 (com alguma dificuldade), 2 (com muita dificuldade) e 3 (incapaz de fazer). Para cada domínio é considerado o pior valor nas questões. A pontuação do HAQ-DI é calculada pela média aritmética dos oito domínios variando de 0 a 3. Quanto maior a pontuação, maior a deficiência. Os indivíduos podem ser classificados como sendo portadores de incapacidade funcional leve (pontuação ≤ 1), moderada (de 1 até 2) ou grave (>2). O questionário HAQ foi validado e traduzido para o português em 1990 por Marcos Bosi Ferraz (32).

O questionário foi administrado por meio de entrevista e está apresentado no ANEXO IV

d) Escala visual numérica de dor (EVN)

Na escala de dor numérica o paciente informa qual o número melhor descreve a dor numa escala de 0 a 10. Zero significa sem dor e 10 a pior dor possível.(33) Pode ser dividido em: sem dor (0), dor fraca (1 a 4), moderada (5 a 7) e intensa (8-10). (34)

e) Avaliação global do paciente (AGP)

A avaliação global do paciente (AGP) é uma das medidas dos resultados relatados pelos pacientes (*Patient-Reported Outcome* - PRO) mais utilizados na artrite reumatoide. Está relacionado à inflamação, dano, impacto psicológico e social. (35)

Nesse estudo foi utilizado o AGP com o intuito de avaliar a saúde global na última semana. Os pacientes responderam a seguinte questão: Como você considera o seu estado de saúde durante a semana passada. Foi utilizado uma escala de 0 a 10 cm da escala visual analógica. Uma avaliação mais alta indica pior saúde global. Uma avaliação menor ou igual a 2 é considerada baixa. (35)

f) Critério de classificação da artrite ACR- EULAR 2010

O critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010 foi desenvolvido com o objetivo de detecção precoce da artrite reumatoide. Para que os critérios de classificação possam ser aplicados dois requisitos devem ser atendidos. Primeiro deve haver evidência clínica de sinovite ativa no exame físico de pelo menos uma articulação. Todas as articulações, exceto aquelas envolvidas na osteoartrite (interfalangeanas distais, primeira metatarsfalangeanas e primeira carpometacarpiana) podem ser avaliadas para a identificação de sinovite. Em segundo lugar, é exigido julgamento clínico para exclusão de outras possíveis causas de sinovite como lúpus eritematoso sistêmico, gota, artrite psoriásica. A doença será classificada como artrite reumatoide se um total de 6 ou mais pontos, de um valor máximo de 10. (36)

Os domínios são o número e o local das articulações envolvidas (pontuação de 0 a 5), alterações sorológicas (pontuação de 0-3), elevação das provas inflamatórias de fase aguda (escala de 0-1), e duração dos sintomas (pontuação 0-1). Tabela está presente no ANEXO V.

Para avaliação das alterações sorológicas os pacientes realizaram a dosagem do fator reumatoide (metodologia Nefelometria, equipamento BN II Siemens) e anti CCP (metodologia Elisa e equipamento EVOLIS Bio-Rad Evolis)

g) Número de articulações dolorosas

Foram avaliadas 68 articulações dolorosas (articulações temporomandibulares, esternoclavicular, acromioclavicular, glenoumeral, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais dos quirodáctilos,

interfalangeanas distais dos quirodáctilos, quadris, joelhos, tornozelos, médio pé, metatarsofalangeanas, interfalangeanas proximais dos pododáctilos, interfalangeanas distais dos pododáctilos).

h) Número de articulações edemaciadas

Foram avaliadas 66 articulações edemaciadas (articulações temporomandibulares, esternoclavicular, acromioclavicular, glenoumeral, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais dos quirodáctilos, interfalangeanas distais dos quirodáctilos, joelhos, tornozelos, médio pé, metatarsofalangeanas, interfalangeanas proximais dos pododáctilos, interfalangeanas distais dos pododáctilos)

i) Radiografias

Foram realizadas radiografias nas incidências anteroposterior e perfil de coluna, anteroposterior da pelve, pósterio-anterior das mãos, anteroposterior e perfil dos pés, anteroposterior e perfil dos joelhos e anteroposterior dos ombros de todos os pacientes.

j) Ultrassonografia

Foram realizadas ultrassonografias de punhos e metacarpofalangeanas naqueles pacientes que apresentavam sinovite clínica nessas articulações. Análise qualitativa (binária) foi utilizada para proliferação sinovial e do Power doppler. Os exames de ultrassonografia foram feitos com aparelho Philips lu22 equipado com sonda linear com frequência de 5-17 MHz.

k) Coleta de provas inflamatórias (VHS e PCR)

Para avaliação da resposta inflamatória foram utilizados dois marcadores: velocidade de hemossedimentação (VHS) (mm/h) e proteína C-reativa (PCR) (mg/dL) em todos os pacientes. A metodologia utilizada para o VHS é a cinética –fotométrica

capilar e o equipamento Roller 20PN (Alifax), que é comparável ao método tradicional manual (Westergren). A metodologia utilizada para o PCR é a nefelometria e o equipamento BNII (Siemens).

A calculadora <https://www.mdcalc.com/age-adjusted-esr-crp-rheumatoid-arthritis> foi utilizada para ajustes dos valores de VHS e PCR corrigidos pela idade e sexo de acordo com as fórmulas seguintes (37):

Homens:

- VHS = idade/2 mm/h
- PCR – idade /50 mg/dL

Mulheres

- VHS = (idade +10) /2 mm/h
- PCR = (idade/50) +0,6 mg/dL

I) Extração de DNA

Os pacientes tiveram o DNA extraído do sangue periférico. Todas as amostras foram enviadas para o laboratório de Genética Molecular da Universidade de Campinas – Departamento de Genética Médica – Grupo de Displasias Esqueléticas.

A investigação foi realizada para detecção de uma mutação de ponto (SNV = single nucleotide variation) no gene *COL2A1*.

A análise molecular do gene *COL2A1* foi realizada de formas diferentes entre o paciente propósito e os demais pacientes.

O paciente índice foi investigado com sequenciamento de nova geração com painel de genes internos para displasias ósseas (38). Os seguintes genes foram incluídos no painel: *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *ADAMTSL2*, *ARSE*, *B3GALT6*, *B3GALT3*, *B4GALT7*, *CA2*, *CANT1*, *CCDC8*, *CEP120*, *CHST11*, *CHST14*, *CHST3*, *CHSY1*, *CLCN7*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*, *COL10A1*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*, *COMP*, *CSGALNACT1*, *CUL7*, *DYM*, *DYNC2H1*, *DYNC2LI1*, *EBP*, *EIF2AK3*, *EVC*, *EVC2*, *EXOC6B*, *FBN1*, *FLNB*, *GNAS*, *HSPG2*, *ICK*, *IFT43*, *IFT52*, *IFT80*, *IFT81*, *IFT122*, *IFT140*, *IFT172*, *IMPAD1*, *KIAA0586*, *KIF22*,

LBR, LIFR, LMX1B, LTBP2, LTBP3, NEK1, NIN, OBSL1, OSTM1, PCNT, PDE4D, PEX5, PEX7, PLEKHM1, PRKAR1A, RUNX2, SLC26A2, SLC35D1, SNX10, TBX4, TCIRG1, TCTEX1D2, TCTN3, TGDS, TNFRSF11A, TNFSF11, TRPV4, TTC21B, WDR19, WDR34, WDR35, WDR60, XRCC4, XYLT1.

Nesse paciente índice, os éxons e as regiões limítrofes íntron-éxon do gene *COL2A1* (NM_001844 / NP_001835) foram investigados pelo método de sequenciamento de última geração pela plataforma Nextera-MiSeq (Nextera Rapid Capture Enrichment-Illumina com o equipamento MiSeq, Illumina Inc.). O resultado foi validado pelo sequenciamento de Sanger do éxon 13 (38).

Nos demais indivíduos da família, as regiões limítrofes íntron-éxon do éxon 13 do gene *COL2A1* (NM_001844 / NP_001835) foram investigadas pelo sequenciamento de Sanger.

m) Ressonância

Uma paciente realizou ressonância de punho no equipamento de Corpo Signa HDX 1,5 Tesla, GE (Waukesha EUA)

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva com as medidas de tendência central e de dispersão dos dados.

Os dados foram inseridos em banco de dados no programa Excel 2016 e as análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS 24 (USA).

3.9. QUESTÕES ÉTICAS

Este trabalho foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsink. Todos os pacientes incluídos no estudo participaram da pesquisa de forma voluntária após terem sido devidamente esclarecidos de seus objetivos e assinado o TCLE. Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras

Sociais-DF / Rede Sarah com o seguinte registro na plataforma Brasil CAAE 16233919.7.0000.0022 (anexo VI).

4. RESULTADOS

4.1. SELEÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

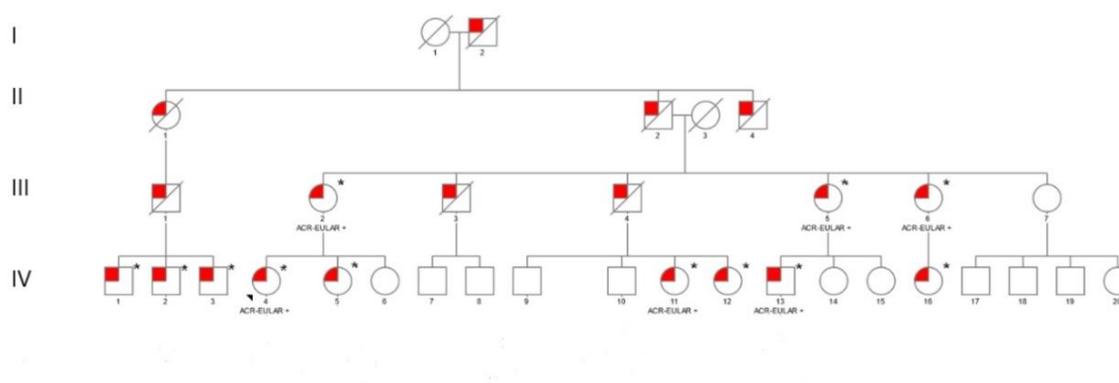
Durante o período do estudo, foram avaliados 12 pacientes da mesma família que apresentavam manifestações articulares e que vinham sendo acompanhados de maneira regular no ambulatório de reumatologia do Hospital Sarah Brasília. Todos os pacientes avaliados inicialmente foram incluídos no estudo.

4.2. HEREDOGRAMA – PADRÃO DE HERENÇA

Na figura 6 é apresentado o heredograma da família e o padrão de herança autossômica dominante.

Para construção do heredograma foi utilizada a ferramenta Progeny Free Online Pedigree Tool.

Figura 6: Heredograma da família



A cabeça de seta indica o paciente índice. Os indivíduos assinalados em vermelho indicam presença de dor articular. Os indivíduos indicados com asteriscos apresentam a variante patogênica R275C. ACR-EULAR + indicam os pacientes que preencheram critério para artrite reumatoide ACR-EULAR.

Fonte: <https://pedigree.progenygenetics.com/>, adaptações pela própria autora

4.3. DESCRIÇÃO DO PACIENTE ÍNDICE

A paciente índice (IV-4) é uma mulher de 39 anos que apresentava dores nos quadris e joelhos após exercícios físicos desde a primeira década de vida. Apresentava queixa também de joelhos largos na infância. Aos 18 anos passou a ter quadro de poliartrite nas mãos, joelhos e tornozelos. Apresenta estatura normal de

171cm, provas inflamatórias (VHS e PCR) aumentadas; ultrassonografia de punho com sinais de sinovite e seu quadro clínico preenchia aos critérios ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide. Apresenta terceiro e quarto dedos curtos bilaterais (figura 20). As radiografias evidenciam platispondilia, osteoartrite nos quadris, joelhos e punhos. Aos 31 anos, foi submetida a uma artroplastia total do quadril esquerdo devido a osteoartrite grave. Seu primeiro diagnóstico foi artrite reumatoide juvenil, que evoluiu para a forma adulta de artrite reumatoide.

4.4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

As características demográficas e clínicas dos 12 pacientes estudados estão apresentadas na tabela 1 e figuras 7 e 8. Há um predomínio do sexo feminino. As idades variaram entre 21 e 60 anos (tabelas 1 e 5). Todos apresentavam estatura normal. A maioria dos pacientes apresentavam intensidade de dor moderada a intensa, com média de dor 7,0 (desvio padrão 2,27) e mediana de 7,5. A avaliação global dos pacientes está representada no gráfico de box plot (figura 8). A mediana da avaliação global do paciente (AGP) é 8, o valor mínimo é 3 e máximo 10, o primeiro quartil de 5,75 e o terceiro 9,125. Os valores encontrados entre o primeiro e terceiro quartis são considerados altos indicando uma saúde global ruim. A média da AGP é de 7,4 com desvio padrão de 2,24.

Nove (9) pacientes apresentam queixa de déficit auditivo, porém, apenas um paciente teve acesso ao serviço de saúde que detectou disacusia neurosensorial leve a moderado bilateral.

Seis pacientes já tinham sido submetidos a artroplastia de quadril (tabela 5), sendo que quatro pacientes o procedimento foi realizado antes dos 35 anos. As biópsias das sinóvias dos pacientes que foram submetidos a artroplastia evidenciavam sinovite de baixo grau.

Tabela 1: Características demográficas e clínica dos pacientes adultos

Sexo	
Feminino	8 (66%)
Masculino	4 (33%)
Idade (anos)	
Média (DP)	38,3 (13,53)
Mediana	33,5
Mínimo - máximo	21-60
Estatura (cm)	
Mínimo- máximo	157-181

DP= desvio padrão

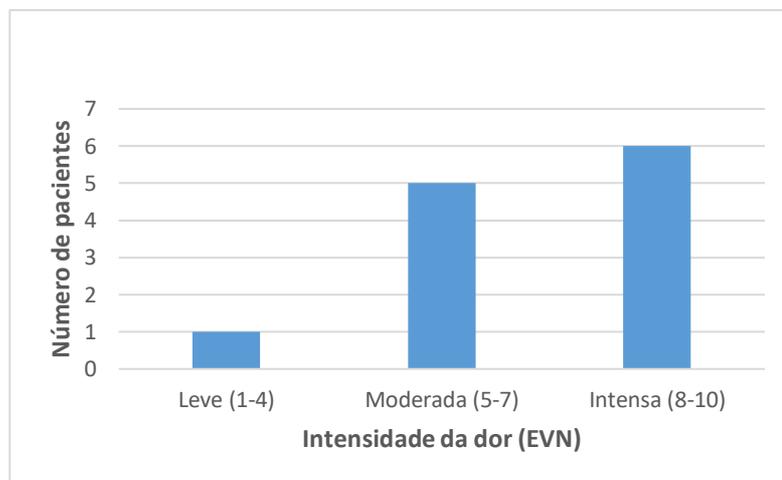
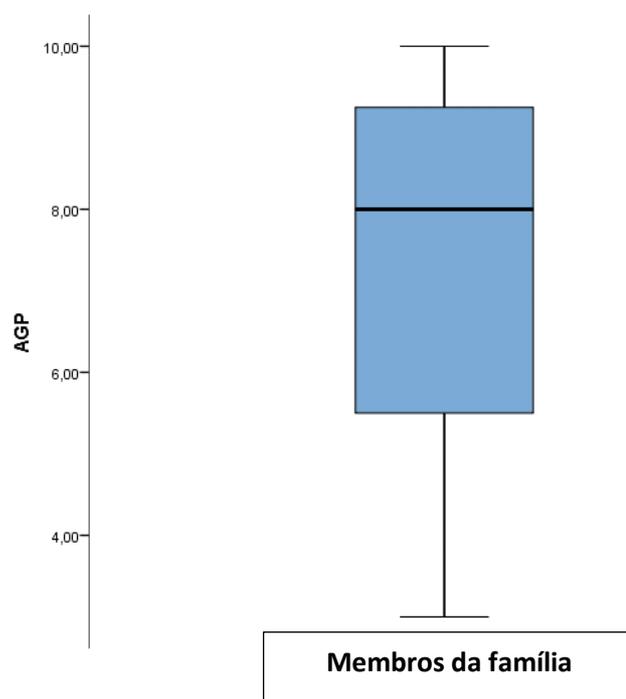
Figura 7: Avaliação da intensidade da dor pela escala visual numérica (EVN)

Figura 8: Box plot: avaliação global do paciente (AGP)

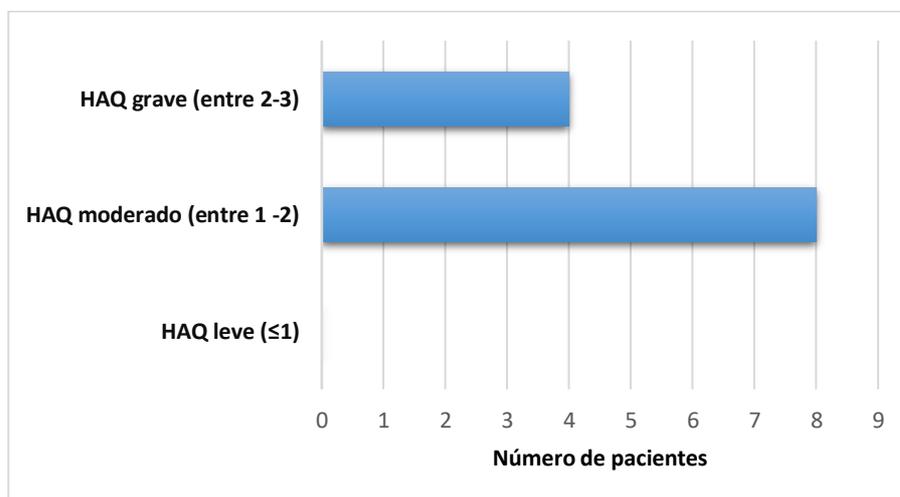
4.5. CARACTERÍSTICAS DA QUALIDADE DE VIDA, DA FUNCIONALIDADE E AUTO EFICÁCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

As características da qualidade de vida, avaliada pelo questionário SF-36, está presente na tabela 2. Observa-se que a maioria dos valores médios para cada domínio do questionário está abaixo de 50, indicando uma qualidade de vida ruim, e que o valor médio menor foi obtido para o domínio de capacidade funcional. Os domínios do componente físico tiveram pontuação menor do que os domínios do componente mental.

Tabela 2: Valores obtidos para cada domínio do questionário SF-36

Domínios	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Capacidade funcional	23,75	14,00	25	0	50
Aspectos físicos	35,41	36,08	25	0	100
Dor	38,54	24,73	36,25	0	80
Estado geral da saúde	31,41	22,30	30	5	75
Vitalidade	54,16	21,30	55	20	95
Aspectos sociais	59,37	23,30	62,5	12,5	100
Aspectos emocionais	47,21	41,33	49,95	0	100
Saúde mental	55,95	29,39	54	8	96

Em relação ao nível de incapacidade funcional avaliado pelo HAQ-DI, nenhum paciente apresentou incapacidade leve, 8 (66%) pacientes apresentaram incapacidade moderada e 4 (33%) apresentaram grave incapacidade funcional (figura 9), sendo que o HAQ-DI mediano da população estudada foi de 1,875 (variando de 1,125 a 2,625, média de 1,836).

Figura 9: Avaliação da incapacidade funcional pelo questionário HAQ-DI

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

Em relação a auto eficácia pode-se dizer que a auto eficácia dos pacientes foi moderada. Observa-se na tabela 3, a média, o desvio-padrão, a mediana e o valores mínimos e máximos na amostra estudada.

Tabela 3: Resultados quanto a crença de auto-eficácia

Crença de auto eficácia	Média (DP)	Mediana	Mínimo-máximo
Auto eficácia para controle de dor (AED)	51,33 (22,29)	50	18-86
Auto eficácia para funcionalidade (AEF)	64,13 (21,85)	66,87	35-96,25
Auto eficácia para outros sintomas (AES)	62,29 (18,65)	61,87	62,29-93,75
Auto eficácia para dor crônica (AEDC) escore total	177,75 (57,22)	165,62	89,75-276

4.6. CARACTERÍSTICAS DO ACOMETIMENTO ARTICULAR DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O quadro de artralgia de todos os membros da família se iniciou ou na primeira ou segunda década de vida, geralmente com dor nas articulações dos membros inferiores após exercícios físicos. O acometimento poliarticular e com características inflamatórias se iniciou na idade adulta na maioria dos pacientes. Em alguns casos foram necessárias realizações de artrocenteses de joelhos para alívio. Todos os pacientes apresentavam restrição dos movimentos cervicais por osteoartrite de interapofisárias (figura 13).

O número de articulações dolorosas acometidas por indivíduo variou de 2 a 26 articulações, com média de 10,25 (desvio padrão de 8,47). E o número de articulações edemaciadas variou de zero a 11 articulações, com média de 3,33 (desvio padrão de 3,47)

Dez (10) pacientes apresentavam acometimento das mãos, com queixas de poliartralgia de característica mecânica. Identificado sinovite clínica das articulações das mãos (punhos e metacarpofalangeanas) em seis (6) pacientes (figura 12).

Na tabela 4, apresentamos a média, desvio padrão e valores mínimos e máximos das articulações acometidas nos 12 pacientes.

Tabela 4: Número de articulações acometidas em todos os pacientes avaliados

Média NAD (DP)	Mínimo-máximo NAD	Média NAE (DP)	Mínimo-máximo NAE
10,25 (8,47)	2-26	3,33 (3,47)	0-11

NAD = número de articulações dolorosas

NAE = número de articulações edemaciadas

DP = desvio padrão

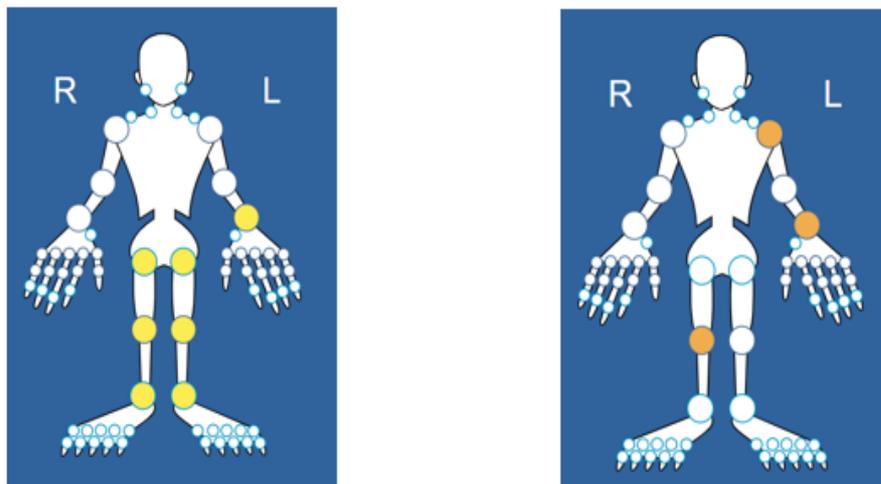
Foi utilizado a calculadora <http://www.epicore.ualberta.ca/demo/joints> para contabilizar o número de articulações dolorosas e edemaciadas.

Em relação ao critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010, seis (6) pacientes preencheram essa classificação atingindo pontuação maior ou igual a 6 (figura 6 e tabela 5). O número de articulações dolorosas (NAD) acometidas por indivíduo no grupo que preencheu esse critério variou de 6 a 26 articulações e o número de articulações edemaciadas (NAE) variou de 2 a 5.

No grupo que não preencheu o critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010, o número de articulações dolorosas acometidas por indivíduo variou de 2 a 5 articulações e o número de articulações edemaciadas variou de 0 a 3.

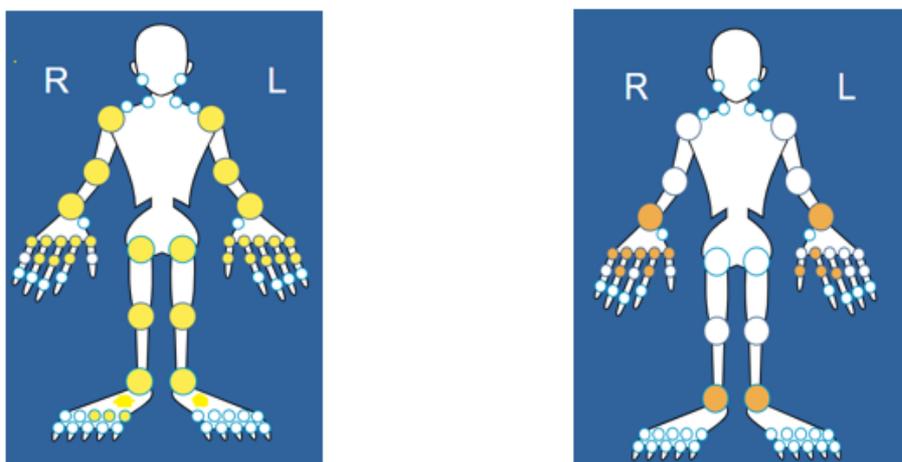
As articulações acometidas (NAD e NAE) dos pacientes que preencheram os critérios ACR-EULAR 2010 e dos que não preencheram foram marcadas no boneco da calculadora <http://www.epicore.ualberta.ca/demo/joints> (figuras 10 e 11). As figuras abaixo representam as articulações acometidas em cada grupo (grupo que preencheu os critérios ACR-EULAR e o grupo que não preencheu) separadas por dor e edema.

Figura 10: Grupo que não preencheu critério ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide



À esquerda em amarelo acometimento das articulações dolorosas (punho, quadril, joelhos e tornozelos). À direita em laranja acometimento das articulações edemaciadas (ombro, punho e joelho). Fonte: <http://www.epicore.ualberta.ca/demo/joints>, adaptações pela própria autora

Figura 11: Grupo que preencheu critério ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide



À esquerda em amarelo acometimento das articulações dolorosas (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais dos quirodáctilos, quadris, joelhos, tornozelos, médios pés e metatarsofalangeanas). À direita em laranja acometimento das articulações edemaciadas (punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais dos quirodáctilos e tornozelos). Fonte: <http://www.epicore.ualberta.ca/demo/joints>, adaptações pela própria autora

Figura 12: Foto da mão evidenciando aumento de volume no punho da paciente III-2



Comparando os dois grupos é possível observar que no grupo que não preencheu o critério ACR-EULAR 2010 houve acometimento de no máximo 5 articulações por indivíduo e com predomínio de grandes articulações como joelhos e quadril.

No grupo que preencheu os critérios ACR-EULAR 2010 houve maior número de articulações acometidas por indivíduo (no máximo 26 articulações) e com predomínio do acometimento das pequenas articulações das mãos.

4.7. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Quanto aos exames laboratoriais nenhum paciente apresentou positividade para o fator reumatoide e para o anti CCP somente um paciente teve positividade fraca (menor que 3 vezes valor superior da normalidade). Seis pacientes apresentavam alterações nas provas inflamatórias (tabela 5). Todos pacientes apresentavam HLA B27 negativo.

Quanto a análise molecular do gene *COL2A1* foi identificado a variante patogênica c.823C>T em heterozigose no éxon 13 de todos os pacientes estudados. Essa é uma mutação pontual do tipo missense em que ocorre uma substituição do

nucleotídeo Citosina na posição c.823 pela Timina. Essa variante patogênica causa uma troca de aminoácido p.Arg275Cys (aminoácido Arginina-275 trocado por cisteína)

4.8. CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Todos pacientes apresentavam platiespondilia (figuras 14 e 15), alargamento das epífises (figura 16), osteoartrite precoce (punhos, joelhos e quadris – figuras 16, 18 e 19) e encurtamento das 3ª e /ou 4ª metatarsos (figura 20). Alguns pacientes apresentavam osteoartrite de ombros (figura 17).

Sete pacientes apresentavam condromatose sinovial articular dos joelhos detectado pelas radiografias (figura 19).

Quanto as alterações nos metatarsos variaram de acometimento unilateral ou bilateral, de ambos 3º e 4º metatarsos ou acometimento único de um 3º ou de um 4º metatarso.

Figura 13: Radiografia de coluna cervical em perfil da paciente IV-5: osteoartrite de interapofisária



Figura 14: Radiografia de coluna torácica em perfil do paciente IV-13: platiespondilia

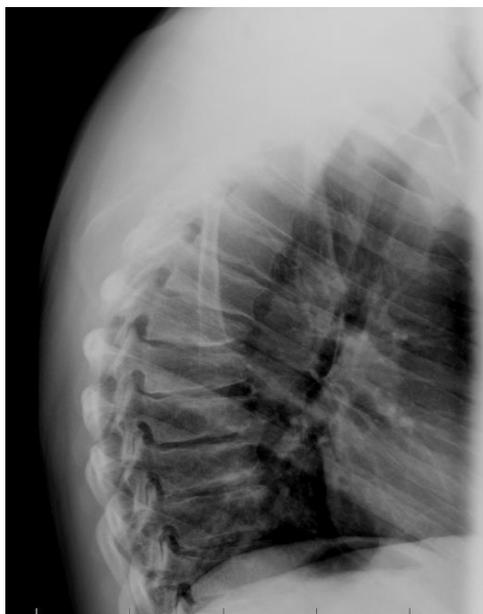


Figura 15: Radiografia de coluna lombar em perfil do paciente IV-13: platiespondilia



Figura 16: Radiografia de mãos da paciente III-5



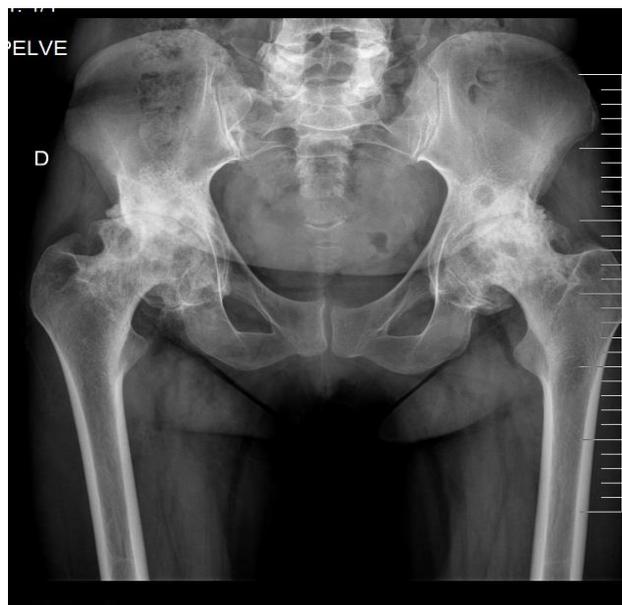
Osteoartrite intracárpica, rádio cárpica, de 1ª metacarpofalangeanas e interfalangeana dos 1º quirodáctilos, alargamento das epífises das metacarpofalangeanas

Figura 17: Radiografia de ombros da paciente III-5



Osteoartrite gleno umeral e condromatose sinovial

Figura 18: Radiografia de pelve da paciente III-2



Osteoartrite coxo femoral bilateral

Figura 19: Radiografia de joelhos do paciente IV-2



Osteoartrite de joelhos bilateral em AP e perfil. Condromatose sinovial

Figura 20: Radiografia dos pés da paciente IV-4



Encurtamento dos 3^o e 4^o metatarsofalangeanas

Seis pacientes portadores de sinovite clínica nas articulações das mãos foram submetidos a ultrassonografia reumatológica dos punhos e metacarpofalangeanas. Em cinco pacientes foi encontrado sinovite (figura 21 e tabela 5). Todos esses 5 pacientes preencheram critério ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide.

Figura 21: Ultrassonografia de punho da paciente III-2



Sinovite da articulação rádio cárpica

Uma paciente realizou ressonância de punho (figura 22) com presença de alterações inflamatórias.

Figura 22: Ressonância de punho da paciente III-2



Presença de derrame articular e edema ósseo

Tabela 5: Tabela resumo com as características dos indivíduos

Pac.	Idade	HAQ-DI	Dor (EVN)	NAD	NAE	VHS ou PCR	ACR-EULAR +/-	Sinovite pelo USG	Artroplastia de quadril (idade)
III-2	60	2,5	10	18	11	+	+	+	Sim (52)
III-5	58	2,625	10	26	5	+	+	+	Não
III-6	59	2,125	5	12	2	+	+	+	Sim (51)
IV-1	35	1,25	3	3	1	-	-	-	Não
IV-2	31	1,125	7	2	1	-	-	-	Não
IV-3	29	1,125	6	5	1	-	-	-	Não
IV-4	39	2,5	9	6	6	+	+	+	Sim (31)
IV-5	40	1,125	5	4	3	-	-	-	Sim (32)
IV-11	28	1,875	8	23	8	-	+	-	Sim (27)
IV-12	21	1,375	8	4	0	+	-	-	Não
IV-13	32	1,875	5	16	2	-	+	+	Sim (24)
IV-16	27	1,875	9	4	0	+	-	-	Não

Pac. = pacientes

NAD = número de articulações dolorosas

NAE = número de articulações edemaciadas

USG = ultrassonografia

EVN = escala visual numérica

5. DISCUSSÃO

5.1. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados do presente trabalho mostram 12 pacientes adultos portadores de displasia Tcheca manifestando osteoartrite generalizada. Pelo quadro de osteoartrite difuso são portadores de dor crônica, com a maioria dos pacientes apresentando dor moderada a intensa, saúde global ruim, incapacidade funcional moderada a grave, auto eficácia para dor moderada e qualidade de vida ruim.

Comparando a população estudada com uma amostra de portadores de artrite reumatoide (AR) do Uruguai (39) foi encontrado valores de intensidade de dor semelhantes. A média de dor da população Uruguai foi de 68,7 mm, aferida pela escala visual analógica de dor, e o da população brasileira foi de 7 cm, aferida pela escala numérica de dor. A avaliação global de saúde foi um pouco pior na população brasileira com a displasia do que na população do Uruguai com AR. A média da avaliação global de saúde dos pacientes portadores de displasia Tcheca foi de 7,4 cm e nos portadores de artrite reumatoide da população Uruguai foi de 66,4 mm. Quanto à capacidade funcional avaliada pelo HAQ em ambas as populações houve predomínio das deficiências moderadas a graves (39). As populações apresentavam média de articulações edemaciadas e dolorosas semelhantes. A média de articulações dolorosas nos portadores de AR do Uruguai foi de 7,2 comparado com 10,2 da população brasileira e a média de articulações edemaciadas foi de 3,2 nos portadores de AR comparado com 3,3 da com a da população brasileira.

Em relação à qualidade de vida, ao realizar uma comparação com a população estudada de portadores de displasia Tcheca com o trabalho de tradução e validação do SF-36 (29), que estudou uma amostra de brasileiros portadores de artrite reumatoide, podemos verificar que nos portadores de AR os valores médios dos componentes físico e mental foram melhores que do na população com displasia óssea. No estudo de validação, o componente físico teve valores médios entre 60 e 70 enquanto na população com displasia os valores médios estavam entre 20 e 40. Quanto ao componente mental, o estudo de validação teve resultados entre 60 e 90 e o da população com displasia os valores situaram-se entre 40 e 60. Uma das explicações para serem bem diferentes esses resultados é que a média de articulações dolorosas e edemaciadas foram diferentes entre as populações. Na população com AR a média de articulações dolorosas foi de 1,96 e a média de articulações edemaciadas foi de 1,22 (29), enquanto que na população com displasia

óssea a média de articulações dolorosas foi de 10,2 e edemaciadas foi de 3,3. Tanto os portadores de artrite reumatoide quanto os portadores de displasia tiveram pontuação pior no componente físico do que no mental.

Em relação à auto eficácia os valores médios encontrados para cada domínio variaram entre 50 e 65. Resultado semelhante foi encontrado na tese de validação do questionário de auto eficácia para o português (31), que estudou uma população de pacientes com dor crônica não oncológica de etiologias variadas incluindo fibromialgia, artrite, dor neuropática, dentre outras. Em ambos os estudos pode-se dizer que a auto eficácia dos pacientes foi moderada. Diante desse resultado de moderada auto eficácia nos portadores de displasia, verifica-se que há espaço para tratamento de crenças disfuncionais que podem influir na experiência da dor e da funcionalidade. Essa possibilidade de enfoque terapêutico é interessante diante da falta de terapia medicamentosa para as osteocondrodisplasias.

Não é comum pensar no diagnóstico de displasia óssea na prática clínica da reumatologia. No entanto, é importante destacar os achados inflamatórios detectados nos pacientes portadores da displasia Tcheca, como a presença de artrite detectada no exame físico, sinovite identificada por meio de exames de imagem e as alterações nas provas inflamatórias. Nesse estudo, metade dos pacientes avaliados preencheram critérios para a artrite reumatoide de acordo com a classificação ACR-EULAR 2010.

Nesse estudo ressaltamos a presença de artrite de punhos e metacarpofalangeanas dos pacientes com displasia Tcheca. Deve ser pensado na possibilidade da causa da artrite de punhos e metacarpofalangeanas ser uma doença sistêmica, sendo a artrite reumatoide uma das principais possibilidades. Outros estudos também mostraram o acometimento das articulações das mãos na displasia Tcheca. Nos estudos de Willians e Reginato et al. (3)(7) há relato de aumento dos punhos e metacarpofalangenas. Nas radiografias é possível visualizar a presença de osteoartrite dessas articulações. Chama atenção o fato de haver encurtamento dos metacarpofalangenas em alguns pacientes, o que é uma manifestação clínica que pode ajudar no diagnóstico diferencial com a artrite reumatoide. No estudo Xu et al. (21) em que dois pacientes chineses apresentam o diagnóstico de displasia Tcheca é possível visualizar a mão de um paciente com aumento de interfalangenas proximais.

Em relação às características inflamatórias da displasia Tcheca, outros estudos (7), (11), (13), (16), (18), (20), (22) mencionaram a displasia Tcheca como diagnóstico diferencial de artrite inflamatórias, mas sem aprofundar quais seriam as semelhanças. Devido às características semelhantes entre a displasia Tcheca e a artrite inflamatória, é possível que outros pacientes com displasia Tcheca sejam classificados erroneamente como artrite inflamatória.

Todos pacientes aqui estudados apresentavam encurtamento dos metatarsos, mas em dois pacientes (III-2 e IV-12) o encurtamento do metatarso só foi possível ser visualizado por meio de radiografias, pois a alteração era discreta. Outros estudos mostraram que nem todos os pacientes confirmados para displasia Tcheca apresentam encurtamento dos metatarsos (3)(16). Uma explicação é que essa característica se desenvolve mais tarde no quadro clínico. Outra sugestão é que essa anormalidade seja leve em alguns indivíduos afetados, e seria detectada somente por radiografias.

Podem haver características na infância que chamam atenção para a displasia Tcheca como os joelhos alargados e as dores nas articulações dos membros inferiores de característica mecânica. É importante notar que essa displasia óssea aparenta ser mais leve na infância e assim que os pacientes se tornam mais velhos, mais o padrão inflamatório se torna proeminente. Além disso, algumas manifestações que sugerem a displasia aparecem mais tardiamente como o encurtamento dos metatarsos, a condromatose sinovial e a perda auditiva (16).

Muitas displasias ósseas têm manifestações esqueléticas facilmente identificáveis como baixa estatura grave desproporcional, deformidades ósseas e faciais. Displasias esqueléticas com fenótipos sutis, estatura normal e artrite de início precoce como a displasia Tcheca, pode fazer o diagnóstico desafiante (20).

Esse estudo reforça que a displasia Tcheca é um diagnóstico diferencial para artrite reumatoide. As características que ajudam a diferenciar a displasia Tcheca da artrite reumatoide são o encurtamento dos metatarsos, história familiar positiva autossômica dominante para condição genética, platispondilia e perda auditiva neurossensorial.

5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações:

- Os membros não afetados não foram avaliados e também não foi realizada a análise genética dos mesmos
- Os pacientes falecidos que foram considerados como afetados (presente no heredograma) foram classificados de acordo com as informações dos descendentes
- Informações sobre encurtamentos dos metatarsos nos pacientes falecidos e afetados não estavam disponíveis
- Informações sobre a idade de início da perda auditiva também não foi possível de obter
- Não foi realizado exame de audiometria em 11 pacientes para documentação do déficit auditivo
- Informações confiáveis sobre o início dos sintomas e detalhes dos sintomas na infância não estavam disponíveis. Os dados são retrospectivos e passíveis de viés de memória.
- Nesse estudo não foram realizadas escalas de depressão, pois no geral há uma relação inversa entre auto-eficácia e depressão nos pacientes com dor crônica (31)
- Todos os pacientes avaliados eram da mesma família, o que poderia mascarar uma heterogeneidade fenotípica

Apesar das limitações, o presente estudo é inédito em trazer a primeira descrição de portadores de displasia Tcheca no Brasil e sendo essa a maior família já descrita no mundo. Também é o primeiro trabalho a avaliar a funcionalidade, a qualidade de vida e a auto-eficácia da dor nos portadores dessa displasia. Além disso, esse estudo é original em apontar quais características que diferenciam a displasia Tcheca da artrite reumatoide.

6. CONCLUSÃO

6.1. CONCLUSÕES DO ESTUDO

- Nesse estudo foi relatado a primeira família brasileira de portadores adultos da displasia Tcheca. Essa é a maior família com confirmação genética [detectado a variante patogênica c.823C>T (R275C) no gene COL2A1] da displasia Tcheca já reportada.
- Todos pacientes apresentavam platiespondilia, osteoartrite precoce, estatura normal e encurtamento dos 3º e /4º metatarsos.
- Foram encontrados achados clínicos (artrite), laboratoriais (aumento de provas inflamatórias) e nos exames de imagens (sinovite e osteoartrite de punhos) que se assemelham a artrite reumatoide
- Metade dos indivíduos preencheram critérios de classificação ACR-EULAR 2010 para artrite reumatoide, o que reforça a displasia Tcheca como diagnóstico diferencial para a artrite reumatoide
- Os achados que ajudam a diferenciar a displasia Tcheca da artrite reumatoide é o padrão de herança autossômico dominante, a platiespondilia, perda auditiva neurossensorial e o encurtamento dos metatarsos.
- Esse é o primeiro estudo que avalia funcionalidade, qualidade de vida e auto eficácia nos pacientes com displasia Tcheca. O resultado da incapacidade funcional foi moderada a grave, a qualidade de vida teve resultados abaixo de 50 no componente físico, indicando uma qualidade de vida ruim e a auto eficácia foi moderada.

6.2. PERSPECTIVAS

Infelizmente, não há tratamento específico para a displasia Tcheca, e a atual terapêutica disponível é de suporte. Esse trabalho trouxe mais dados sobre a displasia, porém mais conhecimento sobre essa condição é necessário para o desenvolvimento de medicamentos para prevenção de deformidades articulares, dor e incapacidade funcional.

7. REFERÊNCIAS

Bibliografia

1. Unger S, Cohn DH, Hall VCC, Savarirayan R, Sillence D, Superti-furga A, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2019 revision. 2019;(August):1–27.
2. Rimoin, DL; Lachman R. The chondrodysplasias. Principles and practice of medical genetics. 1983. 703–735 p.
3. Williams CJ, Considine EL, Knowlton RG, Reginato A, Neumann G, Harrison D, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia and precocious osteoarthritis in a family with an Arg75- > Cys mutation in the procollagen type II gene (COL2A1). Hum Genet. 1993;92:499–505.
4. Barat-Houari M, Sarrabay G, Gatinois V, Fabre A, Dumont B, Genevieve D, et al. Mutation Update for COL2A1 Gene Variants Associated with Type II Collagenopathies. Hum Mutat. 2016;37(1):7–15.
5. SILVEIRA KDC. Estudo das mutações no gene col2a1 em uma coorte de pacientes com displasias esqueléticas do grupo colagenopatia tipo ii segundo critérios clínico- radiológicos [Internet]. UNICAMP; 2014. Available from: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/312567/1/Silveira_Karin_adaCosta_M.pdf
6. Nishimura G, Haga N, Kitoh H, Tanaka Y, Sonoda T, Kitamura M, et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. Hum Mutat. 2005 Jul;26(1):36–43.
7. Reginato AJ, Passano GM, Neumann G, Falasca GF, Diaz-Valdez M, Jimenez SA, et al. Familial spondyloepiphyseal dysplasia tarda, brachydactyly, and precocious osteoarthritis associated with an arginine 75 → cysteine mutation in the procollagen type ii gene in a kindred of chiloee islanders. Arthritis Rheum. 1994;37(7):1078–86.
8. Hoornaert KP, Dewinter C, Vereecke I, Beemer FA, Courtens W, Fryer A, et al. The phenotypic spectrum in patients with arginine to cysteine mutations in the COL2A1 gene. jmedgenet. 2006;43:406–13.
9. Bleasel JF, Faure AB, Holderbaum D. Type II Procollagen Gene (COL2A1) Mutation in Exon 11 Associates with Sponyloepiphyseal Dysplasia, Tall Stature and Precocious Osteoarthritis. J Rheumatol. 1995;22(2):255–61.
10. Bleasel JF, Holderbaum D, Mallock V. Hereditary Osteoarthritis with Mild Spondyloepiphyseal Dysplasia - Are There “Hot Spots” on COL2A1? J Rheumatol. 1996;23(9):1594–8.
11. LOPPONEN T, KORKKO J, Lundan T, Seppa U. Childhood-Onset Osteoarthritis , Tall Stature , and Sensorineural Hearing Loss Associated With Arg 75 -Cys Mutation in Procollagen Type II Gene (COL2A1). Arthritis Rheum. 2004;51(6):925–32.
12. Carlson KM, Yamaga KM, Reinker KA, Hsia YE, Carpenter C, Abe LM, et al. Precocious osteoarthritis in a family with recurrent COL2A1 mutation. J Rheumatol. 2006;33(6):1133–6.
13. Marik I, Marikova O, Zemkova D, Kuklik M, Kozlowski K. Dominantly inherited progressive pseudorheumatoid dysplasia with hypoplastic toes. Skeletal Radiol. 2004;33(3):157–64.
14. Kozlowski K, Marik I, Marikova O, Zemkova D, Kuklik M. Czech Dysplasia Metatarsal Type. Am J Med Genet. 2004;91(January):87–91.

15. Hoornaert KP, Marik I, Kozlowski K, Cole T, Merrer M Le, Leroy JG, et al. Czech dysplasia metatarsal type : another type II collagen disorder. *Eur J Hum Genet.* 2007;1269–75.
16. Tzschach A, Tinschert S, Kaminsky E, Lusga E, Mundlos S, Graul-neumann LM. Czech Dysplasia : Report of a Large Family and Further Delineation of the Phenotype. *Am J Med Genet.* 2008;1864:1859–64.
17. Matsui Y, Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawabata H. Czech Dysplasia Occurring in a Japanese Family. 2009;2285–9.
18. Burrage LC, Lu JT, Liu DS, Moss TJ, Gibbs R, Schlesinger AE, et al. Early Childhood Presentation of Czech Dysplasia. *Clin Dymorphol.* 2013;22(2):76–80.
19. Lankisch P, Hönscheid A, Schaper J, Borkhardt A, Laws H. COL2A1 mutation as a cause of premature osteoarthritis in a 13-year-old child. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2013;7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.007>
20. Bouchard M, Mattioli-Lewis T, Czerniecki S, Shenoi S, Goldberg MJ. Czech Dysplasia Masquerading as Juvenile Idiopathic Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol.* 2018;00(00):1.
21. Xu Y, Li L, Wang C, Yue H, Zhang H, Gu J, et al. Clinical and molecular characterization and discovery of novel genetic mutations of Chinese patients with COL2A1-related dysplasia. *Int J Biol Sci.* 2020;16(5):859–68.
22. Markova T, Kenis V, Melchenko E, Osipova D, Nagornova T, Orlova A, et al. Clinical and Genetic Characteristics of COL2A1-Associated Skeletal Dysplasias in 60 Russian Patients : Part I. *Genes (Basel).* 2022;13(1).
23. Gregersen PA, Savarirayan R. Type II Collagen Disorders Overview 1 . Clinical Characteristics of Type II Collagen Disorders. *GeneReviews.* 2019;1–23.
24. Lindsay BURRAGE. Spondyloepiphyseal dysplasia with metatarsal shortening. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=16705&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=czech&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Spondyloepiphyseal-dysplasia-with-metatarsal-shortening&title=Sp.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=16705&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=czech&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Spondyloepiphyseal-dysplasia-with-metatarsal-shortening&title=Sp.) 2020.
25. [https://www.omim.org/clinicalSynopsis/table?mimNumber=132450,619248,200610,608805,609162,156550,150600,604864,151210,183900,184250,616583,271700,609508,108300.](https://www.omim.org/clinicalSynopsis/table?mimNumber=132450,619248,200610,608805,609162,156550,150600,604864,151210,183900,184250,616583,271700,609508,108300)
26. Carvalho RC de, Maglioni CB, Machado GB, Araújo JE de, Resende J, Silva T da, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil : a national internet-based survey study. *Br J Pain.* 2018;1(4):331–8.
27. Gureje O, Korff M Von, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-being. *JAMA.* 2015;280(2):147–52.
28. Salvetti M de G, Pimenta CA de M. Dor crônica e a crença de auto-eficácia. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41(1):135–40.
29. CICONELLI RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36).” Tese Univ Fed São Paulo [Internet]. 1997;01–120. Available from: <http://www.repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/15360/Tese-3099.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Bandura A. SELF-EFFICACY: TOWARD A UNIFYING THEORY OF

- BEHAVIORAL CHANGE. *Psychol Rev.* 1977;84(2):191–215.
31. Salvetti M de G. Crença de auto-Eficácia e validação da “Chronic Pain Self-Efficacy Scale.” 2004.
 32. Ferraz M. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional “Stanford health assessment questionnaire”. [Tese - Doutorado] [Internet]. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 1990. Available from: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/13967>
 33. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The Measurement of Clinical Pain Intensity : a Comparison of Six Methods. *Pain.* 1986;27(1):117–26.
 34. Salvetti M de G, Pimenta CA de M. Intensidade da dor e adequação de analgesia 1. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2005;13(5):692–9.
 35. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016;18(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1151-6>
 36. Villeneuve, Edith; Nam, Jackie; Emery P. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Rev Bras Reum* [Internet]. 2010;50(5):481–3. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/bRRcHYVVXgG5Y559BBgWmJw/?lang=pt&format=pdf>
 37. Ranganath VK, Elashoff DA, Khanna D, Park G, Peter JB, Boniske C, et al. Age Adjustment Corrects for Apparent Differences in Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Values at the Onset of Seropositive Rheumatoid Arthritis in Younger and Older Patients. *J Rheumatol* [Internet]. 2005;32(6):1040–2. Available from: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/32/6/1040.full.pdf>
 38. Silveira KC, Kanazawa TY, Silveira C, Cavalcanti DP, Lacarrubba-flores MDJ. Molecular diagnosis in a cohort of 114 patients with rare skeletal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet .* 2021;187(3):396–408.
 39. Corbacho MI, Dapuetto JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2010;50(1).

8. ANEXOS

ANEXO I

SF-36 PESQUISA EM SAÚDE

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é : (circule uma)

- .Excelente 1
- .Muito boa 2
- .Boa 3
- . Ruim..... 4
- .Muito Ruim..... 5

2. **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora** ?

(circule uma)

- . Muito melhor agora do que a um ano atrás 1
- . Um pouco melhor agora do que a um ano atrás 2
- . Quase a mesma de um ano atrás 3
- . Um pouco pior agora do que há um ano atrás 4
- . Muito pior agora do que há um ano atrás 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não.Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa , passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se , ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

- . De forma nenhuma 1
- . Ligeiramente..... 2
- . Moderadamente 3
- . Bastante..... 4
- . Extremamente..... 5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas**?

(circule uma)

- . Nenhuma 1
- . Muito leve..... 2
- . Leve..... 3
- . Moderada 4
- . Grave..... 5
- . Muito grave 6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

- . De maneira alguma 1
- . Um pouco 2
- . Moderadamente..... 3
- . Bastante 4
- . Extremamente 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **as últimas 4 semanas**.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do Tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas **4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividade sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

- . Todo o tempo..... 1
- . A maior parte do tempo 2
- . Alguma parte do tempo..... 3
- . Um pequena parte do tempo 4
- . Nenhuma parte do tempo 5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é **cada** uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A Maioria Das Vezes Falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO II

Escala de Auto-Eficácia para Dor Crônica (AEDC)

Nome: _____ Data _____

Auto-eficácia para controle da dor (AED)

Gostaríamos de saber de que maneira sua dor afeta você. Para cada pergunta circule o número que corresponde a quanta certeza você tem de poder realizar as tarefas mencionadas.

1. Quanta certeza você tem de que pode diminuir um pouco sua dor ?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada Certeza				muita certeza		

2. Quanta certeza você tem de que pode continuar a realizar a maioria das suas atividades diárias?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada Certeza				muita certeza		

3. Quanta certeza você tem de que consegue impedir que a dor interfira com seu sono?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada Certeza				muita certeza		

4. Quanta certeza você tem de que consegue promover uma redução pequena ou moderada na sua dor?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada Certeza				muita certeza		

5. Quanta certeza você tem de que pode promover uma grande redução na sua dor?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada Certeza				muita certeza		

Auto-eficácia para funcionalidade (AEF)

Gostaríamos de conhecer sua auto-confiança para realizar algumas atividades diárias. Para cada pergunta, circule o número que corresponde à quanta certeza você tem de poder realizar as tarefas, sem ajuda de outras pessoas. Por favor considere aquilo que pode fazer no dia-a-dia, não atividades isoladas que exijam um esforço extraordinário.

ATUALMENTE QUANTA CERTEZA VOCÊ TEM DE QUE PODE:

1. Caminhar 800 metros em terreno plano?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

2. Levantar uma caixa pesando 5 quilos?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

3. Realizar um programa diário de exercícios a serem feitos em casa?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

4. Realizar os trabalhos de cuidados da casa?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

5. Fazer compras de supermercado ou de roupas?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

6. Participar de atividades sociais?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

7. Dedicar-se a passatempos ou atividades recreativas?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

8. Participar de atividades familiares?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza			muita certeza		

9. Realizar as tarefas de trabalho que você tinha antes do início da dor crônica?

(Para donas de casa, favor considerar as tarefas da casa como as tarefas de trabalho).

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza			Moderada certeza				muita certeza		

Auto-Eficácia para lidar com outros sintomas (AES)

Gostaríamos de saber como você se sente em relação à sua capacidade de controlar sintomas físicos como a fadiga e a dor. Para cada pergunta, circule o número que corresponde à quanta certeza você tem de que atualmente pode realizar as atividades ou tarefas mencionadas.

1. Quanta certeza você tem de que pode controlar sua fadiga?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

2. Quanta certeza você tem de que pode regular sua atividade de forma a ficar ativo sem piorar os sintomas físicos (por exemplo, fadiga, dor)?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

3. Quanta certeza você tem de que pode fazer alguma coisa para se sentir melhor quando está triste?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

4. Comparando-se com outras pessoas com problemas de saúde crônicos como o seu, quanta certeza você tem de que pode controlar sua dor durante suas atividades diárias?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

5. Quanta certeza você tem de que pode controlar seus sintomas físicos de forma a poder fazer as coisas que gosta?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

6. Quanta certeza você tem de que pode lidar com a frustração provocada por problemas de saúde crônicos?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza						moderada certeza		muita certeza	

7. Quanta certeza você tem de que pode lidar com dor leve ou moderada?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza				muita certeza	

8. Quanta certeza você tem de que pode lidar com dor forte?

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
muita incerteza				moderada certeza				muita certeza	

ANEXO III

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do projeto: Relato da displasia óssea tipo Czech em uma grande família brasileira reforça o quadro relevante de osteoartrite

Pesquisador responsável: Larissa Aniceto Moreira

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estudará as alterações clínicas de indivíduos com uma forma de displasia óssea denominada displasia óssea do tipo Czech.

A sua participação é voluntária e consiste em permitir informar os seus dados dos problemas de saúde para que possa ser analisado juntamente com os outros participantes, todos membros da sua família, como um grupo. Não haverá qualquer tipo de identificação dos participantes. Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum pagamento por participar do estudo.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação, quando da apresentação dos resultados em publicação ou encontro científico ou educativo, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa.

Você poderá se recusar a participar dessa pesquisa a qualquer momento bastando para isso informar ao pesquisador responsável, não havendo nenhum prejuízo no seu tratamento, se esta for a sua decisão.

Todas as informações serão obtidas a partir dos dados que já foram informados nas consultas de atendimento e nos exames complementares já realizados no Hospital SARAH Brasília.

Não haverá nenhum risco ou desconforto previsível como resultado direto da sua participação neste estudo. Os resultados deste estudo servirão para obter um melhor conhecimento sobre a displasia óssea Tcheca (*Czech dysplasia*) para que outros profissionais de saúde possam reconhecer e manejar os problemas associados a esta condição genética, a displasia Tcheca.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e e-mail do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação agora ou a qualquer momento posterior.

Pesquisador responsável: Larissa Aniceto Moreira, SQS 211 Bloco H, Brasília =DF; e-mail:13994@sarah.br. Telefone (61)999330363.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais que poderá ser contatado em caso de questões éticas pelo telefone (61)3319-1494 ou e-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br

Nome e assinatura do participante

Nome e assinatura do pesquisador

ANEXO IV

Questionário de Capacidade Funcional – HAQ-DI

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
02. Lavar a sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
03. Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
04. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
05. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
06. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
07. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
08. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
09. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3

12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 Kg, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar a água?	0	1	2	3

Escores dos componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: Maior escore =

Componente 2, perguntas 3 e 4: Maior escore =

Componente 3, perguntas 5, 6 e 7: Maior escore =

Componente 4, perguntas 8 e 9: Maior escore =

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: Maior escore =

Componente 6, perguntas 13 e 14: Maior escore =

Componente 7, perguntas 15 e 16: Maior escore =

Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: Maior escore =

ANEXO V

Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010

População-alvo (quem deve ser testado?)	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema). * Sinovite que não seja melhor explicada por outra doença.	
*Os diagnósticos diferenciais são diferentes em pacientes com diferentes apresentações, mas podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes um reumatologista deve ser consultado.	
Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR	
Envolvimento articular^A	
1 grande articulação ^B	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ^C articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^D (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia^E (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo <u>ou</u> AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto <u>ou</u> AAPC positivo em título alto	3
Provas de fase aguda^F (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal <u>e</u> VHS normal	0
PCR anormal <u>ou</u> VHS anormal	1
Duração dos sintomas^G	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^AO envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídas da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

^BSão consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

^CSão consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

^DNesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temperomandibular, omioclavicular e esternoclavicular).

^ENegativo refere-se a valores (Unidade Internacional-UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo".

^FNormal / anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (*Outras causas de ELEVACÃO das PROVAS de fase aguda DEVEM ser excluídas*).

^GDuração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR = fator reumatoide; AAPC = anticorpos antiproteína/ peptídeo citrilinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

ANEXO VI

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relato da displasia óssea tipo Czech em uma grande família brasileira reforça o quadro relevante de osteoartrite

Pesquisador: DANIEL ROCHA DE CARVALHO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 16233919.7.0000.0022

Instituição Proponente: Associação das Pioneiras Sociais-DF / Rede Sarah

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.528.792

Continuação do Parecer: 3.528.792

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1372711.pdf	09/08/2019 17:21:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CZECHeditado_PB_090819.docx	09/08/2019 17:20:47	DANIEL ROCHA DE CARVALHO	Aceito
Outros	cartarespostaProjetoCzech060819.pdf	06/08/2019 19:13:52	DANIEL ROCHA DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Czech_060819.docx	06/08/2019 19:08:07	DANIEL ROCHA DE CARVALHO	Aceito
Outros	decl1.odt	06/08/2019 12:15:48	Mauren Alexandra Sampaio	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoprojetoPBCZECH240619.pdf	24/06/2019 23:17:04	DANIEL ROCHA DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 23 de Agosto de 2019

Assinado por:
Mauren Alexandra Sampaio